

NEUROPROTECȚIA ÎN ACCIDENTELE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE ȘI ÎN EPILEPSIE

O. Băjenaru

Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București

Rezumat

Conceptele de neuroprotecție și neuroplasticitate, până nu demult utilizate mai mult teoretic și intuitiv, au căpătat în ultimii ani un conținut real, concret, datorită aportului neuroștiințelor moderne care încep să identifice mecanismele celulare și moleculare ale dezvoltării și funcționării țesutului cerebral în condiții normale și patologice. Două dintre afecțiunile neurologice cu mare importanță medicală și socială prin impactul lor asupra calității vieții zilnice a celor afectați, asupra stării de sănătate publică prin mortalitatea și morbiditatea ridicată, dar și prin numărul mare de pacienți cu handicap major, respectiv accidentele vasculare cerebrale și epilepsia, sunt în atenția cercetătorilor, pentru ca, identificând mecanismele lezionale, dar și pe cele care permit facilitarea recuperării neurologice, să beneficieze de o terapie neuroprotectoare și eventual de promovare a neuroplasticității. Sunt analizate particularitățile acestor procese în cele două tipuri de maladii, subliniindu-se atât verigile lor comune cât și aspectele antagonice, care impun utilizarea extrem de rațională a celor două tipuri de tratamente, cu scopuri diferite în mare măsură în cele două tipuri de afecțiuni.

Cuvinte cheie: neuroprotecție; neuroplasticitate, glutamat; kindling; scleroză hipocampică

Abstract

The concepts of neuroprotection and neuroplasticity, till recently used rather theoretically, have got during the last years a more real, concrete content due to the data coming from modern neurosciences which begin to identify the mollecular and cellular mechanisms of the development and functioning of the nervous tissue in normal and pathological conditions. Two of the neurological diseases of great medical and social importance through their impact over the quality of daily activity of the patients, but also over the public health due to their raised morbidity, mortality and the great number of patients with major handicap, respectively stroke and epilepsy, are the focus of such researches targeted at finding an efficient neuroprotective therapy and also promoting the neuroplasticity for a functional recovery. We analyze the particularities of these processes for the two type of diseases, with a special concern for their common pathways but also for their antagonic aspects, which imply a very judicious use of the two types of treatments, for different aims in the different diseases.

Key words: neuroprotection; neuroplasticity, glutamate, kindling; hippocampal sclerosis

Tratamentul AVC ischemic acut are ca obiective majore esențiale limitarea leziunilor vasculare și realizarea reperfuziei teritoriului de parenchim afectat (atunci când este posibil prin fibrinoliză), limitarea leziunilor cerebrale (realizabilă prin reperfuzie și terapii de neuroprotecție) și realizarea recuperării funcționale (având ca substrat promovarea neuroplasticității cerebrale).

Astăzi strategiile terapeutice pentru realizarea acestor obiective se bazează pe datele furnizate de imagistica cerebrală funcțională (PET, PWI, DWI) care au identificat în zona de penumbră ischemică mai multe teritorii de risc rezultate din neomogenitatea biologică determinată de extensia diferită a tulburărilor de perfuzie (identificată prin PWI) și a leziunilor tisulare (identificată prin DWI); această necorelare între cele două teritorii cu suprapunere parțială a dus la apariția conceptului de „mismatch“ care ne atrage atenția că în regiunea de ischemie cerebrală în care încă nu au apărut modificări de infarct există zone cu risc diferit de evoluție spre necroză sau salvare tisulară

și că dimensiunile acestor zone sunt dinamice în timp limitat, cu alte cuvinte există mai multe ferestre temporale care permit doar în interiorul lor instituirea unor modalități terapeutice precum reperfuzia, neuroprotecția sau promovarea neuroplasticității, în afara acestor ferestre astfel de tratamente fiind inadecvate sau chiar grevate de riscul unor efecte adverse grave (precum hemoragia indusă de fibrinolitice, sau blocarea mecanismelor neuroplasticității indusă de o medicație neuroprotectoare administrată dincolo de limita ferestrei sale).

