

Abstrakt

Sluchová ztráta způsobená stárnutím, nazývaná presbyakuze, se stává jednou z nejčastějších zdravotních postižení starších osob. Navzdory intenzivnímu výzkumu jsou změny sluchu spojené se stárnutím stále málo prozkoumány a vzhledem k dlouhodobému stárnutí populace je velmi žádoucí prohloubit znalosti mechanismů presbyakuze. Zaměřili jsme se proto na zjištění změn, které nastávají ve struktuře a funkci sluchového systému mozku pokusných zvířat v souvislosti se stárnutím.

V první studii jsme ověřovali hypotézu snížené inhibiční funkce mozku u potkana během stárnutí tím, že jsme hodnotili změny v obsahu dvou izoform enzymu glutamátdekarboxylázy (GAD65 a 67), který je klíčovou molekulou pro syntézu GABA. Naše výsledky prokázaly využitím metody western blot celkový pokles hladin proteinů GAD65 a GAD67 a na základě imunohistochemie významné změny v imunoreaktivitě GAD65 a GAD67 v colliculus inferior a ve sluchové kůře potkana během stárnutí. Snížil se počet GAD65- a 67-imunoreaktivních těl neuronů a poklesla jejich optická denzita. Získaná data vykazují podobný charakter změn, mají podobný průběh u obou izoform GAD a i u obou sledovaných kmenů potkanů – rychlestárnoucího kmene Fischer 344 (F344) i fyziologicky stárnoucího kmene Long Evans (LE).

V dalším experimentu jsme hodnotili změny kalbindinu (CB) a kalretininu (CR), vápník vázících proteinů, které se v centrální části sluchového systému vyskytují převážně v GABAergních neuronech. Jejich úloha bývá spojována s neuroprotektivní funkcí, avšak jejich změny během stárnutí nejsou příliš známy. Naše výsledky prokázaly výrazné snížení hladiny proteinů CB a CR, stejně tak snížení počtu i objemu CB-ir a CR-ir neuronů v průběhu stárnutí v horních etážích sluchové dráhy u potkanů kmene LE a F344. Stejně jako v předchozím experimentu i zde naměřená data vykazují uniformní charakter těchto změn. Za prvé pozorované změny byly obdobné jak v podkorových, tak korových oblastech centrální sluchové dráhy, ale také ve zrakové kůře. Za druhé stárnutím způsobené změny vykazaly u obou sledovaných kmenů podobný průběh. Za třetí data získaná metodou western blot byla v zásadě ve shodě s daty získanými imunohistochemickými metodami. Navíc jsme prokázali, že pokles v hladinách CB byl výraznější než u CR.

Základem třetího experimentu byla skutečnost, že stárnutí sluchového systému se manifestuje nižší reaktivitou na zvukové podněty. Testovali jsme proto oba zmiňované kmene potkanů v testu úlekové reakce (ASR) a v testu prepulzní inhibice (PPI), a to ve třech různých věkových kategoriích. Naše výsledky ukazují, že mezi potkany kmene LE a F344 existuje

rozdíl ve změnách úlekové reakce na zvukový stimul v souvislosti se stárnutím. Potkani F344 mají menší ASR amplitudy než potkani LE téměř ve všech případech zvukové stimulace. ASR amplitudy u potkanů F344 ve srovnání s kmenem LE klesají během stárnutí rychleji. Stejně tak prepulzní inhibice se manifestuje u F344 potkanů méně než u LE. Nicméně relativní pokles PPI při stárnutí je u obou kmenů podobný a signifikantního snížení PPI se dosahuje pouze u starých zvířat.

Stejnou metodiku jsme použili v poslední studii, v níž bylo naším cílem zjistit behaviorální reaktivitu na zvukové podněty v dospělosti po hlukové expozici v raném věku. Behaviorální reakce by mohly odrážet změněný charakter reprezentací různých frekvencí zvuku. Naše data ukázala, že audiogramy potkanů s ranou expozicí hluku a potkanů bez expozice se od sebe v dospělosti významně neliší, amplitudy ASR jsou však u exponovaných zvířat menší v případě velké intenzity bílého šumu a tónových podnětů o frekvenci ≥ 4 kHz a také účinnost PPI je u exponovaných zvířat signifikantně vyšší při nízkých intenzitách prepulzu (20–30 dB SPL) oproti kontrolním zvířatům. Celkově tyto studie naznačují, jaké změny se mohou vyskytnout ve sluchovém systému mozku potkana v souvislosti se stárnutím a jaké behaviorální testy mohou jako indikátor těchto změn sloužit.

Klíčová slova: sluch, stárnutí, Fischer 344, Long Evans, GAD, GABA, kalbindin, kalretinin, ASR, PPI, raná hluková expozice.