

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- des humains et de chondrocytes articulaires de lapin traités par l'interleukine-1. *Rev Rhum* 1991;58: 241-5.
5. Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol* 2001;72:1685-94.
  6. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor b1 and b2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999;42:148-56.
  7. Khayyal MT, El-Ghazaly MA. The possible »chondroprotective« effect of the unsaponifiable constituents of avocado and soya in vivo. *Drugs Exptl Clin Res* 1998;24:41-50.
  8. Cake MA, Read RA, Guillou B et al. Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartil* 2000;8:404-11.
  9. Blotman F, Maheu E, Wulwik A et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. *Rev Rhum* 1997;64:825-34.
  10. Maheu E, Mazières B, Valat JP et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
  11. Appelbloom T, Schuermans J, Verbruggen G et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:242-7.
  12. Lequesne M, Maheu E, Cadet C et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care Res* 2002;47:50-8.
  13. Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22:285-8.

## Mikroglia – biologi og sygdomsmæssig relevans

Ph.d.-stipendiat Martin Wirenfeldt,  
ph.d.-studerende Rune Ladeby, læge Ishar Dalmau,  
professor Richard B. Banati & professor Bente Finsen

Syddansk Universitet, Medicinsk Bioteknologisk Center og  
University of Sydney, Ramaciotti Centre for Brain Imaging,  
Brain-Mind Research Institute and School of Medical Radiation  
Sciences

### Resume

Mikroglia, der udgør centralnervesystemets hvilende makrofagsystem, spiller en central rolle i inflammatoriske processer og akut og kronisk degenerativ sygdom i hjernen og rygmærven. På det seneste er det blevet muligt at udnytte mikroglia i diagnostik, da reaktiv mikrogliose kan visualiseres ved positronemissionstomografi. Tilsyneladende har mikroglia-celler også terapeutisk et potentiale i kraft af rekruttering af mikrogliale *precursor*-celler fra blodbanen, hvilket muliggør læsionsspecifik introduktion af genmodificerede celler ind i centralnervesystemet. Den viden, der i dag findes om mikroglia funktion, er i høj grad tilvejebragt på baggrund af dyreeksperimentelle studier af det patologiske centralnervesystem. Skønt der i dag eksisterer en relativt stor viden om disse cellers patofysiologiske betydning, er deres biologiske funktion i det udviklende og det normale mature centralnervesystem stadig overvejende ukendt.

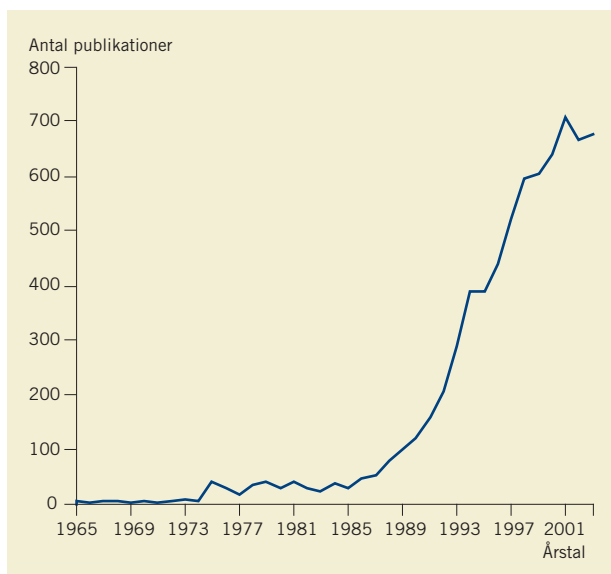
De cellulære bestanddele i centralnervesystemets parenkym kan inddeles i nerveceller og gliaceller. Gliaceller blev første gang beskrevet under betegnelsen *Neuroglia* i midten af det 19. århundrede af den tyske patolog *Rudolph Virchow* [1]. I 1913 beskrev den spanske neuroanatom *Santiago Ramón y Cajal*, hvad han kaldte nervesystemets tredje element – ud over nerve- og gliaceller [2]. Dette tredje element blev nogle