Terapia de neuroprotecție destinată AVC ischemic acut trebuie să se bazeze pe cunoașterea aprofundată a modificărilor fiziopatologice care au loc în microcirculația cerebrală (disfuncția endotelială, prezența leziunilor inflamatorii mediate de leucocite și citokine, hiperagregabilitatea plachetară) care duc la transformarea protrombotică în acest teritoriu vascular indiferent de localizarea inițială a obstrucției vasculare, modificări care la rândul lor induc și agravează în timp modificările din paren-

chimul cerebral (prăbușirea metabolismului energetic celular, creșterea excesivă a activității glutamatului și a receptorilor săi cu apariția neuroexcitotoxicității, apariția radicalilor liberi în exces, incapacitatea funcțională a pompelor ionice, leziuni inflamatorii în țesutul nervos – toate acestea ducând în cele din urmă la constituirea de leziuni ireversibile ale acizilor nucleici, citoscheletului și moarte neuronală). În tot acest complex de evenimente patologice glutamatul joacă un rol cheie deoarece este unul dintre inductorii majori ai morții neuronale, iar pe de altă parte în etapa următoare (după constituirea infarctului cerebral) este principalul inductor al neuroplasticității reparatorii (atât pe cale directă cât și prin intermediul factorilor neurotrofici și citokinelor induse de denervarea generată de moartea neuronală). Observăm deci că glutamatul joacă roluri diferite în diferitele etape evolutive induse de ischemia cerebrală focală având un rol major în inducția morții neuronale în etapa inițială, dar fiind principalul promotor al neuroplasticității reparatorii în perioada care succede morții neuronale.

În esență, mecanismele neuroplasticității reparatorii după un AVC ischemic au ca substrat fenomenele de sprouting și sinaptogeneză apărute la nivelul terminațiilor neuronale, și posibil și neurogeneză, care determină o expansiune a zonelor corticale (în perioada care urmează constituirii definitive a infarctului cerebral) inițial perilezional, apoi la distanță în cortexul homolateral și ulterior controlateral pentru ca mai târziu preluarea funcțiilor pierdute să devină stabilă având o altă localizare prin limitarea modificărilor într-o zonă mai restrânsă în cortexul homolateral. În tot acest proces de modelare dinamică a hărților corticale se produc modificări ale circuitelor locale intracorticale care realizează translocarea și expansiunea reprezentărilor corticale, mediate de o semnalizare chimică și celulară complexă. În acest proces glutamatul are un rol promotor esențial, iar norepinefrina, dopamina, serotonina și acetilcolina au rol facilitator, în timp ce acidul gamaaminobutiric (GABA) are un efect de blocare a mecanismelor neuroplasticității. Este evident că o medicație neuroprotectoare (bazată în esență pe blocarea activității căii glutamatului și/sau facilitarea activității gabaergice) administrată prelungit după un AVC ischemic nu numai că nu este justificată (deoarece mecanismele asupra cărora acționează nu mai sunt operante), dar are și un efect negativ care blochează și întârzie recuperarea funcțională.

Înțelegem de aici un fapt esențial: conceptele de neuroprotecție și neuroplasticitate au un conținut diferit funcție de natura leziunilor cerebrale care definesc o anumită boală, deoarece este evident că toate cele descrise mai sus nu sunt aplicabile în alte afecțiuni precum bolile neurodegenerative sau epilepsia, motiv pentru care în fiecare situație particulară trebuie identificate mecanismele patogene specifice care induc leziuni cerebrale și pentru combaterea cărora trebuie identificate alte căi de neuroprotecție și de promovare a neuroplasticității atunci când este necesar și posibil; această din urmă afirmație poate fi justificată folosind ca exemplu o altă afecțiune

neurologică precum epilepsia, situație în care mecanismele neuroplasticității pot deveni ele însele un factor patogen major în evoluția bolii.

Pentru argumentarea acestor afirmații se impune o scurtă trecere în revistă a mecanismelor epileptogenezei, subiect încă incomplet elucidat în momentul de față.

Unul dintre mecanismele majore de epileptogeneză realizat experimental, dar discutabil încă în epilepsia la om, este kindling-ul; acest termen se referă la fenomenul prin care stimuli subliminari repetați, spațiați la anumite intervale de timp (nu continuu!) pot scădea pragul convulsivant, inducând activitate epileptică progresivă care culminează cu o criză generalizată, ulterior putând să apară crize spontane. Acest fenomen se dezvoltă stadial și realizează o diseminare graduală în structuri cerebrale îndepărtate de aria stimulată inițial, determinând modificări de lungă durată/permanente în funcția și structura neuronală, evidențiate prin alterări ale expresiei genice în neuroni individuali și rearanjarea conexiunilor sinaptice, cu alte cuvinte prin utilizarea mecanismelor plasticității neuronale (1, 2, 3).

