

«Здоровый и больной мозг: от молекулярной физиологии к патологии, клинике и лечению»

Наиль Бурнашев



IV Патологические процессы в мозге и их коррекция

- 1. Основные патологические процессы в мозге.**
- 2. Генетические заболевания.**
- 3. Клеточные и молекулярные механизмы развития эпилепсии**
- 4. Синаптическая дисфункция при распространенных заболеваниях ЦНС. Болезнь Альцгеймера**
- 5. Принципы разработки современных методов лечения заболеваний ЦНС**

- **Seizure (припадок):** клиническое проявление аномальной и чрезмерной синхронизации популяции корковых нейронов
- **Эпилепсия:** тенденция к повторным эпилептическим припадкам неспровоцированным какими-либо системными или острыми неврологическими инсультами
- **Эпилептогенез:** последовательность событий, которые преобразуют нормальную нейронную сеть в гипервозбудимую сеть

Нормальная Функция ЦНС

Возбуждение

Торможение

глутамат,
аспартат

ГАМК

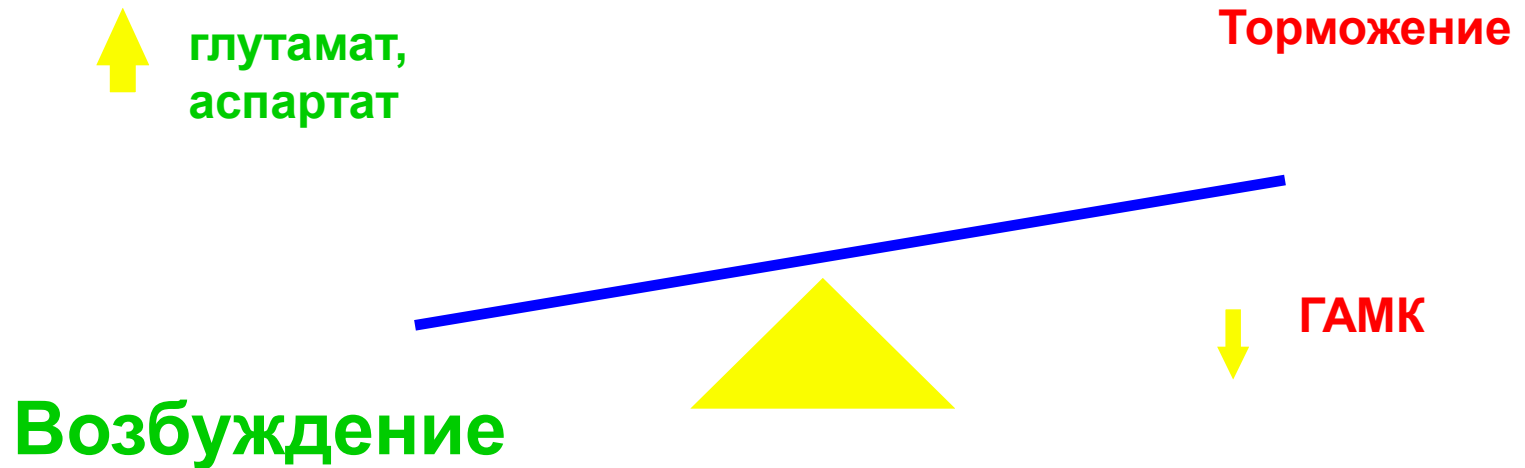
,

Modified from White, 2001

Повышенная возбудимость отражает как увеличение возбуждения, так и снижение торможения

•Входящие Na^+ , Ca^{2+} токи

Входящие Cl^- , выходящие K^+ токи

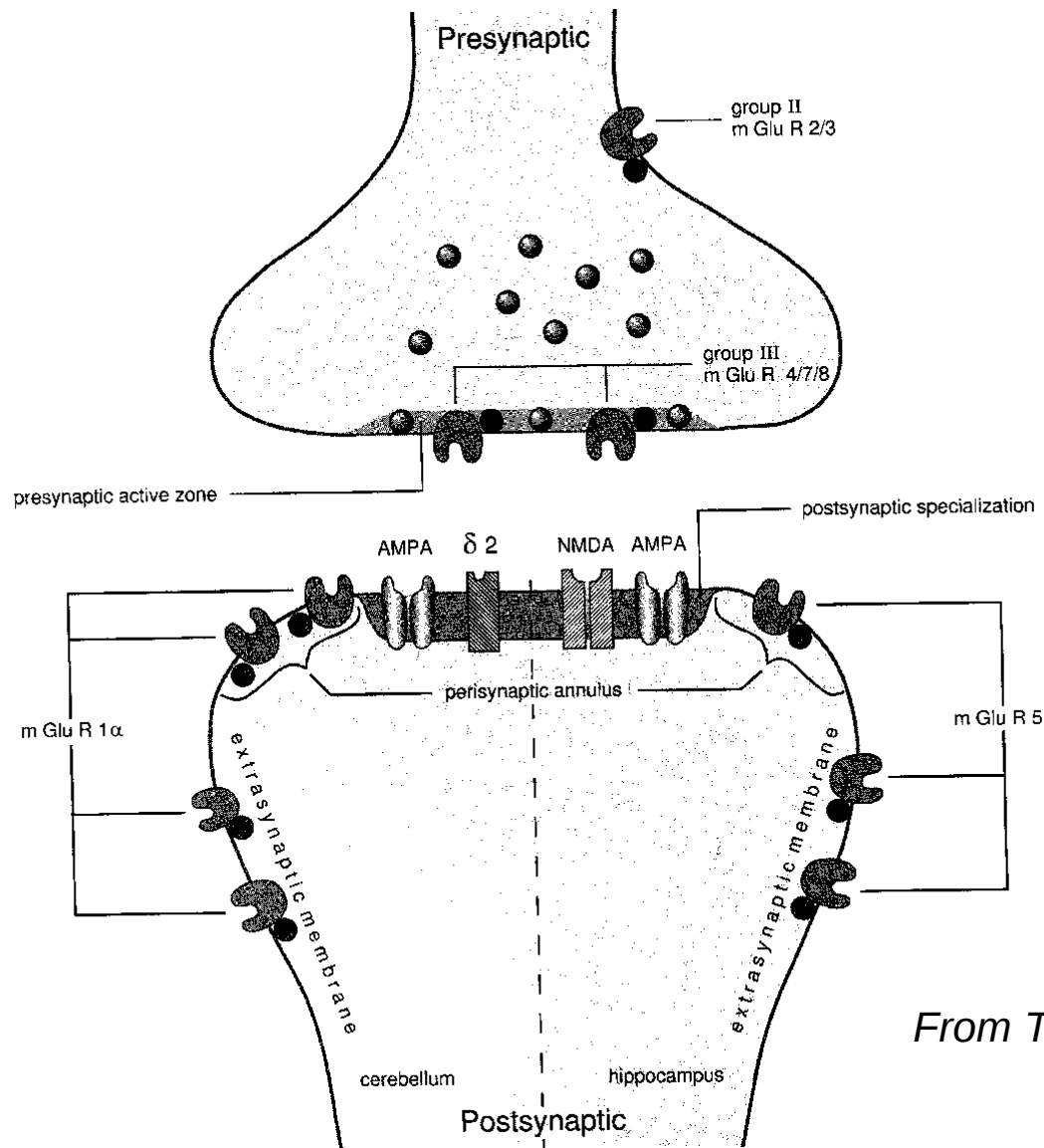


Основные механизмы, лежащие в основе эпилепсии

Причины повышенной возбудимости:

- **Увеличение возбуждающих пост-синаптических потенциалов (ВПСП)**
- **Уменьшение тормозных пост-синаптических потенциалов (ТПСП)**
- **Изменения в потенциал-зависимых ионных каналах или изменение локальных концентраций ионов, способствующие деполяризации нейронов**
- **Несколько подпороговых возбуждающих стимулов происходят синхронно, что позволяет их временное суммирование в пост синаптических нейронах**