år senere opdelt af en anden spansk videnskabsmand *Pío del Río-Hortega* i to forskellige celletyper oligodendroglia og mikroglia i forbindelse med hans udvikling af den sølvkarbonatfarvning, der blev den første specifikke farvemethode til visualisering af mikroglia [3-5]. Dette var den egentlige start på mikroglia-biologien, på trods af den tyske neuropatolog *Franz Nissl*'s beskrivelse i 1899 af *Stäbchenszellen*, der senere blev vist at være den specielle type reaktive mikroglia, der kendes som *rod cells* [6]. Nissl havde brugt patologisk væv og understregede disse cellers relevans primært inden for diagnostik, hvilket sandsynligvis var medvirkende til, at han ofte ikke nævnes som den egentlige opdager af mikroglia. Siden midten af 1980'erne har nye enzym- og senere immunhistokemiske farvemethoder muliggjort en reproducerbar visualisering af disse celler, hvilket har ført til en ekspansion i udforskningen af og antallet af publikationer vedr. mikroglia (**Figur 1**) [7].

### Oprindelse og udvikling

*Del Río-Hortega* foreslog, at mikroglia's embryonale oprindelse var mesodermal i modsætning til centralnervesystemets andre cellulære bestanddele af ektodermal oprindelse [5]. Der er i dag enighed om, at mikroglia er af mesodermal afstamning, og at de som mesodermale precursorceller migrerer ind i det udviklende centralnervesystem i fosterlivets sidste trimester og tidligt postnalt [8]. Precursorcellernes kolonisering af det immature parenkym sker dels fra pia mater på centralnervesystemets overflade fra få helt specifikke lokalisationer *microglial fountains*, som også beskrevet af *del Río-Hortega* [3, 5, 9], dels som celler, der fra blodbanen vandrer ind og koloniserer parenkymet [10]. De mikrogliale *precursor*-celler differentierer først til amoeboid mikroglia og senere postnalt til primitive ramificerede mikroglia, som i forbindelse med hjernens udvikling undergår en udtalt proliferation for så at uddifferen-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

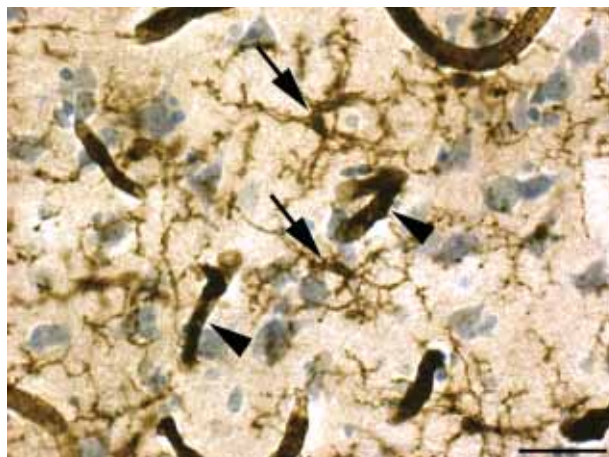


**Figur 1.** Udviklingen i antallet af mikroglia publikationer pr. år fra 1965 til 2003. Baseret på søgninger i SilverPlatter MEDLINE med søgeordene *microglia* eller *microglial* i *record fields* jf. Graeber 1994 [7].

tiere til de stærkt ramificerede mikroglia, som ses i det mature centralnervesystem [8, 10]. Amoeboid såvel som ramificerede mikroglia kan inddeles i flere kategorier, hvoraf nogle morfologiske former kun ses under udviklingen [8].

### Morfologi

I det mature centralnervesystem antager mikroglia en stærkt ramificeret morfologi, som kendetegner disse celler i deres hvilende stadie (**Figur 2**). Som redegjort for af *del Río-Hortega* [5] samt mange andre efter ham [11] ses den typiske hvilende mikroglia-celle med en lille mørk oval eller polymorf nucleus (5-10  $\mu\text{m}$ ) med adskillige kromatingranula. Omkransende kernen ses en smal bræmme cytoplasma, som ved kernens poler elongeres i 2-3 evt. flere tynde filiforme processer, der igen deles i sekundære og tertiære grene, som på overfladen ses besat med små spinae. Denne struktur er adapteret til det omgivende parenkymets beskaffenhed, hvor nervecellerne med



**Figur 2.** Mikroglia celler (pile) i normal human neocortex visualiseret ved enzym-histokemisk farvning for nukleosiddifosfatase (NPDase) jf. [8]. Bemærk, at karrene endotelceller også indeholder NPDase-enzymet (pilehoveder). Det farvede vævssnit er kontrastfarvet med toluidinblå. Scalebar 20  $\mu\text{m}$ .

aksoner og dendritter såvel som astrocytter og oligodendrocytter skaber et netværk, hvori mikroglia med deres processer dækker hver deres territorium. Alt efter lokalisation i centralnervesystemets parenkym benævnes mikroglia forskelligt. Mikroglia per se er en del af centralnervesystemets parenkym. Perivaskulære mikroglia er ligeledes parenkymale celler, men findes i tæt relation til blodkar uden for disses lamina basalis. To lidt andre celletyper, der kan forveksles med mikroglia, er pericytter, som definitorisk er en del af karvæggen, og perivaskulære celler, der er en speciel type makrofag, som i lighed med pericytterne er lokaliseret i karvæggen lamina basalis uden for centralnervesystemets parenkym [12].

