

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΤΟΛΑΚΗΣ

“Έκθεση επιμύων σε κάδμιο κατά την κύηση: πειραματική νευροτοξικολογική μελέτη επί των απογόνων”

Περίληψη:

Εισαγωγή/Σκοπός: Το κάδμιο (Cd) αποτελεί έναν εκτενώς μελετημένο περιβαλλοντικό ρύπο ο οποίος έχει αθροιστική τοξική δράση σε πλήθος οργάνων συμπεριλαμβανομένου και του ΚΝΣ, αφού έχει την ικανότητα να φτάνει στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και στους νευρώνες προκαλώντας νευρολογικές μεταβολές τόσο στον άνθρωπο όσο και ζωικά πειραματικά μοντέλα. Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η μελέτη της επίδρασης της έκθεσης επιμύων σε Cd κατά την κύηση ή/και τη γαλουχία, επί κρίσιμων παραμέτρων συναπτικής αγωγιμότητας τόσο σε ολικό εγκέφαλο όσο και στις εγκεφαλικές δομές (μετωπιαίος φλοιός, παρεγκεφαλίδα, υποθάλαμος, ιππόκαμος και γέφυρα) των απογόνων. Οι προς μελέτη κρίσιμες παράμετροι συναπτικής αγωγιμότητας περιλαμβάνουν τη δραστικότητα της AChE, της (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης και της Mg^{2+} -ΑΤΡάσης.

Υλικά και Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν τριάντα δύο (32) ενήλικες θήλειες επίμυες τύπου Albino Wistar. Η χορήγηση του Cd πραγματοποιήθηκε διαμέσου του πόσιμου ύδατος με τη μορφή του ένυδρου χλωριούχου καδμίου ($CdCl_2 \cdot 2H_2O$) και σε αναλογία 50 mgCd/L ύδατος βρύσης. Οι ενζυμικές δραστικότητες προσδιορίστηκαν φωτομετρικά τόσο στα ομογενοποιημένα ολικού εγκεφάλου όσο και σε αυτά των ανωτέρω εγκεφαλικών δομών.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στη δραστικότητα της AChE (+29%) και της (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης (+30%) στον ολικό εγκέφαλο των νεογέννητων επιμύων (ηλικίας 1 ημέρας) μετά από έκθεση σε Cd κατά την κύηση, σε αντίθεση με τους απογαλακτισθέντες (ηλικίας 21 ημερών) απογόνους, στους οποίους παρατηρήθηκε μείωση της δραστικότητας της AChE (-11%) όταν το Cd χορηγήθηκε τόσο κατά την διάρκεια της κύησης όσο και της γαλουχίας. Η δραστικότητα της Mg^{2+} -ΑΤΡάσης στον ολικό εγκέφαλο παρέμεινε ανεπηρέαστη. Όσον αφορά τις εγκεφαλικές δομές, στον μετωπιαίο φλοιό παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της δραστικότητας της AChE (-14%), σε αντίθεση με την παρεγκεφαλίδα όπου παρατηρείται αύξηση της δραστικότητας της AChE (+11%). Η δραστικότητα της AChE στις υπόλοιπες τρεις υπό εξέταση δομές (γέφυρα, υποθάλαμος, ιππόκαμπος) παρέμεινε ανεπηρέαστη. Στον μετωπιαίο φλοιό παρατηρήθηκε αύξηση της δραστικότητας της (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης (+51%), σε αντίθεση με την παρεγκεφαλίδα στην οποία παρατηρήθηκε μείωση (-8%). Η δραστικότητα της (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης στις υπόλοιπες τρεις υπό εξέταση δομές (γέφυρα, υποθάλαμος, ιππόκαμπος) παρέμεινε ανεπηρέαστη. Η μόνη μεταβολή στην δραστικότητα της Mg^{2+} -ΑΤΡάσης παρατηρήθηκε στον ιππόκαμπο όπου σημειώθηκε σημαντική αύξηση της δραστικότητας (+28%).

