

Padaczka a cytokiny prozapalne. Immunomodulujące właściwości leków przeciwpadaczkowych

Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs

Dariusz Andrzejczak

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 3: 275–285

Streszczenie

Padaczka należy do chorób układu nerwowego o złożonym i wieloczynnikowym podłożu. Wiele dowodów wskazuje na udział układu immunologicznego w mechanizmach powstawania napadów padaczkowych. W licznych zwierzęcych modelach padaczki napady drgawkowe indukowane chemicznie lub elektrycznie prowadzą do aktywacji komórek glejowych i zwiększonej ekspresji cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α , IL-6). Z badań wynika, że układ IL-1 β /IL-1Ra może modulować aktywność drgawkową w odniesieniu do pobudliwości neuronalnej, a egzogenna IL-1 β charakteryzuje się właściwościami prodrgawkowymi. Działanie IL-6 i TNF- α ma złożony charakter (efekty zarówno pobudzania, jak i hamowania napadów drgawkowych zależne m.in. od ich stężenia oraz typu receptorów zaangażowanych w odpowiedź). W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzano także wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie cytokin (np. walproinian hamował produkcję TNF- α i IL-6 w komórkach ludzkiej białaczki). U pacjentów z padaczką (w tym badania *ex vivo*) notowano m.in. zwiększone stężenia IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6 lub TNF- α w wyniku działania karbamazepiny, kwasu walproinowego i fenytoiny. W pracy przedstawiono przegląd danych dotyczących potencjalnej roli cytokin prozapalnych w patogenezie napadów padaczkowych i wskazano na wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie cytokin.

Słowa kluczowe: padaczka, cytokiny prozapalne, leki przeciwpadaczkowe.

Abstract

Epilepsy is a complex and multifactorial phenomenon. Accumulating evidence suggests that the immune system may play an important role in neuronal excitability and epileptogenesis. In many animal models of epilepsy, seizures induced chemically or electrically cause glial activation and increased expression of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6). The studies show that the IL-1 β /IL-1Ra system may modulate epileptic activity and contribute to neuronal excitability. Exogenous IL-1 β has pro-convulsive properties. The action of TNF- α and IL-6 is complex (either stimulating or inhibitory action of these cytokines on seizures, depending on their concentration and the type of receptors involved in the response). *In vitro* and *in vivo* experiments show that antiepileptic drugs could affect cytokine levels (e.g. valproate significantly inhibited production of TNF- α and IL-6 by human monocytic leukaemia cells). In epilepsy patients studies (including *ex vivo*) show elevated levels of IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6 or TNF- α after carbamazepine, valproic acid and phenytoin. This review surveys the current state of knowledge regarding effects of pro-inflammatory cytokines on seizure pathogenesis. Cytokine modulatory actions of some antiepileptic drugs are also discussed.

Key words: epilepsy, pro-inflammatory cytokines, antiepileptic drugs.

Adres do korespondencji: dr n. farm. Dariusz Andrzejczak, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, tel. 42 677 91 80; e-mail: dariusz.andrzejczak@umed.lodz.pl

Pracę otrzymano: 1.07.2010; przyjęto do druku: 26.02.2011

Wstęp

Padaczka należy do chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN); częstość jej występowania w populacji ogólnej szacuje się na ok. 1% [1]. Patofizjologia napadów padaczkowych nie jest do końca poznana i cechuje się wieloczynnikowym podłożem, w którym znaczenie mają zmiany przekazywania neuronalnego i hormonalnego [2,3]. Wskazuje się także na zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego [4,5]. Ten mechanizm leży u podłoża napadów padaczkowych w zapaleniu mózgu Rasmussena. W chorobie tej stwierdza się obecność odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko receptorom glutaminianergicznym mGluR3 [4]. Liczne badania doświadczalne i kliniczne zdają się potwierdzać udział czynników immunologicznych, a także procesu zapalnego również w innych postaciach napadów padaczkowych. Szczególną uwagę zwraca się na szeroką gamę cytokin [w tym cytokin prozapalnych, np. interleukiny (IL)-1 β]. Są to biologicznie aktywne, endogenne, niskocząsteczkowe białka, najczęściej glikoproteiny, które uczestniczą w wymianie informacji między komórkami. Charakteryzują się wielostronnością działania (plejotropizm) i zdolnością do wywierania podobnych efektów przez różne cytokiny (redundancja). Cytokiny są wytwarzane przede wszystkim przez komórki układu odpornościowego (makrofagi, limfocyty), a także przez fibroblasty, komórki śródbłonna i kardiomiocyty [6]. Obecność cytokin w obrębie OUN może być związana z ich lokalną produkcją przez komórki glejowe (astrocyty i mikroglej) [7–9], a nawet neurony [10].

Komórki glejowe, których liczba znacząco przewyższa liczbę neuronów w OUN, obejmują astrocyty, oligodendrocyty (tzw. makroglej) i komórki mikrogleju. Pełnią one nie tylko istotną rolę podporową dla neuronów, ale mogą także uczestniczyć chociażby w modulowaniu działania neuroprzekazników (procesy uwalniania i wychwyty) [11].

Komórki mikrogleju odgrywają szczególną rolę zarówno w fizjologii, jak i patofizjologii OUN. Są to w większości osiadłe komórki immunokompetentne mózgu wywodzące się z mezodermalnych komórek prekursorowych wykazujących podobieństwo do makrofagów (komórek jednojądrzastych). Szacuje się, iż stanowią one od 5–20% wszystkich komórek glejowych w OUN. Znajdują się w większym stopniu w obrębie istoty szarej niż białej mózgu, szczególnie w hipokampie i istocie czarnej, a także zwojach podstawy mózgu i obszarach węchowych kresomózgowia [12,13]. Pełnią funkcję