Эпилепсия-Глутамат



From Takumi et al, 1998

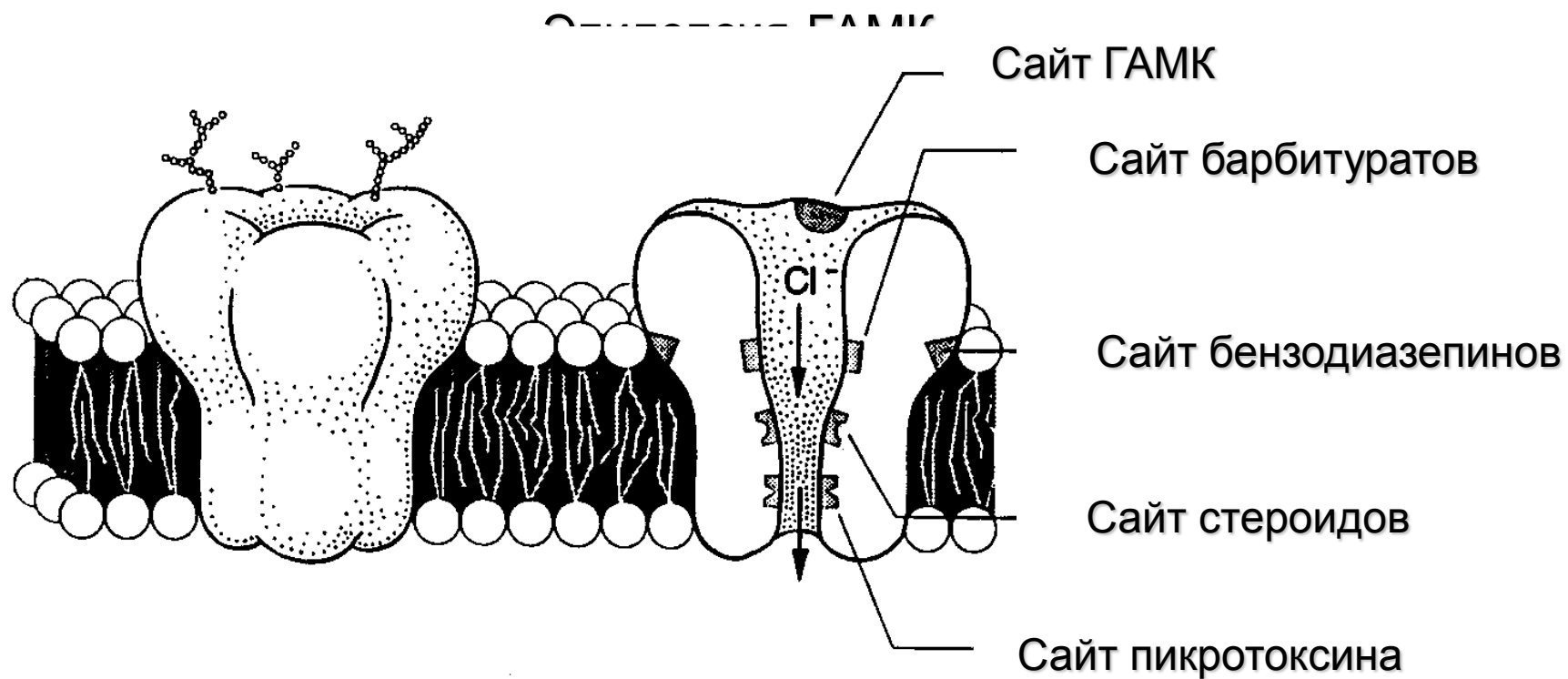
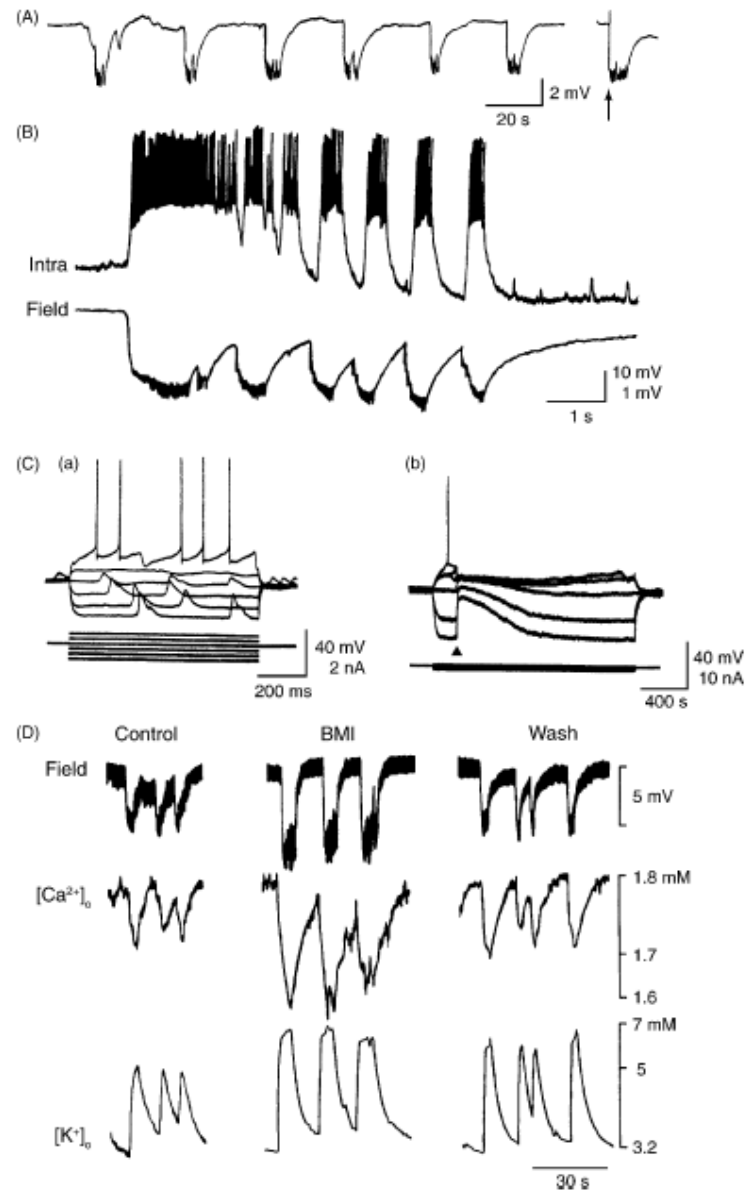


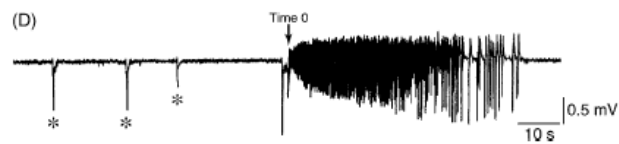
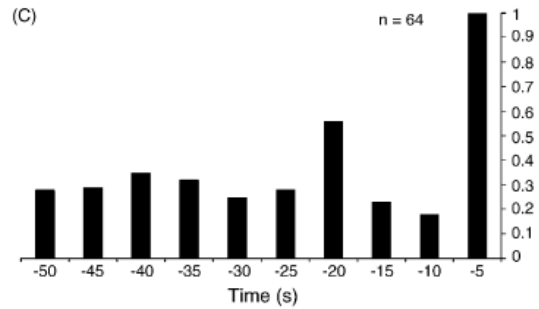
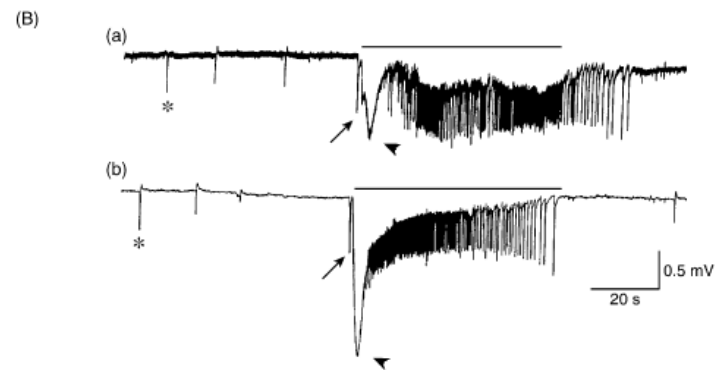
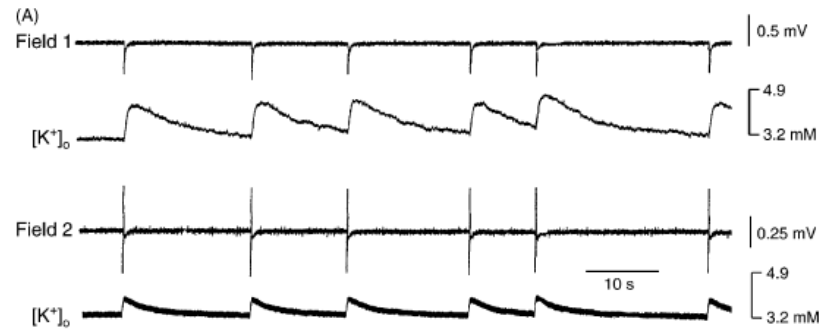
Схема рецептора ГАМК(A)