Συμπεράσματα: Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις δραστικότητες της AChE και (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης στον ολικό εγκέφαλο των απογόνων από την έκθεση σε Cd, μπορούν να επηρεάσουν τη χολινεργική νευροδιαβίβαση, τη νευρωνική διεγερσιμότητα και ανάπτυξη, την παραγωγή μεταβολικής ενέργειας, καθώς και την πρόσληψη, αποθήκευση, αλλά και το μεταβολισμό των κατεχολαμινών. Η γαλουχία φαίνεται πως δρα ευεργετικά και αποκαθιστά την ομαλή λειτουργικότητα των ενζυμικών δραστικοτήτων της AChE και (Na^+,K^+) -ΑΤΡάσης. Όσον αφορά τις εγκεφαλικές δομές, υποδηλώνεται η ύπαρξη διαφόρων ομοιοστατικών μηχανισμών οι οποίοι ενεργοποιούνται με σκοπό να επαναφέρουν τη φυσιολογική λειτουργία συγκεκριμένων νευρωνικών ομάδων (υποθάλαμος και γέφυρα), ενώ είναι αποδεκτό πως κάποιες εγκεφαλικές περιοχές πιθανώς να είναι περισσότερο ευάλωτες από άλλες οπότε και να υφίστανται σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία και τον κλινικό φαινότυπο (παρεγκεφαλίδα και μετωπιαίος φλοιός).

Summary:

Background/Aims: Cadmium (Cd), is a widely studied environmental contaminant that is accumulated in many organs, including CNS. Cd has the ability to enter into the brain parenchyma and neurons causing neurological alterations both in humans and animal models. The aim of this study was to investigate the effects of Cd on crucial synaptic transmission enzyme activities in whole brain and in brain regions (frontal cortex, cerebellum, hypothalamus, hippocampus and pons) of the offsprings after exposure during gestation or/and lactation. The examined enzymes were AChE, (Na⁺,K⁺)-ATPase and Mg²⁺-ATPase.

Materials and Methods: Thirty-two (32) female adult Albino Wistar rats were used. Exposure to Cd occurred through drinking water in a cadmium chloride hydrate form (CdCl₂·2H₂O) and in proportion of 50 mg Cd/L of tap water. The enzyme activities were evaluated spectrophotometrically in the homogenated whole brain and brain regions.

Results: In whole brain of newborn rats, enzyme activities of AChE (+29%) and (Na⁺,K⁺)-ATPase (+30%) were found significantly increased after exposure to Cd during gestation. On the contrary a significant inhibition of the activity of AChE (-11%) in the whole brain of the 21 day old descendants was noted when Cd exposure occurred both during gestation and lactation period. Mg²⁺-ATPase enzyme activity remained unaltered in whole brain regardless the exposure period. In the brain regions, AChE activity was found significantly inhibited in frontal cortex (-14%), increased in cerebellum (+11%) and unchanged in pons, hypothalamus and hippocampus. (Na⁺,K⁺)-ATPase was significantly increased in frontal cortex (+51%), decreased in cerebellum (-8%) and unchanged in pons, hypothalamus and hippocampus. Mg²⁺-ATPase was significantly increased in hippocampus (+28%) and unchanged in pons, hypothalamus, frontal cortex and cerebellum.

Conclusions: Our data revealed that the observed changes in the enzyme activity of AChE and (Na⁺,K⁺)-ATPase in the whole brain of the offsprings can affect cholinergic neurotransmission, neural excitability and growth, metabolic energy production, as well as the recruitment, the storage and the metabolism of catecholamines. Additionally, lactation seems to protect and restore the physiological function of AChE and (Na⁺,K⁺)-ATPase enzyme activity. It seems that some brain regions are more resistant probably through the activation of several homeostatic mechanisms in order for specific groups of neurons to maintain their physiological function (hypothalamus and pons), while other brain regions are more vulnerable and thus changes in function and clinical phenotype could occur (cerebellum and frontal cortex).