### Aktivering af mikroglia og reaktiv mikrogliose

Mikroglia cellerne er meget sensitive over for neuronal forstyrrelse og skade og reagerer herpå med ændret morfologi og omlægning af deres genekspression i løbet af minutter til ganske få timer [13]. Mikroglia udviser en graderet aktivering som respons på dysfunktionelle tilstande og patologiske processer i centralnervesystemet. Dette respons formodes at dække over en funktionel plasticitet, dvs. mikroglias evne til at udvise det korrekte og mest passende respons på en given stimulus. De cellulære ændringer, som mikroglia udviser ved aktivering som følge af skade i centralnervesystemet, omfatter forandret morfologi, proliferation, ændret overflade antigenekspression samt cytokin-, kemokin- og vækstfaktorproduktion. Ikke alle facetter af aktiveringen er lige udtalt ved forskellige former for traume [14, 15]. Aktiveringen af hvilende (ramificerede) mikroglia vil typisk ske med et signal fra beskadigede neuroner eller ved inflammatoriske lidelser i centralnervesystemet ved stimuli afgivet af infiltrerende lymfocytter [16]. Ved en subletal neuronal beskadigelse når

#### Generelle mikroglia karakteristika

Parenkymal celle i centralnervesystemet af myeloid oprindelse

Fakultativ makrofagpopulation

Antigenfælleskab med makrofager – ekspression af f.eks. CD11b, CD45, F4/80

Graderet aktivering ved patologiske processer i centralnervesystemet

Fremtrædende rolle ved dissemineret sklerose, Alzheimers sygdom, hiv-encefalitis, cerebral iskæmi og flere andre sygdomme

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mikroglia typisk ikke andet end et let aktiveret stadie, hvor der ses en svag hypertrofi evt. kombineret med en delvis reaktion af de mikrogliale udløbere og en accentuering af den i forvejen ramificerede morfologi. Dette stadie er et intermediært trin på vej til den egentlige reaktive (aktiverede) mikroglia-celle. Reaktive mikroglia kan både ses i forbindelse med subletal og letal neuronal skade. Her ses cellerne kraftigt hypertrofierede og hyperramificerede med fortykkede processer, så de får et stærkt reaktivt og busket udseende. Ved letal neuronal beskadigelse kan reaktive mikroglia omdannes til fagocyterende mikroglia (hjernemakrofager) [15]. Denne del af aktiveringskaskaden sættes altså kun i værk, når nekrose nødvendiggør fagocytose af større mængder cellulært debris. Det er den almindelige antagelse, at både en let aktiveret og en egentlig reaktiv mikroglia-celle kan reversere til det hvilende stadie, hvis et beskadiget neuron overlever og bedres. Dette menes ikke at være tilfældet for fagocyterende mikroglia, der sandsynligvis undergår celledød ved apoptose. Mikroglia-celler er således en population af fakultative makrofager, hvis fagocytiske aktivitet er stærkt reguleret af signaler fra de omkringliggende neuroner og gliaceller, og som udviser et graderet respons adapteret til sværhedsgraden af det foreliggende traume [15]. De førnævnte *rod cells* [6] er en speciel form for reaktiv mikroglia, der sædvanligvis opstår ved longitudinal fusion af individuelle mikroglia i relation til degenererende pyramidecelledendritter. *Rod cells* ses i den senile cortex og hippocampus, i regio superior hippocampus ved forbigående global cerebral iskæmi og i cortex ved sygdomme som hiv-encefalitis og subakut skleroserende panencefalitis [13, 15] (Figur 3).