komórek nadzorujących mikrośrodowisko, w którym znajdują się neurony. Uczestniczą w procesach fagocytozy i odpowiedzi immunologicznej. Komórki mikrogleju po aktywacji powiększają swoje rozmiary i dochodzi w nich do nasilenia procesów komórkowych [14]. Wykazują zdolność do uwalniania dużej ilości cytokin [m.in. czynnika martwicy guza alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-10] i chemokin [np. *macrophage inflammatory protein 1* (MIP-1), IL-8], a także wolnych rodników tlenowych czy tlenku azotu (NO). Na swojej powierzchni mają liczne receptory, np. MHCII, CD40, CD11b [13]. Aktywowane komórki mikrogleju mogą być odpowiedzialne zarówno za podtrzymanie funkcjonowania neuronów (wydzielanie czynników neurotroficznych i przeciwzapalnych), jak i neurotoksyczność (produkcja cytokin prozapalnych, NO) [12,15,16]. Komórki te mogą być związane z patomechanizmem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Wskazuje się także na ich udział w stwardnieniu rozsianym, chorobie Creutzfeldta-Jakoba, guzach mózgu czy zmianach neurologicznych związanych z przebiegiem zakażenia HIV [17]. Cytokiny uwalniane przez aktywowane komórki mikrogleju mogą stymulować nie tylko astrocyty, ale i komórki nerwowe. W piśmiennictwie naukowym wskazuje się na udział tych niskocząsteczkowych mediatorów w procesach związanych z przeżyciem i ekscytotoksycznością neuronów [18]. Potwierdzono ich obecność w wielu chorobach neurologicznych zarówno o zdecydowanym podłożu immunologicznym (zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, miastenia), jak i innych, np. choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [4]. Wiele danych wskazuje na zmiany ekspresji genów i stężeń cytokin w przypadku różnych form padaczek [19–22]. Ekspresja cytokin w mózgu jest stosunkowo niewielka w warunkach prawidłowych, ale może się znacznie zwiększać w trakcie napadu padaczkowego, np. po indukcji drgawek [18,19] (tab. 1.). Cytokiny mogą wpływać na komórki glejowe i mikroglej w trakcie napadu drgawkowego i po nim. Odpowiedź ze strony tych komórek może wiązać się ze zmianami ich morfologii, ekspresji genów, wydzielaniem cytokin i proliferacją (astroglejoza) [23].

Poza istotną rolę procesu zapalnego i mediatorów z nim związanych (przede wszystkim cytokin prozapalnych) w OUN w aktywności drgawkowej na uwagę zasługuje także potencjalne znaczenie obwodowych procesów zapalnych [24]. Podczas doświadczalnego zapalenia okrzęnicy u szczurów obserwowano zwiększenie podatności na drgawki indukowane podaniem pentylenetetrazolu. Obwodowy proces zapalny powodował

Tabela 1. Zmiany stężenia IL-1 β , TNF- α i IL-6 obserwowane w modelach doświadczalnych drgawek (szczegóły w tekście)**Table 1.** Changes in IL-1 β , TNF- α and IL-6 levels observed in experimental models of seizures (see text for details)

Cytokina	Model doświadczalny	Efekt	Piśmiennictwo
IL-1 β	kwaskainowy, pentylenetetrazol	↑ mRNA w korze czołowej, wzgórzu i podwzgórzu szczurów	[12]
	stymulacja elektryczna	↑ mRNA w hipokampie szczurów	[10,33]
	bikukulina, sarin, glicerol	↑ mRNA w hipokampie i/lub korze mózgu szczurów	[15,35,36]
TNF- α	stymulacja elektryczna	↑ mRNA w hipokampie szczurów	[10,33]
	kwaskainowy	↑ wydzielania w hipokampie szczurów	[24]
IL-6	stymulacja elektryczna	↑ mRNA w hipokampie szczurów	[10,33]
	kwaskainowy	↑ uwalniania w hipokampie	[24]
	kwaskainowy	↑ mRNA w hipokampie, korze mózgu i jądrze migdałowatym	[28]

zwiększenie stężenia TNF- α i liczby aktywowanych komórek mikrogleju w hipokampie badanych zwierząt [25]. Także rozwój procesu zapalnego u zwierząt w okresie postnatalnym może przekładać się na zwiększoną wrażliwość mózgu na drgawki w życiu dorosłym [26]. Powiązanie lokalnych procesów zapalnych ze zwiększonym uwalnianiem mediatorów prozapalnych w OUN może wynikać z zaburzenia funkcjonowania bariery krew–mózg, w tym przechodzenia leukocytów przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych [27].

Wpływ cytokin pochodzących z obwodowych procesów zapalnych na OUN może wiązać się z ich przechodzeniem przez barierę krew–mózg [28], zarówno przez obszary jej pozbawione (narząd naczyńiowy blaszki krańcowej), jak i dzięki aktywnemu transportowi [29,30]. Dodatkowo pośrednia komunikacja cytokiny–OUN może wynikać z aktywacji śródbłonna naczyń mózgowych, co w konsekwencji prowadzi do produkcji takich mediatorów, jak prostaglandyny lub NO [29]. Potencjalne zmiany przepuszczalności naczyń krwionośnych np. przez IL-1 β (receptory IL-1R1 na komórkach śródbłonna) mogą mieć szczególnie znaczenie w obszarze bariery krew–mózg i wpływać na zwiększoną pobudliwość neuronalną (proces zapalny) [31]. Istotną rolę może pełnić także stymulacja przez cytokiny aferentnych obwodowych zakończeń nerwu błędnego [29,32].

Rola IL-1 β i IL-1Ra w patomechanizmie napadów drgawkowych

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach stwierdza się zwykle zwiększoną ekspresję IL-1 β

w OUN w trakcie napadów drgawkowych. Minami i wsp. [21] obserwowali nasilony wzrost mRNA IL-1 β w korze czołowej, wzgórzu i podwzgórzu po podaniu szczurom kwasu kainowego lub pentylenetetrazolu. Vezzani i wsp. [20] obserwowali zależny od czasu wzrost mRNA dla IL-1 β , IL-1Ra (antagonisty receptora IL-1), IL-6 i TNF- α w hipokampie szczurów szczepu Sprague-Dawley po stymulacji elektrycznej mózgu i wywołaniu drgawek. Największą wartość mRNA dla IL-1 β , IL-6 i TNF- α zanotowano w 6. godz. po wywołaniu drgawek, natomiast w przypadku IL-1Ra najwyższy wzrost miał miejsce 24 godz. po napadach. Analizy immunohistochemiczne potwierdziły dodatkowo zwiększenie stężenia cytokin w obrębie komórek glejowych. Wszystkie wartości mRNA dla cytokin zmniejszyły się po 7 dniach (z wyjątkiem mRNA IL-1 β , którego wartość była zwiększona o 241% nawet po 60 dniach) [20,33]. Podobne efekty zwiększania ekspresji mRNA IL-1 β lub zwiększenia jej stężenia (w hipokampie i/lub korze mózgu) stwierdzano także w przypadku innych zwierzęcych modeli doświadczalnych drgawek wywołanych podaniem bikukuliny, sarinu lub glicerolu [34–36].