From Olsen and Sapp, 1995

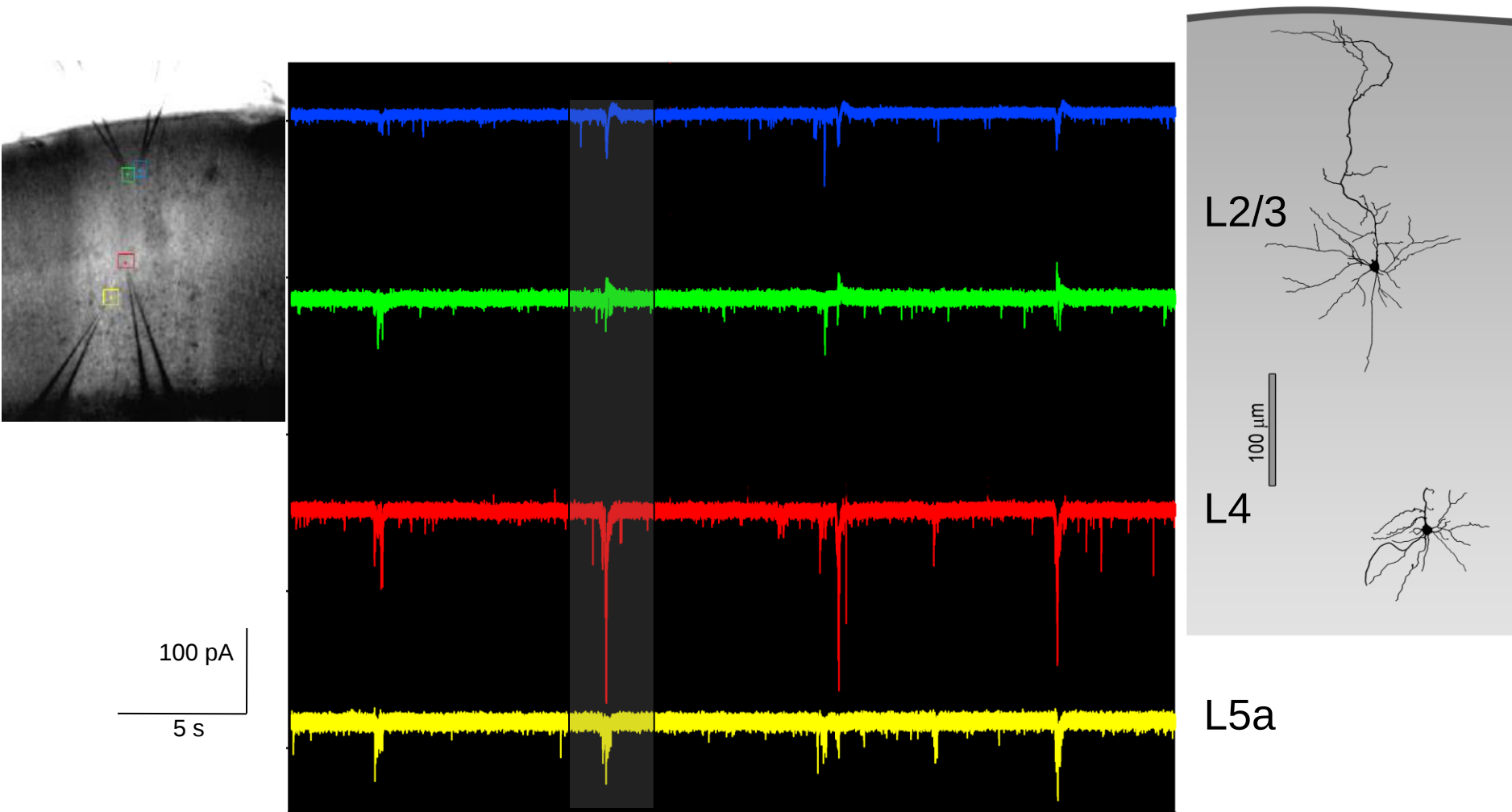
Эпилептиформная активность, вызванная отсутствием Mg^{2+}

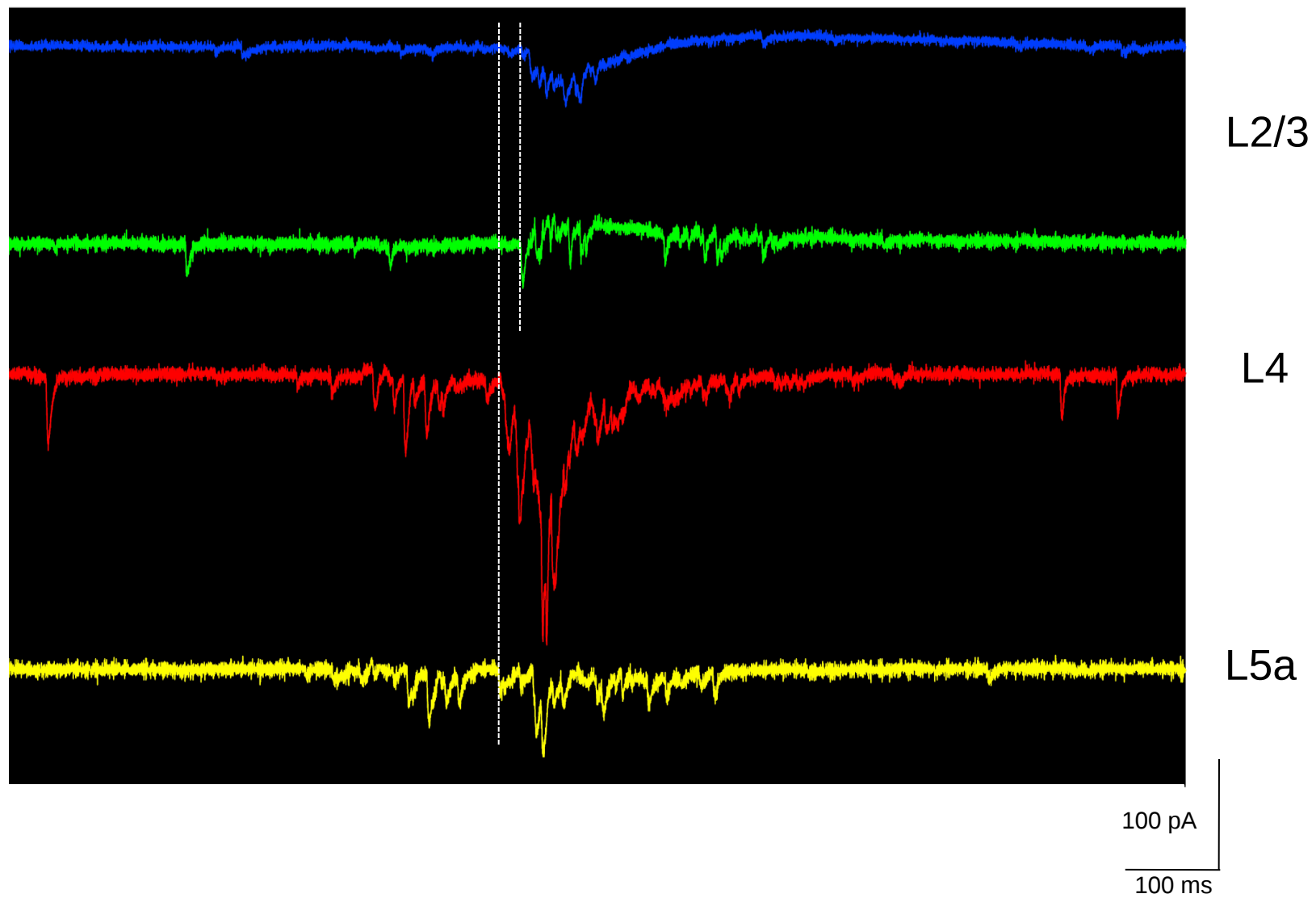


Синхронная активность, вызванная 4-АР



Синхронная пачечная активность нейронов в TSC





Нейрональные факторы модифицирующие возбудимость нейронов

- **Тип ионного канала, число и распределение**
- **Посттрансляционная модификация каналов (фосфорилирование и т.д.).**
- **Активация систем вторичных мессенджеров, которые влияют на функцию канала (например, G белки)**
- **Модуляция экспрессии генов ионных каналов**