Det er imidlertid som nævnt ikke kun mikroglia-cellernes morfologiske karakteristika, men også deres funktionelle egenskaber, der ændres ved aktivering. Aktivering af mikroglia resulterer i en ekspansion af mikroglia-cellepopulationen på principielt tre måder: 1) ved proliferation, 2) ved rekruttering af celler fra blodbanen og 3) ved migration af mikroglia fra tilstødende områder [15]. Mikroglia-cellerne begynder at proliferere 2-3 dage efter en akut skade og når maksimalt antal efter 4-7 dage [15]. Mikroglia undergår et langsomt *turnover*, hvor der sker en konstant fornyelse af cellerne enten ved proliferation af residente celler in situ eller ved immigration af celler fra blodbanen [17]. Ny viden indikerer, at der i forbindelse med reaktiv mikrogliaose sker en yderligere rekruttering af celler fra blodbanen, som migrerer ind i det traumatiserede parenkym [18], hvorved mikroglia-reaktionen kommer til at bestå af både en endogen og en hæmatogen derivet eksogen komponent (Figur 4). Den funktionelle betydning heraf kendes endnu ikke, men det kan tænkes at have indflydelse ved sygdomme som hiv-encefalitis. Apoptotiske mikroglia synes at forekomme allerede fire dage efter en eksperimentel læsion. Antallet af reaktive mikroglia-celler, der observeres på et givent tidspunkt, vil derfor kunne afspejle en ekspansion af mikroglia-populationen ved proliferation, rekruttering og

**Cellulære ændringer ved reaktiv mikrogliaose**

Ændring af cellulær morfologi

Proliferation

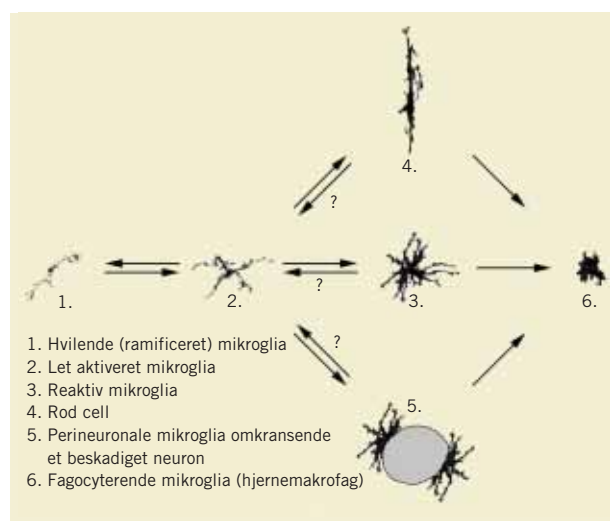
Opregulering af konstitutivt udtrykte overfladeantigener f.eks. CD11b, F4/80, CD45

Produktion af cytokiner, kemokiner, vækstfaktorer, reaktive oxygenmolekyler og nitrogenoxid

Opregulering af *major histocompatibility complex* (MHC)-antigener og kostimulerende molekyler med erhvervelse af antigenpræsenterende egenskaber

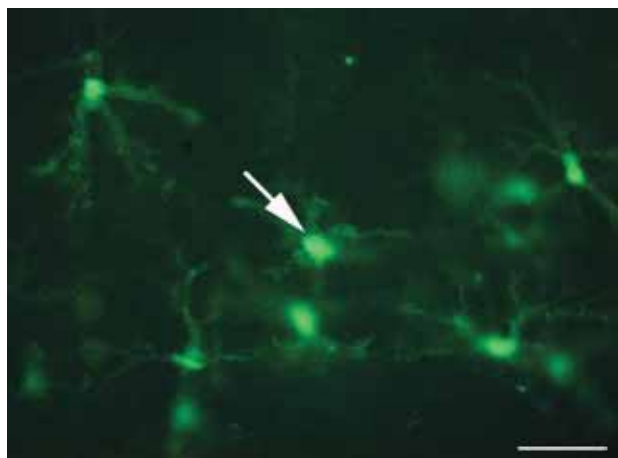
migration og en parallel reduktion heraf ved apoptotisk celledød.