Większość badań dotyczących roli IL-1 β w patogenezie drgawek gorączkowych i doświadczalnych modeli padaczki wskazuje na jej właściwości prodrgawkowe [37–39]. Vezzani i wsp. [20] stwierdzili, iż podanie IL-1 β do hipokampa szczurów nasilało napady drgawkowe wywołane przez kwas kainowy (wydłużenie czasu drgawek; badania EEG), natomiast wstrzyknięcie IL-1Ra hamowało te efekty (działanie przeciwpadaczkowe wyrażone mniejszą liczbą i czasem trwania napadów drgawek). IL-1Ra jest białkiem wiążącym się z receptorami dla IL-1, które wykazuje zdolność do blo-

kowania aktywności biologicznej tej prozapalnej cytokiny [40]. Eriksson i wsp. [41] obserwowali zwiększoną ekspresję mRNA IL-1Ra m.in. w hipokampie, wzgórzu i jądrze migdałowatym u szczurów, którym podano kwas kainowy. Podobnie tendencję do zwiększania stężenia IL-1Ra notowano w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi [42]. Transgeniczne myszy z nadekspresją IL-1Ra w astrocytach były mniej podatne na drgawki wywołane przez bikukulinę (kompetycyjnego antagonistę receptorów GABA-A) [20]. IL-1Ra nie wykazywała natomiast zdolności do opóźniania drgawek i skrócenia czasu ich trwania u myszy pozbawionych genu receptora typu I dla IL-1 [43]. Wskazuje to na fakt, że receptor ten jest odpowiedzialny za pośrednictwo w efektach prodrgawkowych IL-1 β . Należy podkreślić, że zwiększenie ekspresji tego receptora obserwowano w komórkach nerwowych i astrocytach u szczurów podczas stanu padaczkowego [44]. Powyższe efekty mogą świadczyć o znaczącej roli układu IL-1 β /IL-1Ra w modulowaniu aktywności drgawkowej w odniesieniu do pobudliwości neuronalnej.

Vezzani i wsp. [20] sugerują, iż działanie IL-1 β może być związane z wpływem na przewodnictwo glutamatergiczne. Ye i Sontheimer [45] zaobserwowali hamowanie wychwytu zwrotnego glutaminianu przez IL-1 β i TNF- α w pierwotnych hodowlach komórkowych astrocytów hipokampa. W doświadczeniach Vezzani i wsp. [34] antagonisty receptorów NMDA zmniejszał czas trwania napadów drgawkowych wydłużanych podaniem rekombinowanej postaci IL-1 β przed wstrzyknięciem kwasu kainowego u szczurów Sprague-Dawley. Viviani i wsp. [46] wskazują, iż IL-1 β powodowała zależne od dawki nasilenie wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowych jonów wapniowych zależne od receptorów NMDA (dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego). Efekt ten występował jedynie wówczas, gdy IL-1 β była podawana przed stymulacją NMDA, a nie wtedy, gdy NMDA i cytokina były podawane jednocześnie. Zauważyć należy, iż wskazuje się na bliskie sąsiedztwo receptorów typu I dla IL-1 z receptorami NMDA. Receptory IL-1R1 uczestniczą w procesie fosforylacji tyrozyny w podjednostce NR2B receptorów NMDA poprzez aktywację kinaz Src. Może się to przekładać na zwiększony napływ jonów Ca²⁺ do neuronów i zjawisko ekscytotoksyczności [31]. Zhu i wsp. [47] w badaniach *ex vivo* na hipokampach mysich wskazali, iż IL-1 β może wpływać na uwalnianie glutaminianu zależne od jonów Ca²⁺ oraz hamowanie wypływu jonów K⁺, co może odpowiadać za zwiększoną podat-

ność na napady drgawkowe. Kamikawa i wsp. [48] opisali zdolność IL-1 β (wstrzykniętej do przyśrodkowej kory przedczołowej szczurów) do zwiększania pozakomórkowego stężenia glutaminianu. Podobne efekty zmiany stopnia uwalniania glutaminianu zaobserwowano u szczurów po podaniu IL-1 β w obrębie kory czołowej w badaniach związanych z chorobą Alzheimera [49]. Podanie dokomorowe IL-1 β u szczurów wiązało się z wystąpieniem drgawek, którym towarzyszyły zmiany immunoreaktywności glutaminianu (zwiększenie) i GABA (kwasu γ -aminomasłowego) (zmniejszenie) [50]. Modulację przewodnictwa GABA-ergicznego notowali również Wang i wsp. [51], którzy stwierdzili, iż IL-1 β może nieodwracalnie zmniejszać indukowane kwasem γ -aminomasłowym przewodnictwo w hodowanych szczurzych neuronach hipokampa. Podobne efekty osłabiania przewodnictwa GABA-ergicznego dla IL-1 β i IL-6 obserwowano w izolowanych fragmentach rdzenia kręgowego szczurów Sprague-Dawley [52].

Powyższe badania wskazują na potencjalną rolę IL-1 β jako mediatora, który może sprzyjać rozwojowi napadów drgawkowych [53]. Zauważyć jednak należy, iż w pojedynczych doniesieniach naukowych opisywano m.in. hamujący wpływ tej prozapalnej cytokiny na napady drgawkowe wywołane pentylenetetrazolem [54] lub związane ze zjawiskiem rozniecania (*kindling*) w obrębie jądra migdałowatego [55].

Rola TNF- α w patomechanizmie napadów drgawkowych

W doświadczalnych modelach napadów padaczkowych u zwierząt obserwowano zwiększone stężenie TNF- α w obrębie OUN, np. zwiększoną ekspresję mRNA tej cytokiny w hipokampie szczurów szczepu Sprague-Dawley po stymulacji elektrycznej drgawek [20] lub zwiększenie wydzielania TNF- α w hipokampie szczurów po napadach drgawkowych wywołanych podaniem kwasu kainowego w obrębie jądra migdałowatego [56]. Badania wskazują także, iż w czasie napadów drgawkowych może dochodzić do regulacji „w górę” receptorów dla TNF- α w obrębie OUN [19]. Rola TNF- α w patomechanizmie napadów padaczkowych nie jest jednak jednoznaczna. Wydaje się, że działanie tej prozapalnej cytokiny – stymulacja napadów drgawkowych lub ich hamowanie – może zależeć od jej stężenia, typu receptora zaangażowanego w odpowiedź oraz rodzaju komórek, z których została ona wydzielona.

