

Wpływ aktywacji układów cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego na zaburzenia oddychania w chorobie Alzheimera.

Choroba Alzheimera (ChA), neurodegeneracyjne schorzenie związane ze starzeniem jest jedną z najczęstszych przyczyn demencji dotykającą 45 milionów ludzi na świecie. Jej poznawcze i neuropsychiatryczne symptomy podlegają progresywnemu pogorszeniu, prowadząc do niepełnosprawności. Oprócz upośledzenia pamięci i różnorodnych dysfunkcji poznawczych pacjentom z ChA towarzyszą zaburzenia oddychania takie jak: krótki oddech, niestabilność rytmu oddechowego, zapalenie oskrzeli i płuc oraz obturacyjny bezdech senny, który dodatkowo pogarsza funkcje poznawcze. Choroby układu oddechowego są przyczyną śmierci ponad 55% osób cierpiących na ChA, w tym jedną z częstszych przyczyn jest zachyłkowe zapalenie płuc wynikające z braku koordynacji odruchu przełykania z oddychaniem. Problemy oddechowe, pomimo znacznego wpływu na komfort życia w tym na funkcje poznawcze, są zazwyczaj niediagnozowane i nieleczone. Przyczyna oraz natura tych zaburzeń pozostają wciąż niewyjaśnione.

Celem niniejszego projektu jest zbadanie zmian we wzorcu oddechowym podczas oddychania powietrzem atmosferycznym (normoksja), o obniżonej zawartości tlenu (hipoksja) i o podwyższonej zawartości dwutlenku węgla (hiperkapnia) w dwóch modelach ChA: mysim transgenicznym modelu A β PP V717I i szczurzym modelu wywołanym podaniem streptozotocyny (STZ) do mózgu. Doświadczenia na czuwających zwierzętach pozwolą na porównanie zmian odpowiedzi oddechowych w modelu transgenicznym i wywołanym farmakologicznie, naśladujących odpowiednio rodzinną wczesną postać ChA i sporadyczną ChA. Ważnym celem będzie zbadanie po raz pierwszy aktywności nerwów oddechowych; nerwu przeponowego i podjęzykowego, które pozwolą wyjaśnić czy w ChA mamy do czynienia ze zmienioną ośrodkową kontrolą oddychania i wskaże mechanizm rozwoju bezdechu sennego występującego ze znacznie zwiększoną częstotliwością u pacjentów z ChA.

Obserwowane zmiany w oddychaniu spróbujemy zredukować aktywując system cholinergiczny, noradrenergiczny lub serotonergiczny. Działanie wszystkich trzech układów jest zakłócone w ChA. Jak dotąd nie zbadano czy podawanie aktywatorów wspomnianych powyżej układów, w tym stosowanych w terapii ChA, mających na celu poprawę funkcji poznawczych, ma jakikolwiek wpływ na oddychanie. Piśmiennictwo naukowe jasno wskazuje, że przewodnictwo cholinergiczne, noradrenergiczne i serotonergiczne jest zaangażowane w kontrolę oddychania (w tym kontrolę nerwu podjęzykowego), ośrodkową chemiczną regulację oddychania, regulację oddychania zależną od stanu czuwania i siłę mięśni oddechowych. W związku z powyższym hipoteza badawcza zakłada, że aktywacja któregoś z wymienionych układów może być skuteczna w redukowaniu dysfunkcji układu oddechowego.

Do doświadczeń zostanie użyty szczurzy model ChA wywołany iniekcją streptozotocyny do komór bocznych mózgu oraz myszy model transgeniczny. Parametry wentylacji płucnej będą rejestrowane w komorze pletyzmograficznej podczas normoksji, hipoksji i hiperkapni przed i po podaniu aktywatorów wszystkich trzech układów (rywastygmina, fluoksetyna, reboksetyna). Aktywność nerwów przeponowego i podjęzykowego unerwiających mięśnie przepony i górnych dróg oddechowych zostanie zbadana podczas normoksji i hipoksji w modelu streptozotocynowym w warunkach aktywacji układu cholinergicznego lub serotonergicznego (agoniści receptorów 5-HT₁ and 5-HT₃). W celu potwierdzenia skuteczności wywołania modelu z iniekcją STZ zostanie przeprowadzony test rozpoznawania obiektów określający problemy poznawcze szczurów. Zebrane mózgi zostaną wykorzystane do pomiaru aktywności acetylocholinesterazy w homogenatach hipokampa i pnia mózgu oraz do analizy obecności amyloidu β w obszarach pnia mózgu zaangażowanych w regulację oddychania. Ubytki w układach neuroprzekaźników w pniu mózgu w obu modelach zostaną ocenione za pomocą analizy HPLC zawartości serotoniny i noradrenaliny.

Uzyskane wyniki pozwolą na wgląd w mechanizmy powstawania dysfunkcji oddechowych w ChA w normoksji, hipoksji i hiperkapni w dwóch odmiennych modelach ChA z uwzględnieniem roli układów cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Badanie aktywności nerwów oddechowych pozwoli wyjaśnić mechanizm rozwoju bezdechu sennego u chorych na ChA, pogarszającego dodatkowo funkcje poznawcze. Pozytywne efekty aktywacji układów cholinergicznego, serotonergicznego lub noradrenergicznego mogą dostarczyć dodatkowych ważnych informacji przy projektowaniu nowych terapii zaburzeń oddechowych występujących u pacjentów z ChA.