Ved aktivering forekommer der også en opregulering af det konstitutivt udtrykte overfladeprotein CD11b og andre antigener [13, 15]. Hypertrofien og opreguleringen af CD11b er sædvanligvis erkendelig efter 24 timer, men kan observeres ned til få timer efter en skade [13]. Yderligere immunfænotypiske ændringer inkluderer opregulering af såvel *major histocompatibility complex* (MHC)-klasse I som -klasse II [13, 15]. Andre karakteristiske mikroglia-markører er CD45 og F4/80. Aktiverede parenkymale mikroglia-celler udtrykker generelt et lavt niveau af CD45 (CD45<sup>low</sup>) i modsætning til blodbårne/monocytdriverede makrofager, der udtrykker et højere niveau (CD45<sup>high</sup>) i forbindelse med patologiske tilstande i centralnervesystemet [19]. Markører til visualisering af humane mikroglia inkluderer EBM11, ricinus communis agglutinin (RCA)-1 [20] og LN-3 [21]. Mikroglia er også kilde til membranbundne og humorale effektormolekyler, herunder proinflammatoriske cytokiner såsom interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-18 og tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  samt det antiinflamma-

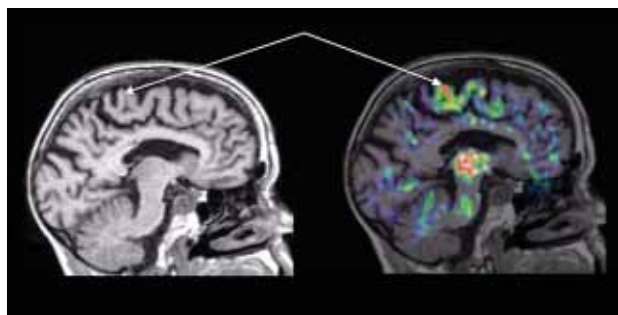


Figur 3. Schematisk fremstilling af mikroglia i forskellige aktiveringsstadier i det mature centralnervesystem.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 4.** Ramificerede *green fluorescent protein* (GFP)-hæmatogent deriverede celler med mikrogliaformologi i område med anterograd Wallersk degeneration i en GFP-knoglemarvskimær mus fremstillet som beskrevet i [18]. Pilen angiver en celle. Scalebar 20  $\mu$ m.



**Figur 5.** Saggitale T1 MR og  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 positronemissionstomografi ko-registrerede billeder illustrerer høj (R)-PK11195-binding i venstre motoriske cortex (pile) hos en 76-årig patient med primær lateral sklerose, der initialt vist kraftnedsættelse af højresidige ekstremiteter.

toriske cytokin transformerende vækstfaktor (TGF)- $\beta$  og potentielt cytotoxiske molekyler som reaktive oxygenmolekyler, proteaser og nitrogenoxid (NO) [22]. Selv efter betydelige traumer fortager den reaktive mikroglie sig i løbet af en månedstid og er i princippet en selvbegrænsende proces [15].

Hvorvidt den reaktive mikroglie med deraf følgende produktion af inflammatoriske og anti-inflammatoriske mediatorer har neurotoksisk eller neuroprotektiv effekt er stadig omdiskuteret. En del data tyder dog på at IL-1 $\beta$  kan have direkte neurotoksisk effekt, mens TNF- $\alpha$ 's rolle synes at kunne være neurotoksisk såvel som neuroprotektiv, afhængig af forholdene omkring det givne traume. TGF- $\beta$  derimod synes overvejende at være neuroprotektiv [22]. I denne forbindelse er det interessant, at tetracyklinderivatet minocyclin kan mindske infarktstørrelsen i en eksperimentel iskæmi-model hos rotter, samtidig med at den iskæmiinducerede aktivering af mikroglia, der normalt observeres, ikke forekommer [23]. Dette indikerer, at den reaktive mikroglie, der normalt ses ved iskæmiske læsioner, faktisk er neurotoksisk.

Man ved kun lidt om hvilende mikroglia's funktion. Imidlertid indikerer ny viden, at mikroglia har en vigtig rolle i fagocytosen af apoptotiske neuroner i centralnervesystemet via den innate immunreceptor *triggering receptor expressed on myeloid cells-2* (TREM2). TREM2 udtrykkes af mikroglia og defekter i TREM2 resulterer i sygdommen polycystisk lipomembranøs osteodysplasi med skleroserende leukoencephalopati (Nasu-Hakola sygdom), der klinisk bl.a. kommer til udtryk som præsenil demens [24]. Desuden er der evidens for at mikroglia holdes deaktiverede gennem direkte celle-cellekontakt til nervecellerne og andre gliaceller, hvori bl.a. overflademolekylerne CD200 og CD200R indgår [25]. Viden om, hvilke signaler der rent faktisk aktiverer mikroglia, er ligeledes sparsom. Humoral faktorer såsom cytokiner, kolonistimulerende faktorer og kemokiner såvel som direkte celle-cellekontakt, menes at være impliceret, men også nukleotidet adenosintrifosfat (ATP) og høj ekstracellulær kaliumkoncentration er blevet foreslået som mulige aktiveringsmekanismer [15, 26].