na [31,57]. Shandra i wsp. [58] obserwowali, iż podanie dootrzewnowe TNF- α u szczurów nasila napady drgawkowe wywołane zjawiskiem rozniecania (*kindling*) w obrębie jądra migdałowatego. Balosso i wsp. [59] stwierdzili natomiast, iż zwiększenie stężenia TNF- α w mózgu myszy może przekładać się na znaczące hamowanie napadów drgawkowych (w przypadku drgawek wywołanych podaniem kwasu kainowego do hipokampa) poprzez mechanizm związany z działaniem na receptory TNF-R2 (p75/80, CD120b). Dodatkowo u myszy pozbawionych receptora TNF-R2 lub pozbawionych zarówno podtypu TNF-R1 (p55/60, CD120a), jak i TNF-R2 obserwowano zwiększoną aktywność drgawkową przy iniekcji kwasu kainowego [59]. Autorzy wskazują, iż myszy pozbawione genu dla receptora TNF-R1 charakteryzowały się zmniejszoną podatnością na drgawki wywołane podaniem kwasu kainowego, choć efekt ten należy wiązać ze zmianami adaptacyjnymi receptorów TNF-R2 (m.in. brak wpływu na napady drgawkowe w wyniku pobudzenia receptorów TNF-R1 dzikiego szczepu myszy) [59]. Należy także pamiętać, że stymulacja receptorów TNF-R1 może wiązać się z procesami prowadzącymi do uszkodzenia komórek i aktywacji szlaków proapoptotycznych [19,57]. Efekty takie obserwowano m.in. w wyniku powstawania napadów padaczkowych [19]. Bernardino i wsp. [60] w doświadczeniach *in vitro* na skrawkach hipokampa myszy opisali udział receptorów TNF-R1 w nasilaniu toksyczności AMPA (kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionowego), w której pośredniczyły duże stężenia TNF- α . Efekty neuroprotektoryjne małych stężeń tej cytokiny wobec AMPA związane były natomiast z receptorami TNF-R2. Podobnie jak w przypadku IL-1 β notuje się więc wpływ TNF- α na przekąźnictwo w OUN. Beattie i wsp. [61] wskazali na rolę TNF- α w procesie plastyczności synaptycznej i modulowaniu odpowiedzi na uszkodzenie neuronów. Hodowane komórki neuronalne hipokampa poddane działaniu tej prozapalnej cytokiny charakteryzowały się zwiększoną liczbą receptorów AMPA w obrębie błony komórkowej. Odmienne efekty TNF- α obserwowano natomiast wobec receptorów GABA-ergicznymi (podtypu GABA-A) – zmniejszenie ich liczby na powierzchni błony komórkowej w wyniku endocytozy [62].

W badaniach doświadczalnych obserwowano także wpływ zmian aktywności TNF- α na przekąźnictwo glutamatergiczne. Balosso i wsp. [63] zanotowali różnice w gęstości receptorów glutaminianergicznych oraz ich poszczególnych podtypów w hipokampach u myszy pozbawionych genów dla receptorów TNF- α w porów-

naniu z myszami szczepu dzikiego. U zwierząt pozbawionych receptorów TNF-R1 stwierdzono zmniejszoną liczbę podjednostek GluR3 i NR1, bez zmian w podjednostkach GluR1, GluR2, GluR6/7 i NR2A/B. W przypadku myszy pozbawionych receptorów TNF-R2 nastąpił natomiast wzrost liczby podjednostek receptorowych GluR2, GluR3, GluR6/7 i NR2A/B. Liczba podjednostek GluR1 i NR1 nie uległa zmianie.

Rola IL-6 w patomechanizmie napadów drgawkowych

Jednoznaczna rola IL-6 w patogenezie napadów padaczkowych nie została określona. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach z indukowanymi napadami drgawkowymi stwierdza się zwykle zwiększoną aktywność tej cytokiny prozapalnej. W przypadku drgawek stymulowanych podaniem kwasu kainowego stwierdzano m.in. zwiększone uwalnianie IL-6 w komórkach hipokampa [56] oraz zwiększenie ekspresji mRNA IL-6 w hipokampie, korze mózgu i jądrze migdałowatym [64]. Obserwowano także zwiększoną ekspresję mRNA dla receptora IL-6 (IL-6R) oraz glikoproteiny 130 (gp130) w OUN [64]. IL-6 wywiera swoje działanie biologiczne na komórki docelowe za pośrednictwem odpowiedniego kompleksu receptora, który składa się z podjednostki α (IL-6R, gp80, CD126), wiążącej ligand, oraz podjednostki β (gp130, CD130), odpowiedzialnej za transdukcję sygnału [65].

Powyższe wyniki badań eksperymentalnych znajdują potwierdzenie w badaniach klinicznych i badaniach *in vitro* na komórkach ludzkich. Peltola i wsp. [66] zanotowali zwiększone stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w mniejszym stopniu w osoczu u pacjentów z niedawnymi (< 72 godz.) napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi lub częściowo wtórnie uogólnionymi. Z kolei Pacifici i wsp. [67] w badaniach *in vitro* komórek jednojądrzastych krwi obwodowej pochodzących od pacjentów z padaczką stwierdzili zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych, w tym IL-6 po stymulacji tych komórek mitogenem.

Działanie IL-6 w badaniach doświadczalnych dotyczących napadów drgawkowych u zwierząt zależy w dużej mierze od zastosowanego modelu badawczego, jej stężenia i obszaru mózgu, na który wpływa. Kalueff i wsp. [68] opisali prodrgawkowe działanie ludzkiej, rekombinowanej IL-6 podanej donosowo szczurom 1 godz. przed indukcją drgawek wywołaną podaniem

pentylenetetrazolu. Cytokina ta powodowała nasilenie napadów drgawkowych, w tym skracała latencję, wydłużała czas ich trwania oraz zwiększała śmiertelność zwierząt. W badaniach u szczurów, którym podano IL-6 do komór mózgu obserwowano wystąpienie drgawek, którym towarzyszyło zwiększenie immunoreaktywności glutamianu i zmniejszenie aktywności GABA [50]. Z kolei transgeniczne myszy, których astrocyty produkowały większe ilości IL-6, charakteryzowały się dużą podatnością na drgawki wywoływane dootrzewnowym podaniem NMDA lub nawet niewielkich dawek kwasu kainowego [69]. Nie zanotowano natomiast większej wrażliwości na drgawki indukowane podaniem pilokarpiny. U myszy tych stwierdzano zmiany degeneracyjne i utratę neuronów GABA-ergicznych [69]. U transgenicznych myszy z nadekspresją IL-6 w OUN notowano także przypadki spontanicznych napadów drgawkowych [70].

Wieloczynnikową i złożoną rolę IL-6 w zaburzeniach pobudliwości OUN potwierdza badanie De Sarro i wsp. [71], w którym zanotowano zwiększoną wrażliwość myszy pozbawionych genu dla IL-6 na stymulację napadów drgawkowych przy użyciu pentylenetetrazolu (zaburzającego przekazywanie GABA) oraz NMDA, AMPA czy kwasu kainowego (nasilających neurotransmisję glutamatergiczną). W przypadku podania kwasu kainowego myszom pozbawionym genu dla IL-6, poza napadami drgawkowymi obserwowano zmniejszenie reaktywnej proliferacji astrocytów i mikrogleju oraz nasilenie uszkodzeń hipokampa, stresu oksydacyjnego i apoptozy neuronów [72]. Podkreślić należy więc także stwierdzane w badaniach *in vitro* i *in vivo* działanie ochronne IL-6 wobec ekscytotoksyczności indukowanej przez NMDA [73,74].

Opisane powyżej efekty działania IL-6 świadczą o jej złożonej roli w patogenezie napadów padaczkowych

i procesów zachodzących podczas uszkodzenia OUN (w tym procesów zapalnych).

