



*"När gliaceller aktiveras i större
omfattning kan detta beskrivas
som en inflammation i hjärnan."*



Inflammation i ögonen efter epileptiska anfall

En svensk forskargrupp har nyligen i djurstudier visat att epileptiska anfall hos råttor leder till inflammation med gliacellsaktivering i näthinnan. Inflammationen kan minskas med hjälp av antikroppsbehandling intratekalt mot ett protein som verkar på mikroglia-celler. Det är än så länge okänt om gliacellsaktivering förekommer hos patienter med epilepsi och om det i så fall påverkar synen. **Christine Ekdahl Clementson**, docent och ST-läkare, **Matilda Ahl**, doktorand, och **Una Avdic**, doktorand, presenterar sina fynd i denna artikel.

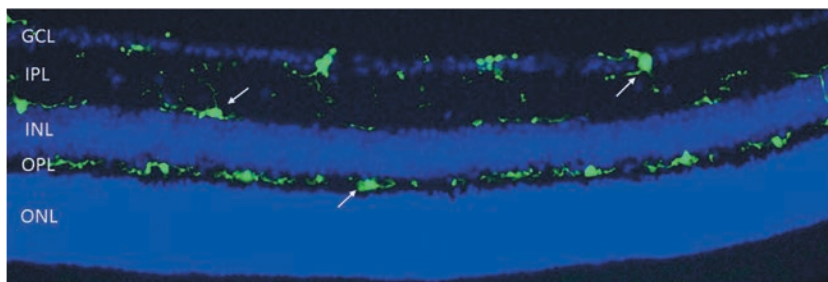
Flera experimentella studier på djur har visat att epileptiska anfall kan ge en inflammation i hjärnan. Det finns med andra ord anledning att misstänka att epileptiska anfall kan ge en inflammation i hjärnan även hos människor. Denna teori stöds till exempel av de fynd som ofta observeras i bortopererad hjärnvävnad från patienter med epilepsi. Där kan man inte så sällan se en inflammatorisk reaktion med aktiverade gliaceller.¹

Gliaceller är nervcellernas stödjeceller och det är också gliaceller som kontinuerligt lyssnar av och ska upptäcka främmande ämnen eller skador i hjär-

nan. När gliaceller aktiveras i större omfattning kan detta beskrivas som en inflammation i hjärnan. Vilken del av inflammationen som är skadlig och vilken del som är viktig för läkning och homeostasen i hjärnan är däremot inte självklart. Det pågår just nu mycket forskning kring just dessa mekanismer vid ett flertal neurologiska sjukdomar.

KOPPLINGEN MELLAN HJÄRNAN OCH ÖGONEN

Vår forskargrupp har börjat studera områden i hjärnan som ligger utanför epileptiska fokus för att se om även dessa områden kan uppvisa inflammation och



Immunohistokemibild av en näthinna med infärgade mikroglia-celler från mus med temporallobsepilepsi. Näthinnan är uppdelad i flera välvgränsade lager av celler (blått i bilden). Högst upp i bilden ligger ett tunnare ganglioncelllager (GCL). Detta är det första cellagret som ljuset träffar när det kommer in i ögat. Under GCL återfinns ett inre plexiformt lager (IPL) vilket, precis som det djupare belägna yttre plexiforma lagret (OPL), innehåller synapser, omkopplingar, mellan nervceller. Aktiverade mikroglia-celler (gröna i bilden) ses framför allt i det synapstäta IPL och OPL (pilar). Däremellan finns ett inre och yttre nukleärt lager (INL och ONL), som innehåller nervcellernas cellkroppar. Det är möjligt att mikroglia-cellerna lyssnar av nervcellers kommunikation vid synapserna och att det är därför de aktiveras just i dessa områden.

gliacellsaktivering. Ett av våra projekt har nu visat att råttor som har epileptiska anfall i temporalloben utvecklar en typ av inflammation i näthinnan i ögonen. Näthinnan har ingen direkt koppling till temporalloben, utifrån vad man hittills känner till, utan signalerna behöver kopplas om via synapser mellan nervceller i ett par steg innan de når ut till näthinnan. Anledningen till denna gliacellsaktivering i näthinnan är än så länge okänd.

"En teori bygger på att gliacellsaktivering kan spridas via synnerven från hjärnan ut till näthinnan."

EXPERIMENTELLA FYND VISAR INFLAMMATION I ÖGONEN

Vår studie² av näthinnan var upplagd på följande vis: Råttor utvecklade temporallobsepilepsi efter att de fått en elektrod inopererad i temporalloben från vilken de erhöll en strömstöt som utlöste ett längre epileptiskt anfall. Därefter började de flesta råttorna successivt att uppvisa spontana temporallobsanfall under flera veckors tid. Inom den första

veckan efter det första inducerade anfallet sågs ingen inflammation i näthinnan. När vi däremot tittade sju veckor senare fanns det en tydlig gliacellsaktivering i näthinnan, framför allt i de lager där näthinns nervceller synapsar med varandra. Gliacellerna som aktiverats bestod både av så kallade mikroglia och makroglia (astrocyter och Müllerceller). Vi såg däremot ingen ökning av antalet lymfocyter eller leukocyter från blodet eller pericyter längs näthinns blodkärl. Vi kunde inte heller påvisa någon pågående celldöd i näthinnan. Däremot hittade vi en mindre förändring i ett centralt synapsprotein som reglerar excitationen mellan nervceller. Vilka andra synaptiska förändringar som uppstår och därmed eventuell förändrad nervcellsfunktion i näthinnan är något vi nu fortsätter att studera.