### Mikroglia og hjernens immunologiske privilegium

Centralnervesystemet har traditionelt været anset for at være et organ med en relativt privilegeret immunologisk status [27], hvilket ud over fravær af konventionelle lymfekar, tilstedeværelse af blod-hjerne-barrieren, konstitutiv ekspression af Fas-ligand (FasL) [28] også er blevet tilskrevet den ringe ekspression af MHC-antigener generelt og specifikt manglen på dendritiske celler i normalt hjernevæv [29]. Mikroglia har dog multiple karakteristika, der peger på dem som centralnervesystemets immuneffektorceller [15]. Hertil hører ekspressionen af MHC-antigener og kostimulerende molekyler som B7.1 og B7.2 og den hertil hørende evne til antigenpræsentation, som dog er mindre udtalt end for de perivaskulære celler eller dendritiske celler i andre organer. Hertil kommer deres umiddelbare antigenfælleskab med og evne til produktion af immuneffektormolekyler i lighed med makrofager andre steder i organismen [30, 31]. Sammenholdt med observationen af, at aktiverede T-celler trænger over blod-hjerne-barrieren uanset antigenspecificitet som en del af deres immunpatruljering af kroppens væv og organer, understreger disse observationer, at centralnervesystemets immunprivilegerede status ikke er absolut.

### Mikroglia i patologi, diagnostik og terapi

Mikroglia's antigenpræsenterende egenskaber antages at spille en vigtig rolle i sygdommen dissemineret sklerose (DS), hvor det i in vitro-studier er fundet, at mikroglia som et led i den inflammatoriske proces kan præsentere myelinantigener og andre antigener til autoreaktive T-celler [32]. Dette vil in vivo kunne føre til en *circulus vitiosus* med øget T-celle-aktivering, mikrogliaaktivering og cytokin- og kemokinproduktion, der bidrager til yderligere rekruttering af inflammatoriske celler og til produktion af inflammatoriske mediatorer, herunder

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

TNF- $\alpha$ , frie iltradikaler og NO med toksisk effekt på oligodendrocytter, myelin og formodentlig nerveceller [32, 33]. DS er hos mennesker forsøgt behandlet med knoglemarvstransplantation under rationale, at da DS antages at være en autoimmun sygdom, vil maksimal immunsuppression gennem myeloablative behandling kunne dæmpe den autoimmune komponent og den efterfølgende knoglemarvstransplantation genoprette immunsystemet [34]. Sidstnævnte er interessant idet knoglemarvstransplantation ifølge nyere dyreeksperimentelle studier af helkropsbehandlede dyr også vil omfatte en gradvis udskiftning af centralnervesystemets mikroglia-celler [18].

I hiv-encefalitis inficerer hiv mikroglia, som er dette virus primære target-celle i centralnervesystemet. Hiv bindes til disse cellers CD4-receptorer og hertil hørende koreceptorer for eksempel kemokinreceptor (CCR)5 og CCR3 [35]. Makrofager fungerer som en trojansk hest ved infektion af centralnervesystemet med hiv, idet virus inficerer monocytter, som derefter vandrer ind i centralnervesystemet og derved bærer virus med sig. Disse celler kan da afgive virus, der så kan inficere mikroglia i parenkymet [36].

Ved Alzheimers sygdom ses en kronisk neuroinflammation, som i cortex manifesterer sig som en øgning i antallet af aktiverede mikroglia, som ses at danne klynger omkring aflejringerne af amyloid- $\beta$ -proteinet i de neuritiske plaques [15, 37]. Inflammatoriske mediatorer såsom IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO og glutamat produceres af aktiverede mikroglia i de neuritiske plaques, hvor amyloid- $\beta$ -proteinet bidrager til aktiveringen af mikroglia. De inflammatoriske mediatorer er i dyreeksperimentelle modeller vist at bidrage til neuronal skade eller død [37]. Der synes at være en korrelation mellem forekomsten af amyloidaflejringerne og graden af mikrogliaaktivering, der således formodes at spille en rolle i Alzheimers sygdom [20, 37].