Un alt mecanism implicat în epileptogeneză, bine argumentat prin studii histologice, este reprezentat de scleroza hipocampică; aceasta rezultă din pierderea neuronală la nivelul hipocampului (CA1, CA4) și girusului dentat, sprouting aberant al fibrelor „mossy” în girusul dentat care formează sinapse excitatorii pe dendritele din stratul molecular intern (4) și glioză densă cu alterarea structurii laminare a girusului dentat (expresie a dezorganizării aranjamentului normal al neuronilor). S-a putut demonstra că în acest proces astrocitele reactive au un rol de stimulare a sprouting-ului fibrelor nervoase recurente. Toate aceste modificări duc la reorganizarea circuitelor neuronale cu apariția de grupuri de neuroni cu descărcare sincronă care se pot constitui în focar epileptogen (5).

Un alt grup de cercetări asupra mecanismelor intime care determină epileptogeneza este constituit de studiile care folosesc modele experimentale de status epileptic (indus prin acid kainic sau pilocarpină) precum și de studiile din epilepsia temporală simptomatică. Principalele rezultate ale acestor cercetări se referă la: evidențierea în procesul de epileptogeneză a anumitor modificări ale unor molecule de ghidaj axonal (semaforine) (6); expresia alterată a unor gene care duc la o sinteză anormală de proteine (inclusiv neurotrofine) care determină remodelarea circuitelor neuronale; acumularea de BDNF, TrkB, CaMKII a și b în dendritele neuronilor hipocampali după crizele induse de pilocarpină (7) și în dezvoltarea kindling-ului (cu alte cuvinte modificări ale expresiei neurotrofinelor, ale expresiei unor receptori și în activitatea celulară a calciului).

În procesul de epileptogeneză s-au evidențiat modificări majore și complexe ale activității glutamat-ergice, care pot fi sintetizate după cum urmează:

- modificări ale receptorilor metabotropici ai glutamatului, în particular cei de tip mGluR5 care inițiază descărcarea neuronală (8);
- modificări ale receptorilor ionotropici ai glutamatului:
 - receptorii kainici care prin acțiunea lor postsinaptică convențională au un efect

excitator, iar prin acțiune presinaptică modulează cantitatea unor neurotransmițători în sinapsă (se remarcă faptul că receptorii kainici sunt abundenți în aria CA3 din hipocamp); prin depolarizarea axonală determinată de stimularea acestor receptori se realizează reglarea mai multor canale voltaj-dependente implicate în realizarea potențialului de acțiune dependent de procesul de intrare a calciului (9);

- receptorii NMDA suferă o alterare patologică demonstrată în modelele de epilepsie experimentală, având drept consecință apariția unor modificări plastice de durată în creier care conduc la epileptogeneză, inițiate de influxul intracelular crescut de calciu care induce modificări ale ADN în hipocamp și neocortex (10).

O altă categorie importantă de modificări care participă în epileptogeneză se referă la cele privind activitatea calciului neuronal. Neuronii cu activitate epileptică (studiați în culturi și în modelul experimental cu pilocarpină) au evidențiat alterări responsabile de alterarea homeostaziei calciului celular care conduc la modificări de plasticitate pe termen lung (7).

Modificările activității gabaergice (puse în evidență în modelul de epilepsie experimentală cu pilocarpină) au drept consecință dereglarea activității inhibitorii a inter-neuronilor gabaergici (fiind demonstrate modificări structurale ale receptorilor lor și modificări ale acțiunii acestor receptori, alături de evidențierea morții unor astfel de neuroni). Mai mult, unele dintre aceste modificări sunt determinate de inșiși receptorii metabotropici ai glutamatului care reglează plasticitatea receptorilor GABA pe termen scurt și lung la nivelul transcripției proteinelor din structura subunităților lor (11).