Wpływ IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α i IL-6 na nasilenie napadów padaczkowych w modelach doświadczalnych przedstawia tab. 2.

Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie cytokin w badaniach doświadczalnych i klinicznych

Leki przeciwpadaczkowe mogą modulować czynność układu odpornościowego. W badaniach klinicznych stwierdzano, iż karbamazepina, kwas walproinowy i fenytoina wykazywały działanie immunosupresyjne, zmniejszając stosunek komórek CD4+ i CD8+. Dodatkowo obserwowano zdolność tych leków do zmiany stężeń immunoglobulin we krwi pacjentów [75]. Podobnie Nowak i wsp. [76] w niedawnym badaniu u pacjentów z padaczką obserwowali właściwości immunomodulujące różnych leków przeciwpadaczkowych. Osoby w okresie międzynapadowym przyjmujące lamotryginę charakteryzowały się zwiększonym procentowym udziałem limfocytów B. U pacjentów przyjmujących kwas walproinowy zanotowano zwiększoną liczbę limfocytów CD4+, a w przypadku podawania lewetyrace-tamu stwierdzono trend związany z obniżeniem zawartości procentowej komórek CD8+ [76]. Wskazuje się, że modulowanie parametrów układu odpornościowego przez leki przeciwpadaczkowe może być związane z nadwrażliwością immunologiczną na te leki [75].

Podobnie stwierdza się wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie cytokin (w tym cytokin prozapalnych). Dane dotyczące działania tych leków pochodzące z badań doświadczalnych lub klinicznych są jednak niejednoznaczne i wskazują na różnokierunkowe działania leków. W zależności od zastosowanego

Tabela 2. Efekty działania IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α i IL-6 obserwowane w modelach doświadczalnych drgawek (szczegóły w tekście)

Table 2. Effects of IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α and IL-6 observed in experimental models of seizures (see text for details)

Cytokina	Model doświadczalny	Efekt	Piśmiennictwo
IL-1 β	kwas kainowy	↑ napadów drgawkowych	[10]
	pentylenetetrazol	↓ napadów drgawkowych	[54]
	stymulacja elektryczna (<i>kindling</i>)	↓ napadów drgawkowych	[55]
IL-1Ra	kwas kainowy	↓ napadów drgawkowych (po podaniu IL-1 β)	[10]
TNF- α	stymulacja elektryczna (<i>kindling</i>)	↑ napadów drgawkowych	[58]
	kwas kainowy	↓ napadów drgawkowych (wpływ na TNF-R2)	[25]
IL-6	pentylenetetrazol	↑ napadów drgawkowych	[32]

modelu badawczego (*in vitro* lub *in vivo*), a także grupy badanej – osób zdrowych lub chorych na padaczkę – obserwuje się zdolność tych leków do podwyższania lub obniżania stężenia cytokin. Podkreślić należy także ograniczoną liczbę opublikowanych badań, które nie zawierają informacji o działaniu wszystkich leków, szczególnie nowej generacji.

Mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych związany z wpływem na mediatory procesu zapalnego nie został poznany. Wskazuje się na potencjalną możliwość modulowania ekspresji lub czynności kanałów jonowych w komórkach układu odpornościowego, choć nie ma danych potwierdzających taki efekt [75]. W przypadku większości leków przeciwpadaczkowych ich działanie farmakologiczne związane jest z wpływem na zależne od napięcia kanały sodowe, potasowe, wapniowe, a także receptory GABA-A czy receptory dla pobudzających aminokwasów [3,75]. Należy zauważyć, że na komórkach układu odpornościowego, takich jak limfocyty T, stwierdzono obecność m.in. kanałów wapniowych, potasowych, chlorkowych, a także receptorów GABA-A [75,77]. W związku z tym potencjalne działanie immunomodulujące leków w tym zakresie nie jest wykluczone.

Karbamazepina

Marmurowska-Michałowska i wsp. [78] wykazali, że stymulowane fitohemaglutyniną z lipopolisacharydem (LPS) komórki jednojądrzaste krwi obwodowej pochodzące od zdrowych pacjentów, po inkubacji z karbamazepiną przez 72 godz., wydzielaly mniejsze ilości IL-2 i IL-4, zwiększała się zaś produkcja IL-10 i transformującego czynnika wzrostu (*transforming growth factor beta* – TGF- β). Nie zanotowano wpływu tego leku na stężenie IFN- γ ani IL-12. Odmienne efekty notowano natomiast w badaniach *in vitro* komórek pochodzących od osób z padaczką. Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej pochodzące od pacjentów leczonych karbamazepiną wydzielaly znacznie większe ilości IL-2 w porównaniu z grupą kontrolną bądź grupą pacjentów przyjmujących kwas walproinowy lub fenobarbital [79]. Podobny efekt immunomodulujący karbamazepiny (w monoterapii) obserwowano u dzieci i młodzieży z padaczką [80]. Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej pobrane od tych pacjentów po roku leczenia wydzielaly znacznie większe ilości IL-1 α , IL-1 β , IL-2 i IL-6 po stymulacji fitohemaglutyniną w porównaniu z tożsamymi komórkami pochodzącymi od zdrowych osób oraz w porównaniu z wartościami

wyjściowymi (sprzed czasu obserwacji). Dodatkowo zanotowano, że stężenie białka chemotaktycznego dla monocytów (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) w osoczu było znamienne większe po roku leczenia karbamazepiną w porównaniu z wartościami sprzed leczenia [80].

Kwas walproinowy

Shiah i wsp. [81] zanotowali zwiększone stężenie IL-6 w osoczu u zdrowych ochotników po 7-dniowym przyjmowaniu kwasu walproinowego w dawce dobowej 1000 mg. Bauer i wsp. [82] obserwowali zwiększone stężenia IL-1 β i TNF- α w różnych odstępach czasu po napadzie padaczkowym (bezpośrednio po jego wystąpieniu, po 1 godz. lub 24 godz. po napadzie) w surowicy pacjentów leczonych kwasem walproinowym w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi tego leku. Znamienność statystyczną dla TNF- α zanotowano jednakże tylko po 24 godz. od napadu padaczkowego. Makis i wsp. [83] obserwowali zaś zwiększone stężenie IL-5 w surowicy dzieci z padaczką leczonych kwasem walproinowym w monoterapii w porównaniu z grupą dzieci otrzymujących karbamazepinę lub grupą kontrolną (osoby zdrowe). Opisywano także immunomodulujący wpływ kwasu walproinowego w badaniach *in vitro* na komórkach pochodzących od dzieci i młodzieży chorych na padaczkę [80]. Po roku leczenia kwasem walproinowym komórki jednojądrzaste krwi obwodowej tych pacjentów charakteryzowały się zwiększonym wydzielaniem IL-1 α , IL-1 β oraz IL-6 w odpowiedzi na stymulację fitohemaglutyniną w porównaniu z wartościami wyjściowymi odpowiedzi tych komórek. Ponadto stwierdzono większe stężenie MCP-1 w osoczu po roku terapii w porównaniu z wartościami sprzed leczenia [80].