For nylig er aktiveringen af mikroglia in vivo blevet et værktøj, der kan anvendes i diagnostikken i form af positronemissionstomografi (PET) (Figur 5). Molekylet PK11195 binder til *peripheral benzodiazepine binding site* (PBBS), som er en alternativ benzodiazepinreceptor i forhold til den, der er knyttet til *gamma-amino butyric acid* (GABA)-regulerede kanaler. Der findes kun et meget lavt niveau af PBBS i det normale centralnervesystem. Receptoren opreguleres imidlertid på aktiverede mikroglia, som er den primære kilde til PK11195-binding in vivo. Det forhøjede niveau repræsenterer derved aktiveringen af mikroglia. Når PK11195 mærkes med kulstof-11-isotopen, kan molekylet bruges som PET-ligand, hvorved reaktiv mikrogliose kan visualiseres in vivo for eksempel ved Alzheimers sygdom [38].

I fremtiden ser det også ud til, at mikroglia med deres hæmatopoietiske oprindelse vil kunne få betydning i terapeutisk henseende. Nyligt publicerede resultater viser, at genetisk modificerede hæmatopoietiske stamceller transfekteret med arylsulfatase A (ARSA)-genet kan forhindre udviklingen af patologiske forandringer og neurologiske sympto-

## Forkortelser

ARSA:	arylsulfatase A
ATP:	adenosintrifosfat
CCR:	kemokinreceptor
CD:	<i>cluster of differentiation</i>
DS:	dissemineret sklerose
FasL:	Fas-ligand
GABA:	<i>gamma-aminobutyric acid</i>
GFP:	<i>green fluorescent protein</i>
hiv:	<i>human immunodeficiency virus</i>
IL:	interleukin
MHC:	<i>major histocompatibility complex</i>
NDPase:	nukleosiddifosfatase
NO:	nitrogenoxid
NOD/SCID:	<i>nonobese diabetic/severe combined immunodeficient</i>
PBBS:	<i>peripheral benzodiazepine binding site</i>
PET:	positronemissionstomografi
RCA:	ricinus communis agglutinin
TGF:	transformerende vækstfaktor
TNF:	tumornekrosefaktor
TREM2:	<i>triggering receptor expressed on myeloid cells-2</i>

mer i en murin model for metakromatisk leukodystrofi [39]. Denne form for transplantation er også vist at være mulig på tværs af arter, da humane hæmatogene stamceller (både native og gentransducerede) transplanteret intravenøst ind i immundeficiente *nonobese diabetic/severe combined immunodeficient* (NOD/SCID)-mus ses at differentiere til mikroglia i hjernen [40].

Korrespondance: *Martin Wirenfeldt*, Medicinsk Bioteknologisk Center, Syddansk Universitet, Winsløwparken 25, 2., DK-5000 Odense C.  
E-mail: mwnielsen@health.sdu.dk

Antaget: 14. oktober 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større mængde litteratur. Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## Litteratur

- Virchow R. Cellularpathologie in ihre Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: A. Hirschwald, 1858.
- Cajal SR. Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. Trab Lab Invest Biol 1913;11:255-315.
- Del Río-Hortega P. El tercer elemento de los centros nerviosos. I. La microglía en estado normal. II. Intervención de la microglía en los procesos patológicos. III. Naturaleza probable de la microglía. Bol Soc Esp Biol 1919;9:69-120.
- Del Río-Hortega P. Coloración rápida de tejidos normales y patológicos con carbonato de plata amoniacal. Trab Lab Invest Biol 1919;17:229-35.
- Del Río-Hortega P. Microglia. I: Penfield W, ed. Cytology and cellular pathology of the nervous system. New York: Paul B. Hoeber, 1932:481-534.
- Nissl F. Ueber einige Beziehungen zwischen Nervenzellenerkrankungen und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. Arch Psychiatr 1899;32:656-76.
- Graeber MB. Development of the microglia literature. Neuropathol Appl Neurobiol 1994;20:215-6.
- Dalmau I, Vela JM, Gonzalez B et al. Dynamics of microglia in the developing rat brain. J Comp Neurol 2003;458:144-57.
- Kershman J. Genesis of microglia in the human brain. Arch Neurol Psychiatr 1939;41:24-50.