În concluzie, apariția epilepsiei ca boală este condiționată de realizarea unor modificări complexe, structurale și funcționale, de natura celor enumerate mai sus, care generează și sunt condiționate la rândul lor de repetarea crizelor epileptice, determinând modificări care utilizează mecanismele plasticității neuronale la indivizi supuși acțiunii unor factori patogenici de fond (predispoziție genetică, alte afecțiuni organice ale creierului). Realizarea acestui proces complex de epileptogeneză necesită o durată de timp îndelungată (luni – ani) care se scurge între evenimentul patologic inițial care declanșează întregul lanț de leziuni biochimice și structurale și constituirea definitivă a focarului epileptogen.

Pornind de la aceste date, în practica medicală se pune astăzi problema ca medicamentele utilizate în terapia epilepsiei să aibă nu numai efecte simptomatice de întrerupere a activității focarului epileptogen, dar și efecte neuroprotectoare care să vizeze în același timp blocarea fenomenului de epileptogeneză. Sesizăm deci că în cazul epilepsiei, spre deosebire de ischemia cerebrală, conceptul de neuroprotecție are un alt conținut care vizează interacțiunea cronică cu mecanismele neuroplasticității, fără să existe o fereastră temporală.

Una dintre substanțele folosite în farmacoterapia epilepsiei care are astfel de calități este topiramatul. Substratul acestor proprietăți ar putea fi explicat prin mecanismele sale

farmacodinamice complexe: blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, facilitarea inhibiției prin hiperpolarizare membranară determinată de deschiderea canalelor de clor de la nivelul receptorilor GABA_A, blocarea receptorilor pentru glutamat de tipul kainat/AMPA, efect inhibitor asupra canalelor de calciu de tip L și inhibiția anhidrazei carbonice eritrocitare.

Studiile experimentale au demonstrat efecte neuroprotectoare ale topiramatului atât în ischemia cerebrală acută cât și în epilepsie, rezultate ce pot fi explicate prin proprietățile sale farmacodinamice. Astfel, într-un studiu experimental controlat (12) de ischemie acută prin ocluzie de a. cerebrală medie s-a constatat că utilizarea unei doze de 20 mg/kg reduce semnificativ volumul infarctului cerebral față de lotul netratat (martor) cu 26% ($p < 0,05$), iar o doză de 40 mg/kg reduce volumul infarctului cu 18% față de primul lot tratat ($p < 0,05$) și cu 49% față de lotul martor ($p < 0,001$). Mai mult, la animalele studiate în acest experiment s-a evidențiat și o ameliorare a scorurilor de comportament neurologic la 24 ore de la producerea ocluziei în cazul celor tratate cu cele două doze de topiramat ($p < 0,06$, respectiv $p < 0,001$). Într-un studiu ulterior realizat de același grup de cercetători s-a evidențiat că utilizarea topiramatului asociată cu fibrinoliza cu urokinază într-un model de ischemie cerebrală focală reduce și mai mult ($p = 0,002$) dimensiunile infarctului rezultat (măsurate prin IRM). Alte studii experimentale au demonstrat reducerea gradului de leziuni neuronale în hipocamp după ischemia cerebrală globală, rezultat considerat de autori ca fiind consecința efectelor anti-glutamatergice ale topiramatului (13).

În studii experimentale pe modele de encefalopatie hipoxică neonatală s-a demonstrat că administrarea de topiramat înainte de inducerea hipoxiei determină ridicarea pragului pentru crizele induse de kainate și reducerea gradului de leziuni neuronale asociate crizelor induse de kainate (14). Un alt studiu (15) a demonstrat protecția mielinei față de leziunile ischemice induse de ligatura carotidiană unilaterală la animalul nou-născut, efect probabil mediat de exprimarea receptorilor AMPA la nivelul oligodendrocitelor imature.

Studiile experimentale pe modele de status epileptic și pe culturi celulare cu astrocite neocorticale cu topiramat au demonstrat de asemenea efecte favorabile: ameliorarea supraviețuirii după status epileptic, scăderea pierderii neuronale, reducerea sprouting-ului fibrelor nervoase „mossy” (16); inhibiția epileptogenezei și o inhibiție moderată a complexului I al lanțului respirator mitocondrial (17, 18, 19); modularea prin topiramat a preluării glutamatului de către astrocite (20).