Anledningen till att där uppstår en inflammation i ögat har vi inte svar på i dagsläget. En teori bygger på att gliacellsaktivering kan spridas via synnerven från hjärnan ut till näthinnan. När det sker en gliacellsaktivering i hjärnan efter epileptiska anfall skulle detta kunna fortledas ut via nerven till ögonen. En annan teori är att epileptiska anfall ger en systemisk påverkan på immunceller i blodet, vilket kan sprida sig till ögonen. En tredje teori är att epileptiska anfall skulle kunna ändra tryckförhållandena i ögonen och därmed leda till en retning av de gliaceller som känner av och reglerar homeostasen i näthinnan.

INFLAMMATIONEN KAN MINSKAS MED BEHANDLING

I vår djurstudie kunde vi minska gliacellsaktiveringen i både hjärnan och i näthinnan genom att behandla råttorna med en antikropp mot chemokinreceptorn CX3CR1. Antikroppen tillfördes via hjärnans ventrikelsystem under flera veckors tid med start direkt efter det första långa epilepsianfallet. CX3CR1 uttrycks kontinuerligt av mikroglia och är involverad i bland annat aktiveringen av mikroglia vid en inflammation. Vi har tidigare visat att antikropsbehandling mot CX3CR1 även kan minska celldöd i det epileptiska fokus som uppstår i temporalloben i vår djurmodell för temporallobsepilepsi.³



PÅVERKAN PÅ ÖGATS FUNKTION

Hur ögats funktion eventuellt påverkas av den gliacellsaktivering som sker vid epilepsi är en frågeställning vi nu försöker besvara i pågående djurstudier. Vi startar också upp en patientstudie där vi kommer genomföra omfattande synundersökningar av patienter med temporallobsepilepsi. Den kliniska relevansen av en eventuell epilepsirelaterad inflammation i ögat hos patienter är i dag för tidigt att uttala sig om. Fyndet som vi hittills har fått fram på djur kan komma att bli användbara i diagnostiskt, prognostiskt eller terapeutiskt syfte.

Christine Ekdahl Clementson är docent och ST-läkare i klinisk neurofysiologi. Hon är forskningsledare för Inflammation

tion and Stem Cell Therapy Group och handledare för doktoranderna Matilda Ahl och Una Avdic, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Lunds Epilepsicentrum, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet. Projektet är ett samarbete med docent Ulrika Englund Johansson, vid avdelningen för oftalmologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet.

REFERENSER

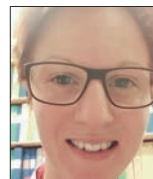
1. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013 Mar;36(3):174-84. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.008. Review.

2. Ahl M, Avdic U, Skoug C, Ali I, Chugh D, Johansson UE, Ekdahl CT. Immune response in the eye following epileptic seizures. *J Neuroinflammation* 2016 Jun 27;13(1):155. doi: 10.1186/s12974-016-0618-3.

3. Ali I, Chugh D, Ekdahl CT. Role of fractalkine-CX3CR1 pathway in seizure-induced microglial activation, neurodegeneration, and neuroblast production in the adult rat brain. *Neurobiol Dis* 2015 Feb;74:194-203. doi: 10.1016/j.nbd.2014.11.009.



CHRISTINE EKDAHL CLEMENTSON
Docent och ST-läkare i klinisk neurofysiologi, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
christine.ekdahl_clementson@med.lu.se



MATILDA AHL
Doktorand, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
matilda.ahl@med.lu.se



UNA AVDIC
Doktorand, avdelningen för klinisk neurofysiologi och Epilepsicentrum, Lunds universitet
una.avdic@med.lu.se

Att behandla Hortons kan ge vem som helst huvudVÄRK

Tycker du det kan vara svårt att särskilja Hortons huvudvärk (klusterhuvudvärk) från migrän och veta hur du ska behandla? European Headache Federation har tagit fram en interaktiv och CME-ackrediterad utbildningsmodul som ger dig snabb och praktisk genomgång av Hortons huvudvärk och behandlingsalternativ. Modulen, som tar ca. en timme att gå igenom, är utvecklad av de främsta experterna i Europa och erbjuder såväl patientfall som handfast steg-för-steg-vägledning.

Registrera dig på **ehf-org.org**
så är du igång direkt!

This e-learning module is supported with an educational grant from Linde Healthcare

AGA gas AB, Linde Healthcare Tel 08-731 18 00 healthcare@se.aga.com