W innych modelach doświadczalnych *in vitro* na komórkach ludzkiej białaczki (THP-1) zaobserwowano, że kwas walproinowy znacząco hamował indukowaną LPS produkcję TNF- α i IL-6 oraz aktywację NF- κ B (*nuclear factor – kappa B*, czynnik jądrowy kappa B). Inne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, diazepam, fenobarbital, fenytoina) nie wykazywały takiego działania [84].

Podobnie w doświadczeniach u zwierząt obserwowano zróżnicowany wpływ kwasu walproinowego na stężenie cytokin. W badaniach przeprowadzonych na szczurach z doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniem nerwów kwas walproinowy podawany dootrzewnowo w dawce 300 mg/kg m.c. bezpośrednio po

indukcji procesu zapalnego zmniejszał stężenie mRNA dla IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α i IFN- γ w węzłach chłonnych zwierząt [85]. Peng i wsp. [86] w badaniach nad neuroprotektoryjnym działaniem kwasu walproinowego u szczurów stwierdzili, że hamował on stymulowaną przez LPS produkcję TNF- α w pierwotnych hodowlach komórek glejowych i nerwowych pochodzących ze śródmózgowia.

Diazepam

W badaniach doświadczalnych u szczurów, którym podano kwas kainowy lub pentylenetetrazol, diazepam powodował zmniejszenie ilości mRNA IL-1 β w korze czołowej, wzgórzu i podwzgórzu [21]. Svensson i wsp. [87] stwierdzili, iż zastosowanie diazepamu z atropiną w momencie pojawienia się drgawek u szczurów po podaniu somanu nie wpłynęło znacząco na stężenie IL-1 β w hipokampie w porównaniu z grupą, u której zastosowano tylko diazepam i atropinę (bez indukcji drgawek somanem). W analogicznym układzie zanotowano zwiększone stężenie IL-1 β w mózdzku i korze czołowej w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymała tylko roztwór soli fizjologicznej. W badaniach *in vitro* mysich komórek śledziony stymulowanych konkanawaliną A diazepam i klonazepam indukowały zwiększoną produkcję IL-2 [88].

Fenytoina

Brunius i wsp. [89] w badaniach przeprowadzonych na ludzkich fibroblastach działość stwierdzili, iż fenytoina nasilała produkcję IL-1 β stymulowaną przez TNF- α . Podobny efekt notowano także w przypadku ludzkich komórek jednojądrzastych (stymulacja produkcji IL-1 i potęgowanie wydzielania tej prozapalnej cytokiny stymulowane LPS) [90]. Fleischmann i wsp. [91] w badaniach *in vitro* komórek mysich i ludzkich obserwowali natomiast zróżnicowany wpływ fenytoiny na produkcję interferonów typu I i II. W komórkach ludzkich lek nie wpływał na IFN- α , choć hamował produkcję IFN- γ . W komórkach mysich natomiast stwierdzono nasilenie produkcji IFN- α/β i hamowanie IFN- γ .

Lewetyracetam

Haghikia i wsp. [92] w badaniach na pierwotnych hodowlach szczurzych astrocytów wzbogaconych w komórki mikrogleju (5% lub 30%) obserwowali immunomodulujące działanie lewetyracetamu. Lek ten

dodany w stężeniu 50 μ g/ml na 24 godz. do hodowli astrocytów z 30-procentową zawartością mikrogleju znacząco zmniejszał stężenie IL-1 β . Marini i wsp. [93] obserwowali podobny hamujący wpływ lewetyracetamu podanego dootrzewnowo przed kwasem kainowym na mRNA IL-1 β w mózgu szczurów. Badania Kim i wsp. [94] także potwierdzają zdolność lewetyracetamu do modulowania stężenia cytokin prozapalnych u szczurów z indukowanymi napadami drgawkowymi (pilocarpina). Lek ten podawany dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg m.c. szczurom szczepu Sprague-Dawley przez okres jednego tygodnia powodował zmniejszenie ekspresji IL-1 β w hipokampie i korze gruszkowatej.

Topiramata i lamotrygina

Pojedyncze doniesienia wskazują na zdolność topiramatu i lamotryginy do wpływania na stężenie cytokin. Koçer i wsp. [95] obserwowali tendencję do zwiększonego stężenia IL-6 w surowicy chorych na migrenę leczonych topiramatem w porównaniu z grupą pacjentów nieprzyjmujących tego leku. Naisbitt i wsp. [96] zanotowali natomiast, że limfocyty T pobrane od pacjentów z nadwrażliwością na lamotryginę po stymulacji tym lekiem przeciwpadaczkowym wydzielają m.in. IFN- γ i IL-5.

Podsumowanie

W chorobach OUN istotną rolę mogą odgrywać nie tylko zmiany w przekazywaniu neuronalnym, ale także zaburzenia hormonalne i immunologiczne. Duże zainteresowanie budzą obserwowane w badaniach napadów padaczkowych zmiany w ekspresji i stężeniu cytokin. Postuluje się ich potencjalny udział w patomechanizmie padaczki. W badaniach doświadczalnych u zwierząt stwierdza się zwiększone stężenie cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α i IL-6) w OUN po indukcji drgawek środkami chemicznymi (np. kwas kainowy, pentylenetetrazol) lub stymulacją elektryczną. Podobny wzrost stężenia cytokin notuje się także w badaniach klinicznych u chorych na padaczkę. Udział cytokin prozapalnych w patogenezie napadów padaczkowych potwierdzają także badania wskazujące na prodrgawkowe działanie cytokin, np. IL-6 czy IL-1 β . Wykazano udział IL-1 β w modulowaniu pobudliwości neuronalnej oraz rozroście komórek astrogleju [94], co może wskazywać, że jest ona czynnikiem sprzyjającym powstawaniu napadów drgawkowych i może ułatwiać proces epileptogene-

nezy [53]. Układ IL-1 β /IL-1Ra może modulować aktywność drgawkową w odniesieniu do pobudliwości neuronalnej i teoretycznie modulacja jego funkcjonowania mogłaby stanowić potencjalny cel działania nowych leków przeciwpadaczkowych [97]. Rola TNF- α i IL-6 w patomechanizmie napadów padaczkowych jest złożona. Wydaje się, że stymulacja napadów drgawkowych lub ich hamowanie może zależeć od stężenia tych cytokin, a także typu receptora zaangażowanego w ich odpowiedź. Istotne może być poznanie przewlekłych efektów działania cytokin prozapalnych wydzielanych w czasie napadów padaczkowych.