Эпилепсия и каналопатии

Унаследованные

- **Мутации потенциал-зависимых ионных каналов**
- **Мутации лиганд-зависимых ионных каналов**

Приобретенные

- **Аутоиммунные (антитела канальных белков)**
- **Изменения в экспрессии каналов после припадков**

Ионные каналы и рецепторы нейротрансмиттеров мутированные в эпилепсии

Генные мутации натриевых каналов

- *SCN1A*
- Генерализованная эпилепсия и фебрильные судороги Плюс (ГЭФС +) тип 2
- Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (SMEI)
- *SCN1B*
- ГЭФС + тип 1
- *SCN2A1*
- ГЭФС +
- Доброкачественная семейная инфантильная эпилепсия (BFNIS)

Ионные каналы и рецепторы нейротрансмиттеров мутированные в
Генные мутации хлорных каналов эпилепсии

CLCN2A

- Ювентальная Абсанс Эпилепсия (JAE)
- Ювентальная Миоклоническая Эпилепсия (JME)
- Эпилепсия с «Гранд Мал» после пробуждения (EGMA)

Генные мутации калиевых каналов

KCNQ2, KCNQ3

- Доброкачественные семейные неонатальные судороги (BFNC)

KCND2

- Височная эпилепсия (TLE)

KCNMA1

- Генерализованная эпилепсия с пароксизмальной дискинезией (GEPD)

Ионные каналы и рецепторы нейротрансмиттеров мутированные в
Мутации рецепторов нейротрансмиттеров эпилепсии

GABRG2 (гамма-2 субъединица ГАМК-рецепторов)

- ГЭФС + тип 3

GABRA1 (альфа-1 субъединица ГАМК-рецепторов)

- JME

CHRNA4 (альфа-4 субъединица никотиновых ацетилхолиновых рецепторов)

- Аутосомно-доминантная Эпилепсия Лобной доли (ADNFLE) тип 1

CHRNA2 (бета-2 субъединица никотиновых ацетилхолиновых рецепторов)

- ADNFLE тип 3

Синаптические факторы модифицирующие возбудимость нейронов

- **Изменения в экспрессии каналов ионотропных рецепторов**
- **Посттрансляционные изменения в каналах рецепторов**
- **Ремоделирование расположения или конфигурации синапса (деафферентация, спраутинг)**
- **Изменения функции электрических синапсов**

Не синаптические факторы модифицирующие возбудимость нейронов

- **Изменения внеклеточной концентрации ионов**
- **Изменения внеклеточного пространства**
- **Модуляция метаболизма передатчика или его поглощения глиальными клетками**

Механизмы генерации гипервозбудимых сетей

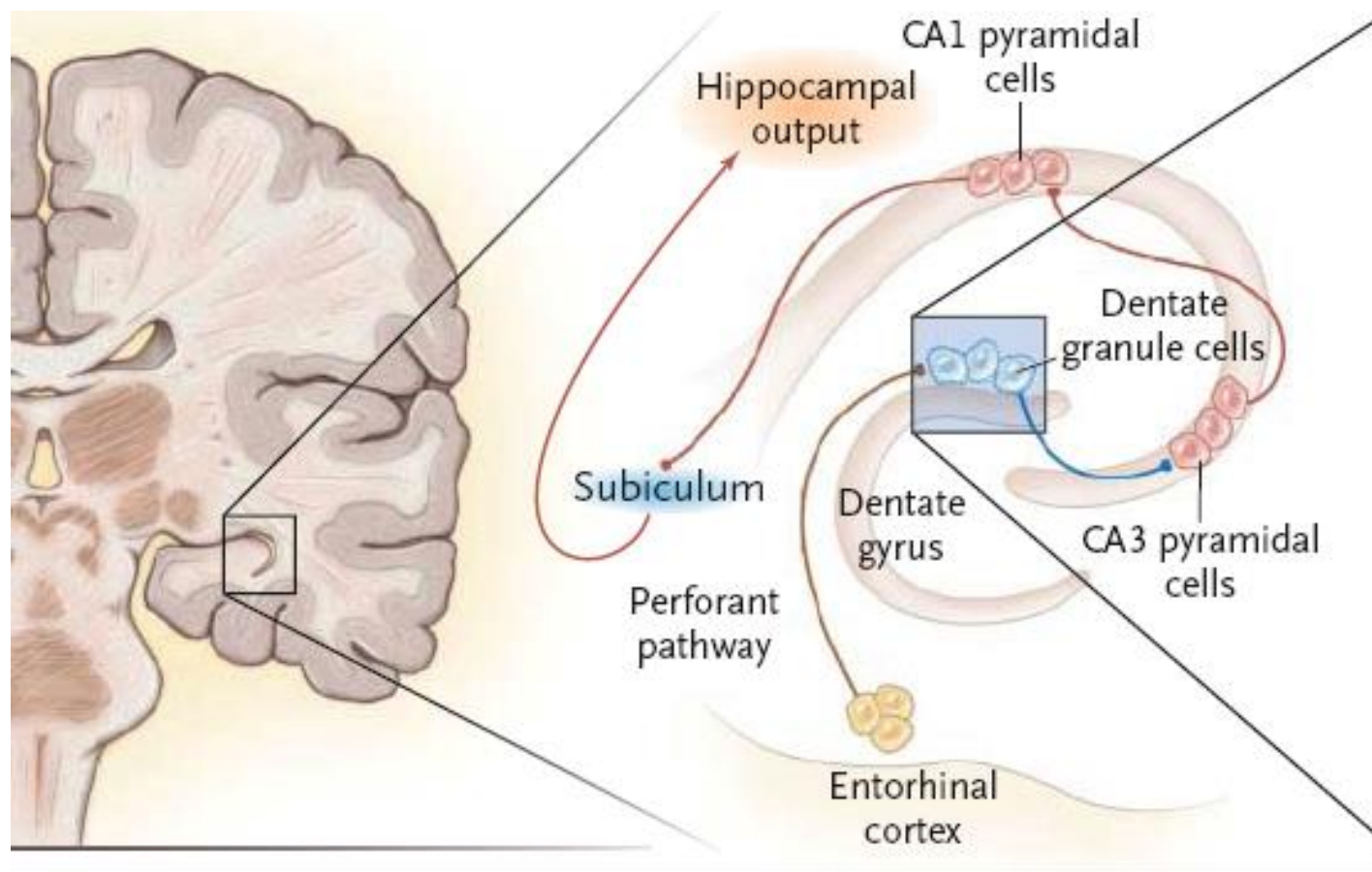
«Прорастание» (спраутинг) возбуждающих аксонов