În concluzie, pe baza datelor actuale privind patogenia și evoluția bolilor cerebrale, între care accidentul vascular cerebral ischemic și epilepsia sunt în prezent cel mai mult studiate, se poate afirma că dezvoltarea unei terapii adecvate, care să limiteze dezvoltarea leziunilor caracteristice și să favorizeze promovarea recuperării funcțiilor afectate, se poate face numai prin cunoașterea aprofundată a mecanismelor patologice specifice la nivel celular și molecular, date de natură să ofere un conținut concret conceptelor de neuroprotecție și neuroplasticitate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Matsuda Y, Yano M, Kitayama M, Kogure S, Yamauchi T** – Epileptogenesis induced by alternate-site kindling in bilateral hippocampi. *Epilepsia*, 2003, 44: 292-298.
2. **Barnes SJ, Pineda JP** – Conditioned effects of kindling. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001, 25: 745-751.
3. **Bender RA, Dube C, Gonzales-Vega R, Mina EW, Baram TZ** – Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus*, 2003, 13:399-412.
4. **Simonato M, Bregola G, Armellin M, Del Piccolo P, Zucchini S, Tonigiorgi E** – Dendritic targeting of mRNAs for plasticity genes in experimental models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2002, 43 Suppl 5: 153-158.
5. **Bragin A, Wilson CL, Engel J Jr** – Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 6: S144-S152.
6. **Barnes G, Puranam RS, Luo Y, McNamara JO** – Temporal specific patterns of semaphorin gene expression in rat brain after kainic-induced status epilepticus. *Hippocampus*, 2003, 13: 1-20.
7. **Pal S, Sun D, Limbrick D, Rafiq A, DeLorenzo RJ** – Epileptogenesis induced long-term alterations in intracellular calcium release and sequestration mechanisms in the hippocampal neuronal culture model of epilepsy. *Cell Calcium*, 2001, 30: 285-296.
8. **Lanneau C, Harries MH, Ray AM, Cobb SR, Randall A, Davies CH** – Complex interactions between mGluR1 and mGluR5 shape neuronal network activity in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 2002: 131-140.
9. **Kamiya H** – Kainate-receptor dependent presynaptic modulation and plasticity. *Neurosci Res*, 2002, 42: 1-6.
10. **Morris AT, Jafari N, Rice AC, Vasconcelos O, DeLorenzo RJ** – Persistent increased DNA-binding and expression of serum response factor occur with epilepsy-associated long-term plasticity changes. *J of Neurosci*, 1999, 19: 8234-8243
11. **Coulter DA** – Epilepsy-associated plasticity in gamma-aminobutyric acid receptor expression, function, and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol*, 2001, 45:237-252.
12. **Yang Y, Shuaib A, Li Q, Siddiqui MM** – Neuroprotection by delayed administration of topiramate on a rat model of middle cerebral artery embolization. *Brain Res*, 1998, 804: 169-176.
13. **Lee SR, Kim SP, Kim JE** – Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neurosci Lett*, 2000, 281: 183-186.
14. **Jensen FE, Holmes GL, Lombroso CT, Blume HK, Firkusny IR** – Age-dependent changes in long-term seizure susceptibility and behaviour after hypoxia in rats. *Epilepsia*, 1992, 33: 971-980.
15. **Follett PL, Rosenberg PA, Volpe JJ, Jensen FE** – NBQX attenuates excitotoxic injury in developing white matter. *J Neurosci*, 2000, 20: 9235-9241.
16. **Cavazos JE, Kanske J, Perez J, Garcia M** – Neuroprotective effects of topiramate in the kainic acid model of status epilepticus. *AES*, 2002.
17. **DeLorenzo RJ, Morris TA, Blair RE, Wallace M, Razvi B** – Topiramate is both neuroprotective and antiepileptogenic in the pilocarpine model of status epilepticus. *AES*, 2002.
18. **Suhomeleva L, Baldwin RA, Mazarati A, Wasterlain CG** – Efficacy of topiramate in blocking epileptogenesis after lithium-pilocarpine status epilepticus depends on time of treatment. *AES*, 2002.
19. **Kunz WS, Kudin A, Kudina T, Vielhaber S, Elger CE** – Effect of topiramate on mitochondrial function and dysfunction in a chronic model of epilepsy. *AES*, 2002.
20. **Sarup A, Schousboe A** – Alterations in glutamate transporter protein expression and activity in cultures of astrocytes following topiramate treatment. *AES*, 2002.