Dodatkowym czynnikiem, który może wpływać na zmiany stężenia cytokin w OUN, mogą być leki przeciwpadaczkowe, w badaniach doświadczalnych na zwierzętach oraz badaniach klinicznych stwierdzano bowiem ich zdolność do modulowania stężenia cytokin. Nieznany jest jednak bezpośredni mechanizm odpowiadający za obserwowane zmiany w ekspresji i stężeniu tych mediatorów. U chorych na padaczkę notuje się najczęściej zwiększenie stężenia takich cytokin, jak IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6 czy TNF- α w wyniku działania karbamazepiny, kwasu walproinowego czy fenytoiny. Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą na dokładne określenie znaczenia obserwowanych zmian dla mechanizmu działania leków przeciwpadaczkowych.

Oświadczenie

Praca finansowana ze środków Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (503/3-011-01/503-01). Autor zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Jóźwiak S., Lason W., Bijak M. i wsp. Postępy w badaniach nad genetyką molekularną padaczek. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 497-508.
- Dalby N.O., Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 187-192.
- Sobolewska A., Szyndler J., Turzyńska D. i wsp. Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych. *Post Psych Neurol* 2008; 17: 53-60.
- Aarli J.A. Role of cytokines in neurological disorders. *Curr Med Chem* 2003; 10: 1931-1937.
- Zarczuk R., Łukasik D., Jedrych M. i wsp. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 592-607.
- Robak T. Biologia i farmakologia cytokin. *PWN, Warszawa-Łódź* 1995.
- Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 2002; 40: 140-155.
- John G.R., Lee S.C., Song X. i wsp. IL-1-regulated responses in astrocytes: relevance to injury and recovery. *Glia* 2005; 49: 161-176.
- Van Wagoner N.J., Benveniste E.N. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 124-139.
- Viviani B., Gardoni F., Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 247-263.
- Zablocka A., Janusz M. Struktura i funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. *Post Hig Med Dośw* 2007; 61: 454-460.
- Walter L., Neumann H. Role of microglia in neuronal degeneration and regeneration. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 513-525.
- Lynch M.A. The multifaceted profile of activated microglia. *Mol Neurobiol* 2009; 40: 139-156.
- von Bernhardi R., Tichauer J.E., Eugénin J. Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2010; 112: 1099-1114.
- Streit W.J. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. *Glia* 2002; 40: 133-139.
- Lull M.E., Block M.L. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 354-365.
- Tambuyzer B.R., Ponsaerts P., Nouwen E.J. Microglia: gatekeepers of central nervous system immunology. *J Leukoc Biol* 2009; 85: 352-370.
- Rao R.S., Prakash A., Medhi B. Role of different cytokines and seizure susceptibility: a new dimension towards epilepsy research. *Indian J Exp Biol* 2009; 47: 625-634.
- Vezzani A., Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-1743.
- Vezzani A., Moneta D., Richichi C. i wsp. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002; 43 (supl. 5): 30-35.
- Minami M., Kuraishi Y., Yamaguchi T. i wsp. Convulsants induce interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 832-837.
- Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V. i wsp. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Res* 2008; 82: 171-176.
- Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 125-149.
- Riazi K., Galic M.A., Pittman Q.J. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010; 89: 34-42.
- Riazi K., Galic M.A., Kuzmiski J.B. i wsp. Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17151-17156.
- Galic M.A., Riazi K., Heida J.G. i wsp. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. *J Neurosci* 2008; 28: 6904-6913.
- Fabene P.F., Navarro Mora G., Martinello M. i wsp. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med* 2008; 14: 1377-1383.
- Banks W.A. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 973-984.
- Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995; 57: 1011-1026.

30. Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. The mechanisms of immune-to-brain communication in inflammation as a drug target. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 257-262.
31. Vezzani A., Ravizza T., Balosso S. i wsp. Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 2008; 49 (supl. 2): 24-32.
32. Goehler L.E., Gaykema R.P., Nguyen K.T. i wsp. Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci* 1999; 19: 2799-2806.
33. De Simoni M.G., Perego C., Ravizza T. i wsp. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2623-2633.
34. Vezzani A., Conti M., De Luigi A. i wsp. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999; 19: 5054-5065.
35. Chapman S., Kadar T., Gilat E. Seizure duration following sarin exposure affects neuro-inflammatory markers in the rat brain. *Neurotoxicology* 2006; 27: 277-283.
36. Donnelly S., Loscher C., Mills K.H. i wsp. Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1beta and glutamate. *Neuroreport* 1999; 10: 1821-1825.
37. Dubé C., Vezzani A., Behrens M. i wsp. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 2005; 57: 152-155.
38. Heida J.G., Pittman Q.J. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia* 2005; 46: 1906-1913.
39. Yühas Y., Shulman L., Weizman A. i wsp. Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta in enhancement of pentylenetetrazole-induced seizures caused by Shigella dysenteriae. *Infect Immun* 1999; 67: 1455-1460.
40. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-1652.
41. Eriksson C., Winblad B., Schultzberg M. Kainic acid induced expression of interleukin-1 receptor antagonist mRNA in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 58: 195-208.
42. Peltola J., Palmio J., Korhonen L. i wsp. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 2000; 41: 205-211.
43. Vezzani A., Moneta D., Conti M. i wsp. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11534-11539.
44. Ravizza T., Vezzani A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of interleukin-1 receptor type I in the rat limbic system. *Neuroscience* 2006; 137: 301-308.
45. Ye Z.C., Sontheimer H. Cytokine modulation of glial glutamate uptake: a possible involvement of nitric oxide. *Neuroreport* 1996; 7: 2181-2185.
46. Viviani B., Bartsaghi S., Gardoni F. i wsp. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 2003; 23: 8692-8700.
47. Zhu G., Okada M., Yoshida S. i wsp. Effects of interleukin-1beta on hippocampal glutamate and GABA releases associated with Ca²⁺-induced Ca²⁺ releasing systems. *Epilepsy Res* 2006; 71: 107-116.
48. Kamikawa H., Hori T., Nakane H. i wsp. IL-1beta increases nor-epinephrine level in rat frontal cortex: involvement of prostanoids, NO, and glutamate. *Am J Physiol* 1998; 275: R803-R810.
49. Casamenti F., Prosperi C., Scali C. i wsp. Interleukin-1beta activates forebrain glial cells and increases nitric oxide production and cortical glutamate and GABA release in vivo: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 91: 831-842.
50. Xiaoqin Z., Zhengli L., Changgeng Z. i wsp. Changes in behavior and amino acid neurotransmitters in the brain of rats with seizure induced by IL-1beta or IL-6. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2005; 25: 236-239.
51. Wang S., Cheng Q., Malik S. i wsp. Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 497-504.
52. Kawasaki Y., Zhang L., Cheng J.K. i wsp. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008; 28: 5189-5194.
53. Rijkers K., Majoie H.J., Hoogland G. i wsp. The role of interleukin-1 in seizures and epilepsy: a critical review. *Exp Neurol* 2009; 216: 258-271.
54. Miller L.G., Galpern W.R., Dunlap K. i wsp. Interleukin-1 augments gamma-aminobutyric acidA receptor function in brain. *Mol Pharmacol* 1991; 39: 105-108.
55. Sayyah M., Beheshti S., Shokrgozar M.A. i wsp. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats. *Exp Neurol* 2005; 191: 145-153.
56. de Bock F., Dornand J., Rondouin G. i wsp. Release of TNF alpha in the rat hippocampus following epileptic seizures and excitotoxic neuronal damage. *Neuroreport* 1996; 7: 1125-1129.
57. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 797-803.
58. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Vastyanov R.S. i wsp. The role of TNF-alpha in amygdala kindled rats. *Neurosci Res* 2002; 42: 147-153.
59. Balosso S., Ravizza T., Perego C. i wsp. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors. *Ann Neurol* 2005; 57: 804-812.
60. Bernardino L., Xapelli S., Silva A.P. i wsp. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2005; 25: 6734-6744.
61. Beattie E.C., Stellwagen D., Morishita W. i wsp. Control of synaptic strength by glial TNFalpha. *Science* 2002; 295: 2282-2285.
62. Stellwagen D., Beattie E.C., Seo J.Y. i wsp. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25: 3219-3228.
63. Balosso S., Ravizza T., Pierucci M. i wsp. Molecular and functional interactions between tumor necrosis factor-alpha receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. *Neuroscience* 2009; 161: 293-300.