Потеря тормозных нейронов

**Потеря возбуждающих нейронов «запускающих»
тормозящие нейроны**

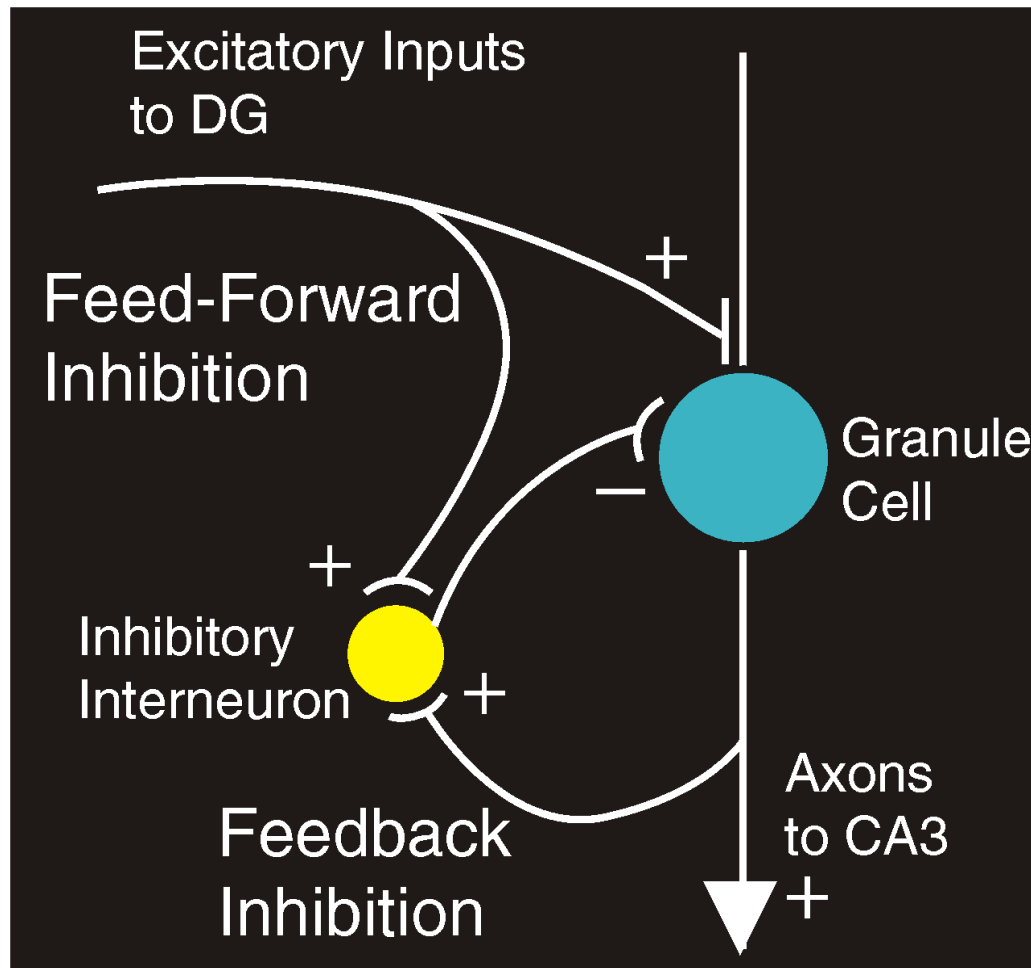
**Изменение электрических свойств нейронов
(каналопатии)**

Анатомия гиппокампа



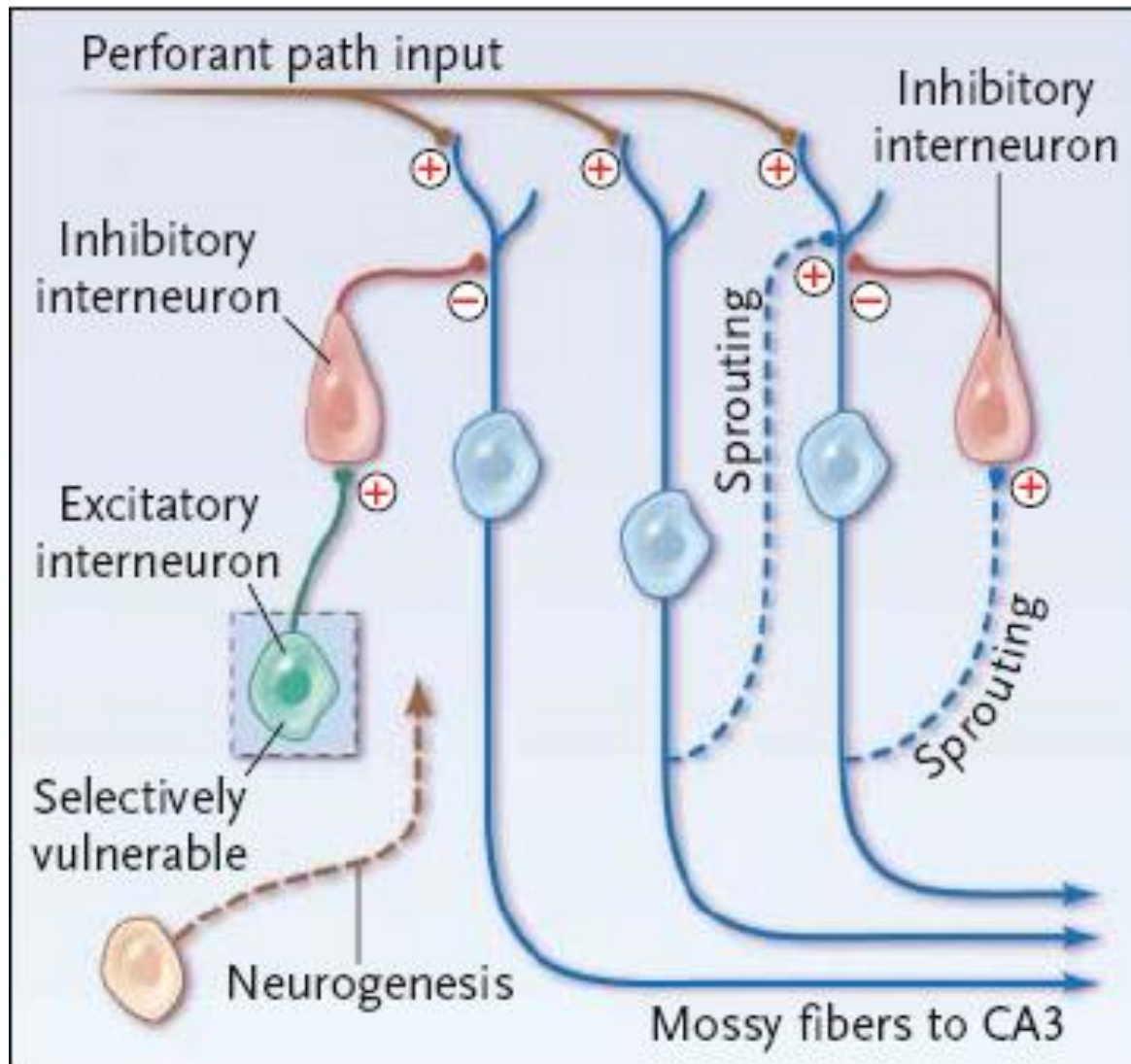
From Chang and Lowenstein, 2003

♦ Feedback и feed-forward ингибирование в гиппокампе



Babb TL, Brown WJ. Pathological Findings in Epilepsy. In: Engel J. Jr. Ed. Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press 1987: 511-540.