10. Ling EA. Transformation of monocytes into amoeboid microglia and into microglia in the corpus-callosum of postnatal rats, as shown by labeling monocytes by carbon particles. *J Anat* 1979;128:847-58.
11. Mori S, Leblond CP. Identification of microglia in light and electron microscopy. *J Comp Neurol* 1969;135:57-80.
12. Graeber MB, Streit WJ. Perivascular microglia defined. *Trends Neurosci* 1990;13:366.
13. Finsen BR, Jorgensen MB, Diemer NH et al. Microglial MHC antigen expression after ischemic and kainic acid lesions of the adult rat hippocampus. *Glia* 1993;7:41-9.
14. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-8.
15. Streit WJ, Walter SA, Pennell NA. Reactive microgliosis. *Prog Neurobiol* 1999;57:563-81.
16. Sedgwick JD, Ford AL, Foulcher E et al. Central nervous system microglial cell activation and proliferation follows direct interaction with tissue-infiltrating T cell blasts. *J Immunol* 1998;160:5320-30.
17. Lawson LJ, Perry VH, Gordon S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 1992;48:405-15.
18. Priller J, Flugel A, Wehner T et al. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001;7:1356-61.
19. Sedgwick JD, Schwender S, Imrich H et al. Isolation and direct characterization of resident microglial cells from the normal and inflamed central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7438-42.
20. Graeber MB, Streit WJ. Microglia: immune network in the CNS. *Brain Pathol* 1990;1:2-5.
21. Streit WJ. The role of microglia in brain injury. *Neurotoxicology* 1996;17:671-8.
22. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:734-44.
23. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R et al. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13496-500.
24. Takahashi K, Rochford CPD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647-57.
25. Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA et al. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 2000;290:1768-71.
26. Rogove AD, Lu W, Tsirka SE. Microglial activation and recruitment, but not proliferation, suffice to mediate neurodegeneration. *Cell Death Differ* 2002;9:801-6.
27. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol* 1977;25:1-54.
28. Choi C, Benveniste EN. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses. *Brain Res Rev* 2004;44:65-81.
29. Hart DNJ, Fabre JW. Demonstration and characterization of Ia-positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and other tissues, but not brain. *J Exp Med* 1981;154:347-61.
30. Perry VH, Gordon S. Macrophages and the nervous system. *Int Rev Cytol* 1991;125:203-44.
31. Ford AL, Goodsall AL, Hickey WF et al. Normal adult ramified microglia separated from other central nervous system macrophages by flow cytometric sorting – phenotypic differences defined and direct ex vivo antigen presentation to myelin basic protein reactive CD4<sup>+</sup> T-cells compared. *J Immunol* 1995;154:4309-21.
32. Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage. *Curr Opin Neurol* 2003;16:259-65.
33. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:291-301.
34. Burt RK, Burns WH, Miller SD. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis: returning to Pandora's box. *Immunol Today* 1997;18:559-61.
35. He JL, Chen YZ, Farzan M et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1997;385:645-9.
36. Garden GA. Microglia in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. *Glia* 2002;40:240-51.
37. McGeer PL, McGeer EG, Yasojima K. Alzheimer disease and neuroinflammation. *J Neural Transm Suppl* 2000;53-7.
38. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-7.
39. Biffi A, de Palma M, Quattrini A et al. Correction of metachromatic leukodystrophy in the mouse model by transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004;113:1118-29.
40. Asheuer M, Pflumio FO, Benhamida S et al. Human CD34<sup>+</sup> cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3557-62.

# Behandling og forebyggelse af restenose efter perkutan koronar intervention

## Balloner, stents, radioaktive stråler og medicinavgivende stents

Læge Michael Mæng, overlæge Leif Thuesen & overlæge Henning Rud Andersen

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B

Den 16. september 1977 gennemførte den schweiziske radiolog *Andreas Grüntzig* den første perkutane transluminale koronare angioplastik med en ballon, som han selv havde designet og fabrikeret i sit køkken [1]. Behandlingen fik først forkortelsen PTCA (*percutaneous transluminal coronary angio-*

*plasty*). Dette begreb er siden er blevet ændret til PCI (*percutaneous coronary intervention*), hvilket omfatter alle former for koronarintervention inklusive stentimplantation, direkte aterektomi, rotablation, laseraterektomi m.m. Af disse behandlingsmodaliteter er det kun stentimplantation, som har vist sig bedre at kunne reducere restenose end simpel ballondilatation. *Grüntzigs* ballondilatation blev startskuddet til en rivende udvikling inden for invasiv behandling af iskæmisk hjertesygdom. I første omgang blev PCI kun tilbudt patienter med stabil angina pectoris og enkelte, korte stenoser på kranspulsårene. Ved en lang række studier udvidedes indikationsområdet for PCI. I Danmark har specielt FRISC II- og