

Streszczenie

Leczenie padaczki u kobiet ciężarnych stanowi istotne wyzwanie kliniczne, przede wszystkim ze względu na teratogenne działanie większości leków przeciwpadaczkowych, które mogą niekorzystnie wpływać na rozwój układu nerwowego płodu. W związku z brakiem terapii całkowicie bezpiecznych w okresie ciąży, prowadzone są intensywne badania nad alternatywnymi strategiami terapeutycznymi, w tym nad wykorzystaniem diety ketogenicznej (KD), która wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu padaczki lekoopornej u dzieci i dorosłych.

W ramach badań realizowanych w niniejszej rozprawie doktorskiej zastosowano nowoczesne techniki spektroskopowe, takie jak mikrospektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIRM), mikroskopia Ramana (RM) oraz mikroskopia fluorescencji rentgenowskiej ze wzbudzeniem promieniowaniem synchrotronowym (micro-SR-XRF), w celu oceny anomalii biomolekularnych w ośrodkowym układzie nerwowym potomstwa samic poddanych KD w czasie ciąży. Analizy przeprowadzono w 2., 6., 14., 30. i 60. dniu życia postnatalnego zwierząt. Dla każdej z zastosowanych metod instrumentalnych opracowano optymalne procedury przygotowania próbek oraz zoptymalizowano warunki pomiarowe, umożliwiające minimalizację niepożądanych zjawisk fizycznych wpływających na jakość uzyskiwanych danych.

Badania techniką FTIRM wykazały, że w mózgach 14-dniowego potomstwa płci męskiej wzrasta względna zawartość związków zawierających grupy karbonylowe w korze mózgowej oraz warstwach komórkowych formacji hipokampa, a także spada zawartość lipidów i zmienia się ich struktura w istocie białej. Ponadto powierzchnia torebki wewnętrznej (obszar istoty białej) była istotnie mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej. U 60-dniowych samców prenatalnie eksponowanych na KD stwierdzono dalsze obniżenie parametrów biochemicznych związanych z lipidami, co może świadczyć o zaburzeniach metabolizmu lipidów, funkcji oligodendrocytów lub procesów mielinizacji.

Dodatkowo w obszarach formacji hipokampa i kory mózgowej tej grupy zwierząt wykryto wtrącenia bogate w kreatynę i cholesterol, potwierdzone w badaniach ramanowskich. Analiza ilościowa wykazała istotny wzrost powierzchni wtrąceń ramanowskich. Analiza ilościowa wykazała istotny wzrost powierzchni wtrąceń cholesterolowych w grupie ketogenicznej, podczas gdy dla kreatyny zaobserwowano trend wzrostowy. Może to odzwierciedlać niekorzystne skutki zmienionego metabolizmu energetycznego i/lub mechanizmy neuroadaptacyjne. W przeciwieństwie do samców, potomstwo płci żeńskiej nie wykazywało długofalowych zmian biochemicznych w mózgu, co może być związane z protekcyjnym działaniem estrogenów regulujących metabolizm kreatyny, funkcje mitochondrialne oraz homeostazę lipidową.

Topograficzna analiza pierwiastkowa przeprowadzona techniką micro-SR-XRF dla 30- i 60-dniowego potomstwa płci męskiej wykazała zmniejszenie powierzchni obszarów mózgu o podwyższonej zawartości fosforu i siarki, odpowiadających strukturom istoty białej, co wskazuje na zaburzenia struktury i integralności mieliny. Wyniki te są spójne z obserwacjami uzyskanymi wcześniej przy użyciu FTIRM.

Podsumowując, zastosowane techniki spektroskopowe umożliwiły szczegółową ocenę składu biochemicznego i pierwiastkowego mózgu potomstwa matek karmionych dietą standardową i ketogeniczną, wskazując na potencjalny, zależny od wieku i płci, wpływ KD stosowanej w ciąży na rozwój ośrodkowego układu nerwowego.

12.05.26r. Moneta Ruciel