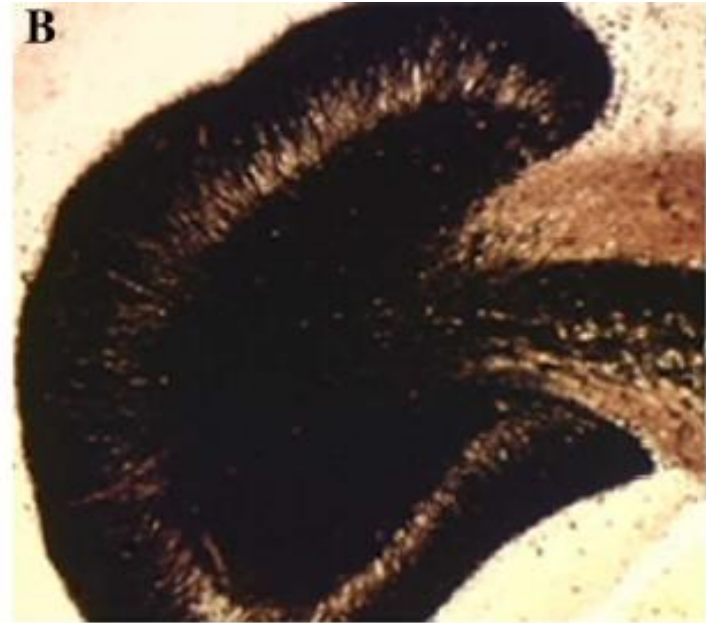
Структурные изменения в гиппокампе



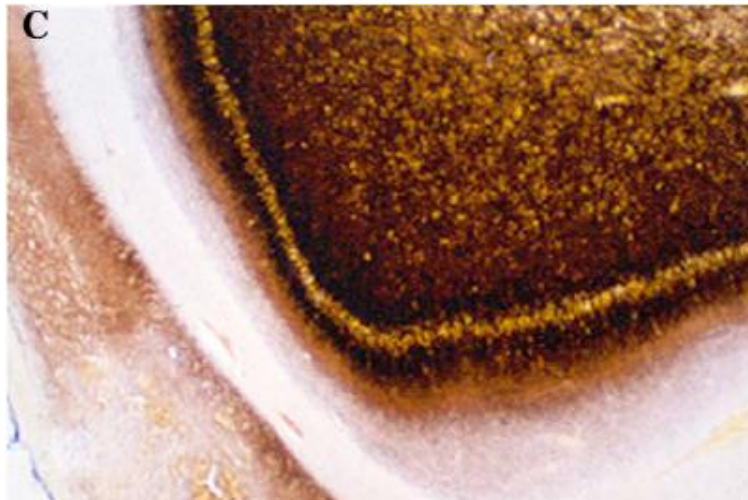
Проращение мшистых волокон в эпилепсии



Нормальная зубчатая фасция крысы

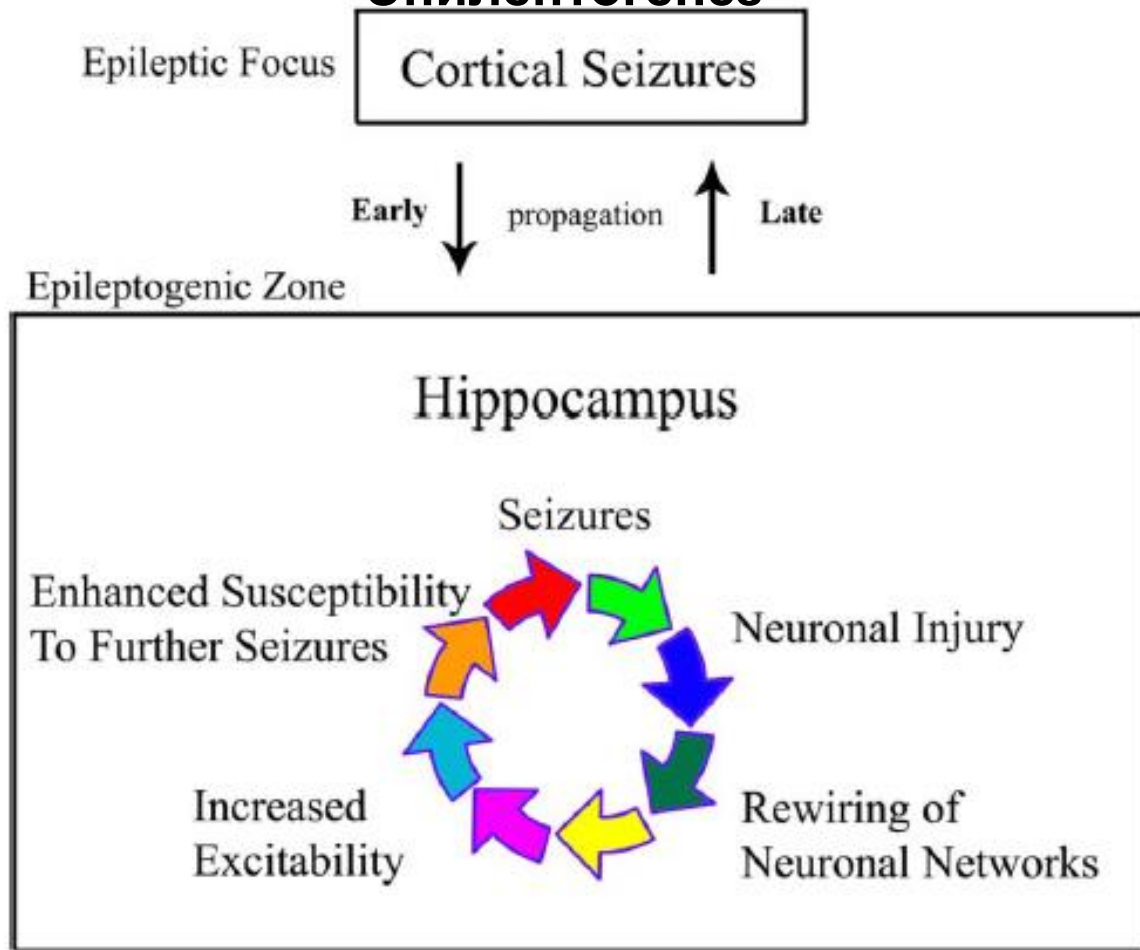


Эпилептическая зубчатая фасция крысы



Эпилептическая зубчатая фасция человека

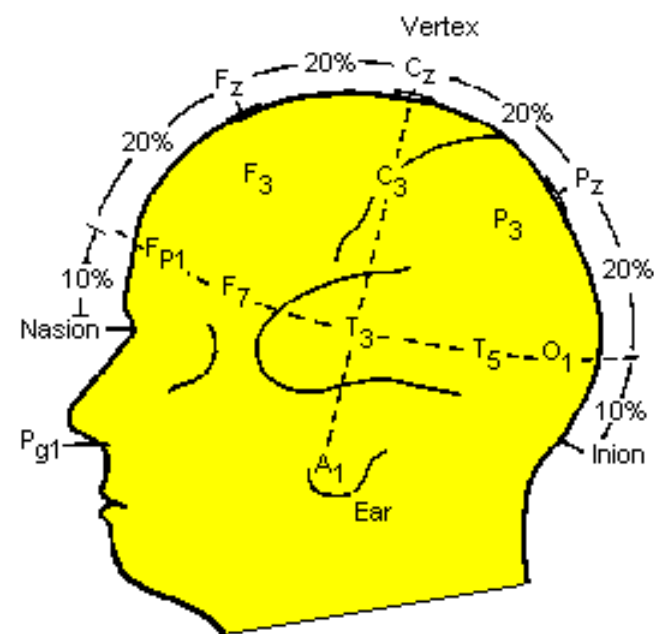
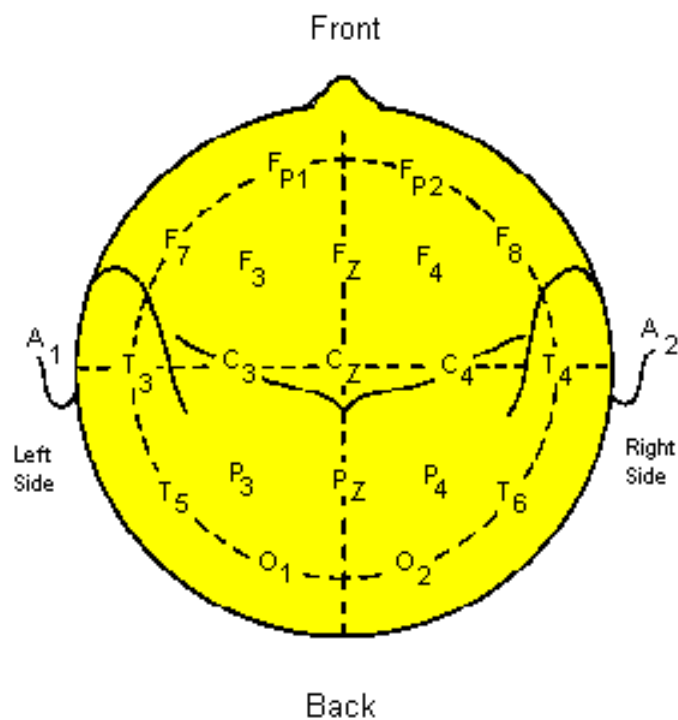
Эпилептогенез



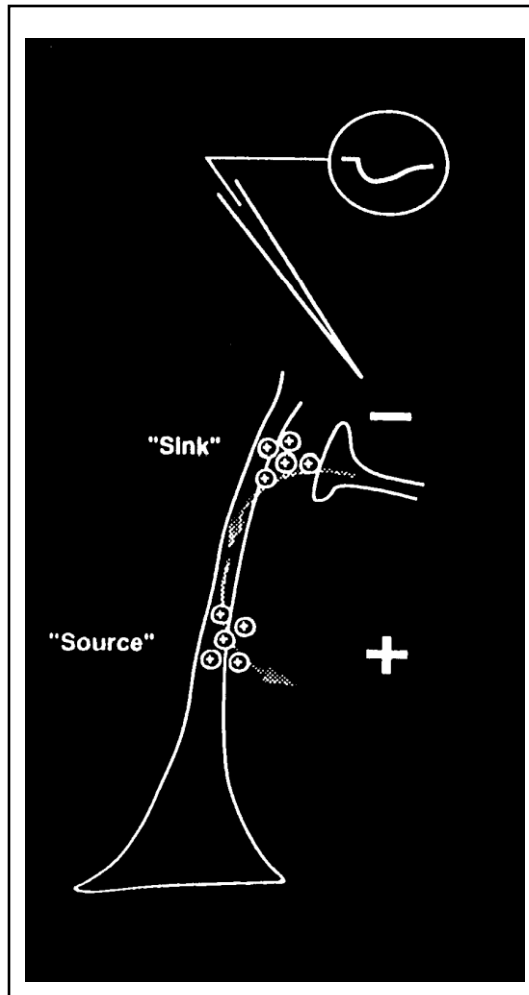
Электронцефалограммы (ЭЭГ)