64. Lehtimäki K.A., Peltola J., Koskikallio E. i wsp. Expression of cytokines and cytokine receptors in the rat brain after kainic acid-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 110: 253-260.
65. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. i wsp. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374: 1-20.
66. Peltola J., Hurme M., Miettinen A. i wsp. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1998; 31: 129-133.
67. Pacifici R., Paris L., Di Carlo S. i wsp. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* 1995; 36: 384-387.
68. Kalueff A.V., Lehtimäki K.A., Ylinen A. i wsp. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neurosci Lett* 2004; 365: 106-110.
69. Samland H., Huitron-Resendiz S., Masliah E. i wsp. Profound increase in sensitivity to glutamatergic- but not cholinergic agonist-induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6. *J Neurosci Res* 2003; 73: 176-187.
70. Campbell I.L., Abraham C.R., Masliah E. i wsp. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10061-10065.
71. De Sarro G., Russo E., Ferreri G. i wsp. Seizure susceptibility to various convulsant stimuli of knockout interleukin-6 mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 761-766.
72. Penkowa M., Molinero A., Carrasco J. i wsp. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2001; 102: 805-818.
73. Carlson N.G., Wieggl W.A., Chen J. i wsp. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. *J Immunol* 1999; 163: 3963-3968.
74. Ali C., Nicole O., Docagne F. i wsp. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 956-966.
75. Basta-Kaim A., Budziszewska B., Lasoń W. Wpływ leków przeciwpadaczkowych na układ odpornościowy. *Przegl Lek* 2008; 65: 799-802.
76. Nowak M., Bauer S., Haag A. i wsp. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 423-428.
77. Tian J., Chau C., Hales T.G. i wsp. GABA(A) receptors mediate inhibition of T cell responses. *J Neuroimmunol* 1999; 96: 21-28.
78. Marmurowska-Michałowska H., Szuster-Ciesielska A., Kandefer-Szerszeń M. i wsp. The influence of carbamazepine on cytokine and superoxide anion production in blond leukocytes of health volunteers. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2004; 59: 201-206.
79. Pacifici R., Paris L., Di Carlo S. i wsp. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia* 1995; 36: 384-387.
80. Verrotti A., Basciani F., Trotta D. i wsp. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Exp Med* 2001; 1: 133-136.
81. Shiah I.S., Yatham L.N., Yeh C.B. i wsp. Effect of valproate on plasma levels of interleukin-6 in healthy male humans. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 295-298.
82. Bauer S., Cepok S., Todorova-Rudolph A. i wsp. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res* 2009; 86: 82-88.
83. Makis A.C., Tzoufi M., Kateri M.D. i wsp. Valproate-induced eosinophilia in children with epilepsy: role of interleukin-5. *J Child Neurol* 2005; 20: 150-152.
84. Ichiyama T., Okada K., Lipton J.M. i wsp. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res* 2000; 857: 246-251.
85. Zhang Z., Zhang Z.Y., Fauser U. i wsp. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 4055-4065.
86. Peng G.S., Li G., Tzeng N.S. i wsp. Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 134: 162-169.
87. Svensson I., Waara L., Cassel G. Effects of HI 6, diazepam and atropine on soman-induced IL-1 beta protein in rat brain. *Neurotoxicology* 2005; 26: 173-181.
88. Ramseier H., Lichtensteiger W., Schlumpf M. In vitro inhibition of cellular immune responses by benzodiazepines and PK 11195. Effects on mitogen- and alloantigen-driven lymphocyte proliferation and on IL-1, IL-2 synthesis and IL-2 receptor expression. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1993; 15: 557-582.
89. Brunius G., Yucel-Lindberg T., Shinoda K. i wsp. Effect of phenytoin on interleukin-1 beta production in human gingival fibroblasts challenged to tumor necrosis factor alpha in vitro. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 27-33.
90. Modéer T., Karsten J., Weintraub A. i wsp. Phenytoin induces interleukin-1 production in vitro. *Life Sci* 1989; 44: 35-40.
91. Fleischmann W.R. Jr, Ramarathnam N., Fields E.E. Effects of phenytoin on the production of interferons: differential effects on type I and type II interferons. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990; 4: 107-116.
92. Haghikia A., Ladage K., Hinkerohe D. i wsp. Implications of anti-inflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes. *J Neurosci Res* 2008; 86: 1781-1788.
93. Marini H., Costa C., Passaniti M. i wsp. Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life Sci* 2004; 74: 1253-1264.
94. Kim J.E., Choi H.C., Song H.K. i wsp. Levetiracetam inhibits interleukin-1 beta inflammatory responses in the hippocampus and piriform cortex of epileptic rats. *Neurosci Lett* 2010; 471: 94-99.
95. Koçer A., Memişoğlu R., Domaç F.M. i wsp. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract* 2009; 9: 375-379.
96. Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G. i wsp. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1393-1403.
97. Ravizza T., Lucas S.M., Balosso S. i wsp. Inactivation of caspase-1 in rodent brain: a novel anticonvulsive strategy. *Epilepsia* 2006; 47: 1160-1168.