- **Графическое изображение корковой электрической активности, как правило, записываются с черепа.**
- **Преимущество: высокое временное разрешение, но плохое пространственное разрешение корковых расстройств.**
- **ЭЭГ является наиболее важным нейрофизиологическим исследованием для диагностики, прогноза и лечения эпилепсии.**

10/20 Система размещения электродов ЭЭГ

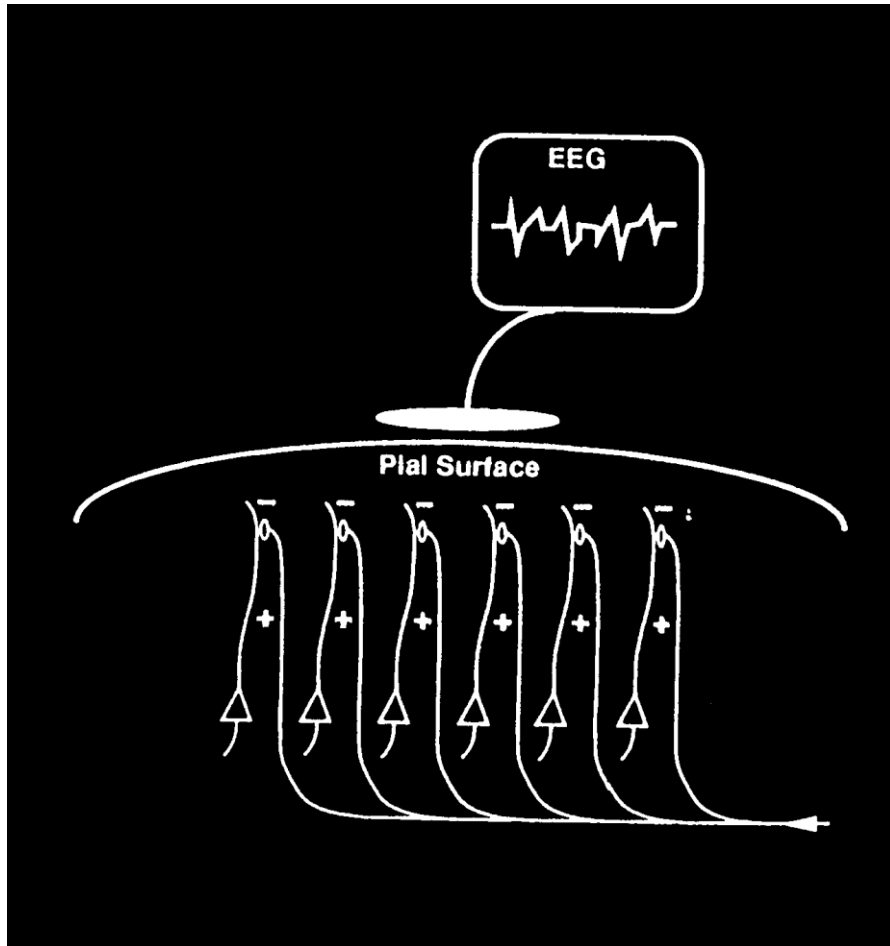


Физиологические основы ЭЭГ



Внеклеточная диполь, порожденная возбуждающим постсинаптическим потенциалом на дендритах пирамидальной клетки

Физиологические основы ЭЭГ



Электрическое поле,
создаваемое несколькими
одинаково ориентированными
пирамидальными клетками в
коре головного мозга
детектируется поверхностным
электродом

Электроэнцефалограммы (ЭЭГ)

Клиническое применение

- Судороги / эпилепсия
- Сон
- Изменения сознания
- Координационные и диффузные нарушения функционирования мозга

Частоты ЭЭГ

- ♦ **Gamma: 30-60 Hz**
- ♦ **Beta: 13-30 Hz**
- ♦ **Alpha: $8 \leq 13$ Hz**
- ♦ **Theta: $4 \leq 8$ Hz**
- ♦ **Delta: < 4 Hz**

Частоты ЭЭГ

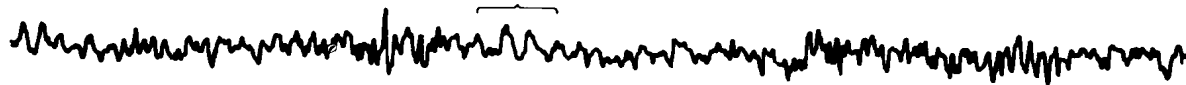
Awake -eyes open - beta - 18-25 cycles per second (cps)



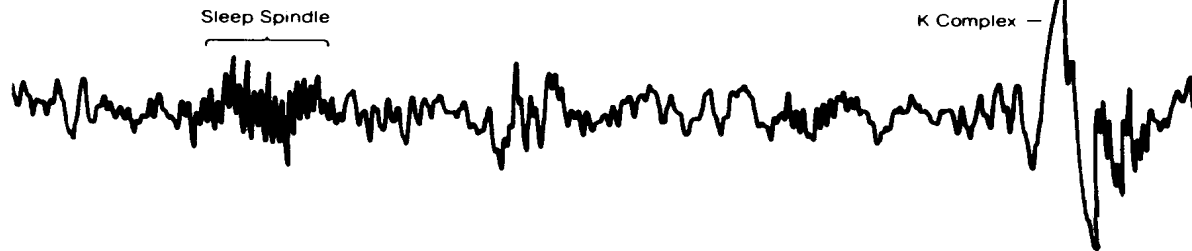
Relaxed - eyes closed - alpha - 8-13 cps



Stage 1 - theta - 4-8 cps

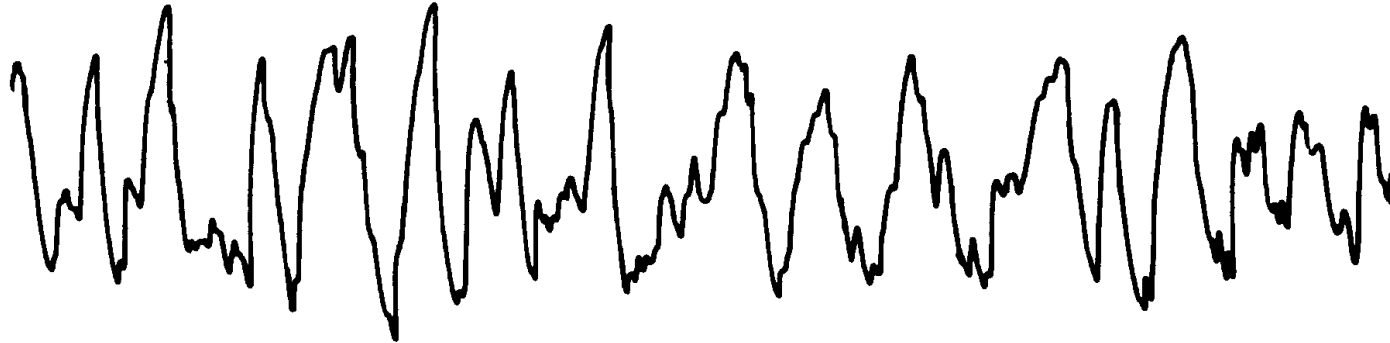


Stage 2 - 12-14 cps - sleep spindles and K complexes

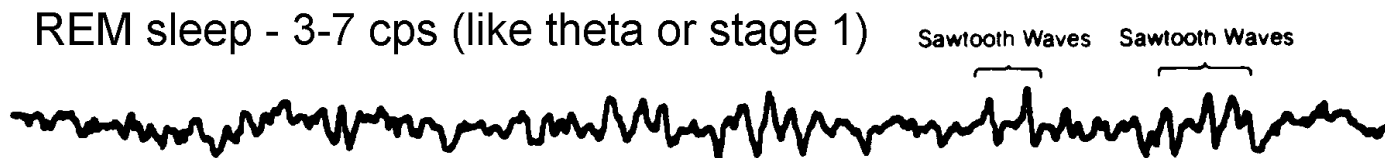


Частоты ЭЭГ

Stages 3 and 4 - delta (or slow wave sleep) waves 1-4 cps > 75uV



REM sleep - 3-7 cps (like theta or stage 1)



Radtke, in Ebersole and Pedley, 2003

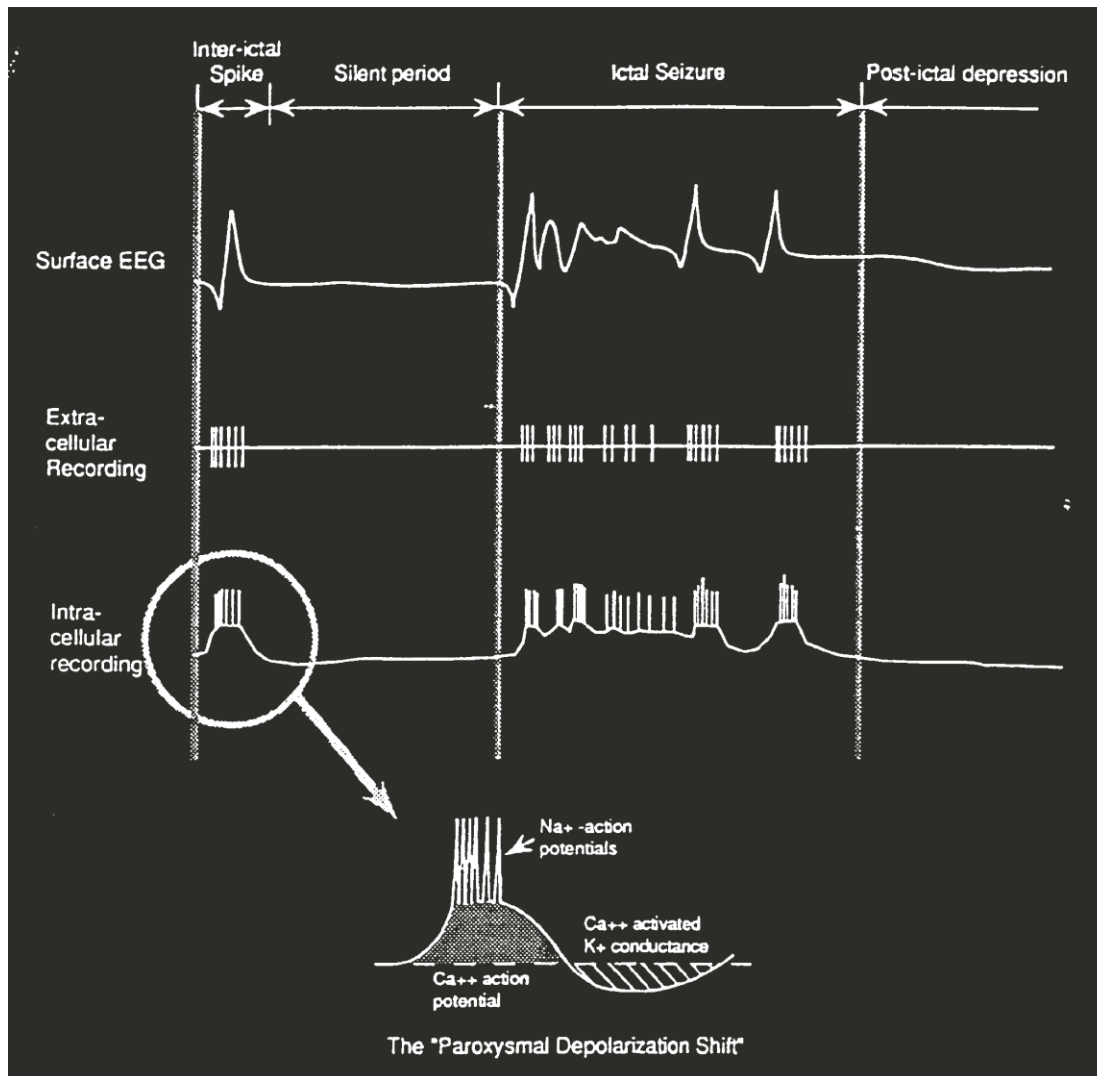
Фокальная генерация припадков

Инициация припадков

- **вспышка потенциалов действия, то есть деполяризующий пароксизмальный сдвиг**
- **гиперсинхронизация соседних клеток**

Распространение

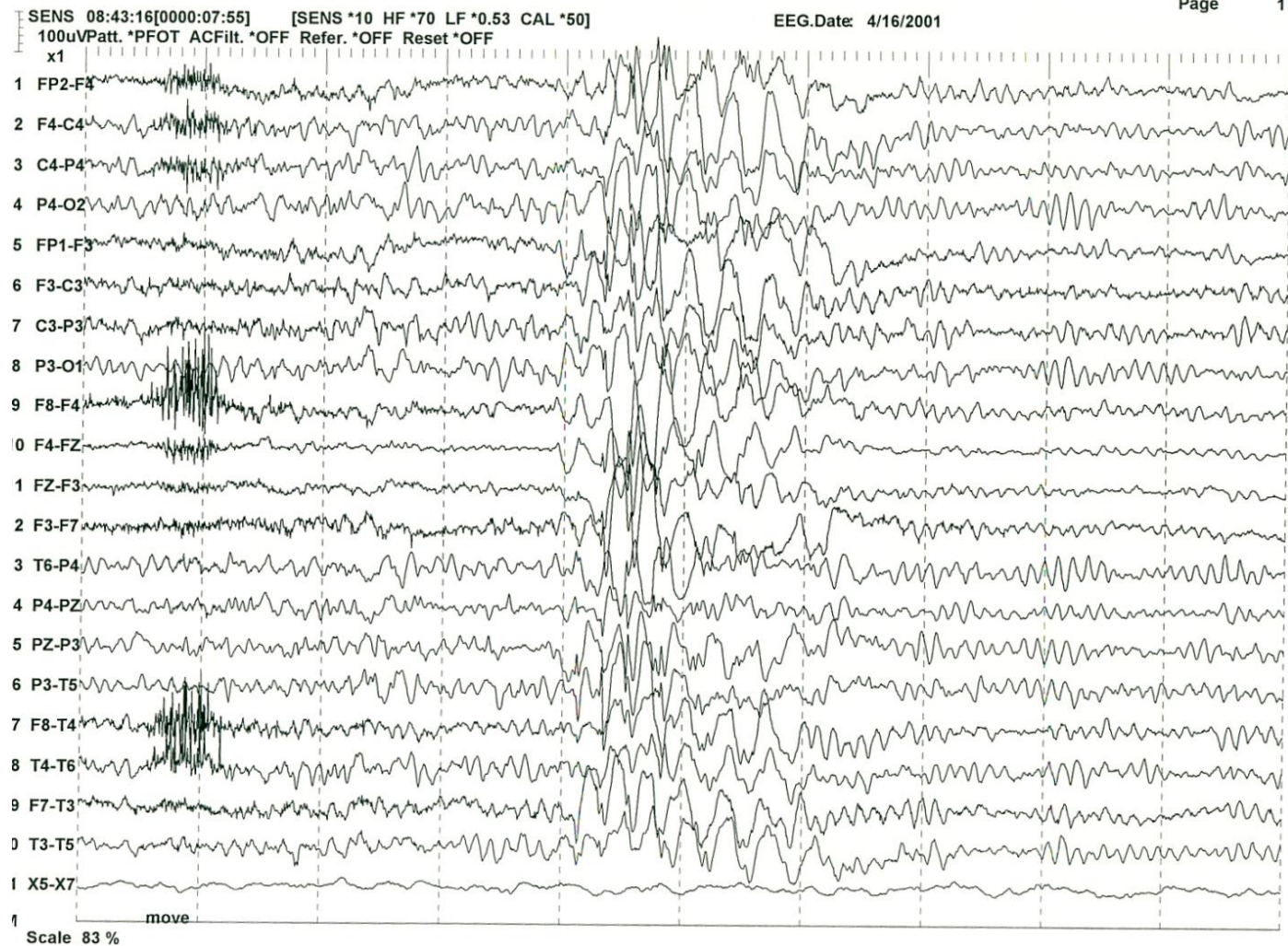
- **активация близлежащих нейронов**
- **потеря окружающего торможения**



сдвиг деполяризации

Внутриклеточные и
внеклеточные
события
пароксизмального
деполяризующего
сдвига, лежащие в
основе
интериктального
эпилептиформного
спайка

Генерализованный разряд





Причины приобретенной эпилепсии

- Тяжелая черепно-мозговая травма
- Кровоизлияние в мозг
- Опухоль головного мозга
- Инфекции ЦНС
- Ранние фебрильные судороги

