

- comparative study of small cell carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma in fine-needle aspiration biopsy material from lymph nodes. *Diagn Cytopathol* 2004;31:229-34.
10. Ellis DW, Eaton M, Fox RM et al. Diagnostic pathology of lymphoproliferative disorders. *Pathology* 2005;37:434-56.
 11. Zwischenberger JB, Savage C, Alparol SK et al. Mediastinal transthoracic needle and core lymphnode biopsy: should it replace mediastinoscopy? *Chest* 2002;121:1165-70.
 12. Descombes E, Gardiol D, Leuening P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:324-9.
 13. Kleim PJ, Elo JJ, Joensuu H. Fine needle aspiration biopsy of granulomatous disorders. *Sarcoidosis* 1987;4:38-41.
 14. Wong M, Yasufuku K, Nakajima T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007;29:1182-6.
 15. Garwood S, Judson MA, Silvestri G et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007;132:1298-304.
 16. Oki M, Saka H, Kitagawa C et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007;12:863-8.
 17. Tremblay A, Stather DR, MacEachern P et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;136:340-6.
 18. Gulati M, Venkataramu NK, Gupta S et al. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in mediastinal tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1164-8.
 19. KLARINGSRAPPORTER. 2000. nr. 11: Det nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB. Nr. 12: Tuberkulose – en praktisk vejledning. www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKEVAERKTØJER/ (4. november 2009).
 20. Bolliger CT, Mathur PN, Beamish JF et al. ERS/ATS statement on interventionel pulmonologi. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J* 2002 feb;19:356-73.

Operation for stenose i trakea

1. reservelæge Viveque Egsgaard Nielsen, overlæge Ulrik Pedersen & forskningsoverlæge Hans Pilegaard

RESUME

INTRODUKTION: Kirurgisk behandling af trakealstenoser (TS) med trakealresektion (TR) er en behandling, der altid bør overvejes. Denne artikel evaluerer resultaterne af TR udført i et multicentersamarbejde mellem Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling og Hjerte-lunge- og Karkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital.

MATERIALE OG METODER: I perioden 2003-2008 blev 32 patienter med symptomer på TS vurderet, 17 fik foretaget TR. Patienterne blev retrospektivt registreret, hvad angik alder, køn, årsag, symptomer, objektive fund, stenoselokalisering og -længde samt tidligere indgreb. Postoperativt udfyldte patienterne et spørgeskema vedrørende tilfredshed.

RESULTATER: Ni (53%) havde udviklet TS efter trakeotomi, tre (18%) efter intubation. Hos tre (18%) skyldtes stenosen en intraluminal tumor, imens to (12%) havde stenose på grund af henholdsvis amyloidose og fraktur af en trakealring. Før TR var der hos 29% forsøgt anlæggelse af stent, henholdsvis 41% og 47% havde fået foretaget laserresektion og/eller dilatation flere gange. Den mediane stenoselængde var 1,1 cm (0,4-2,0 cm), og stenosen var hyppigst lokaliseret 2-4 cm under stemmelæbeniveau, medianlængden på reseceret trakea var 2,3 cm (2,0-3,5 cm). Blandt patienterne med præoperativ permanent trakealkanyle kunne alle på nær en dekanyleres. En patient døde (5,8%), og en måtte reopereres pga. hæmatom, ingen udviklede anastomoseinsufficiens. Followup var 3,0 år (0,0-5,5 år). Størstedelen af de adspurgte (75%) var yderst eller meget tilfredse med resultatet, 25% var moderat tilfredse.

KONKLUSION: TR anbefales til selekterede patienter med TS, og vore resultater er sammenlignelige med internationale studier.

Trakealstenose (TS) er en sjælden tilstand, som kan have alvorlige og livstruende konsekvenser. De hyppigste årsager til udvikling af TS hos voksne er langvarig intubation og trakeotomi [1-3]. Mindre hyppigt skyldes TS trakeomalaci, benigne og maligne tumorer, infektion og idiopatiske årsager. Patogenesen ved postintubations-TS er oftest iskæmisk tryknekrose fra cuffen med efterfølgende cirkumferentiell opheling og stenosering [4, 5]. Trakeotomi-TS skyldes hyppigst uhensigtsmæssig arvævsdannelse omkring det tidligere stoma, fraktur af en trakealring, tryknekrose i en trakealring, samt følger efter infektion omkring trakeostomaet [1, 3, 6].

For de øvre (proximale) stenoser er hovedsymptomet inspiratorisk stridor enten i hvile eller ved anstrengelse, mens stenoser, der er lokaliseret mere distalt, kan resultere i en bifasisk stridor. Man inddeler stenoserne i subglottiske og regelrette trakealstenoser. Diagnosen stilles ved trakeoskopi og computertomografi. Tidligere har behandlingen primært været nonkirurgisk med dilatation [7], enten med *bougier* eller ballon. Alternativt kan anvendes interventionelle trakeobronkoskopiske procedurer (laserresektion, argon-plasma-koagulation, elresektion og stentimplantering) [6, 8-11]. Fælles for disse metoder er dog en høj recidivrate, og ofte må patienterne gennemgå gentagne terapeutiske procedurer for at vedligeholde symptomfrihed. Trakealresektion med *end-to-end*-anastomosering har de senere år vundet stigende indpas, især internationalt, og en stor del opnår herved permanent symptomfrihed [12-18]. Formålet

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Skejby, Hjerte-lunge- og Karkirurgisk Afdeling

med nærværende studie er at evaluere resultaterne af TR udført i et samarbejde mellem Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling og Hjerter-lunge- og Karkirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital, samt gennemgå eksisterende litteratur.

MATERIALE OG METODER

Studiedesign og dataindsamling

I perioden fra 1. januar 2003 til 31. december 2008 blev i alt 32 patienter med symptomer på TS vurderet på Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital. De patienter, som fik foretaget TR, blev retrospektivt registreret i en database, der omfattede: alder, køn, årsag til stenosen, symptomer og objektive fund. Der blev ligeledes registreret brug af trakealkanyle samt tidligere interventionelle trakeobronkoskopiske tiltag, oplysninger om stenoselængde (i cm) – og lokalisation, længde af det resecerede trakealstykke (i cm), dekanylering efter operationen samt followuptid efter operationen. Patienter med stenoser over jugulum (øvre stenoser) blev opereret på Øre-næse-halskirurgisk Afdeling, de nedre stenoser på Hjerter-lunge- og Karkirurgisk Afdeling. Alle patienter blev opereret i et samarbejde mellem øre-næse-hals-kirurg og thoraxkirurg. De patienter, som fik reseceret en subglottisk stenose, bibeholdt trakealkanyle postoperativt, indtil risikoen for kollateralt ødem på larynxniveau var væk.

Postoperativt blev patienterne bedt om at udfylde et spørgeskema vedrørende respiratoriske

symptomer (fortsatte vejtrækningsproblemer i hvile, fortsatte vejtrækningsproblemer ved anstrengelse, stemmeproblemer), samt tilfredshed efter operationen. Respondenterne havde mulighed for at angive, om de var utilfredse, moderat tilfredse, meget tilfredse eller yderst tilfredse med resultatet.

De indsamlede data blev registreret i Microsoft Office Excel og analyseret i STATA 8. Der blev udelukkende anvendt deskriptive data. Afhængigt af fordelingen af data blev disse præsenteret som middel- eller medianværdier. Undersøgelsen blev anmeldt til og godkendt af Datatilsynet.

Kirurgisk teknik

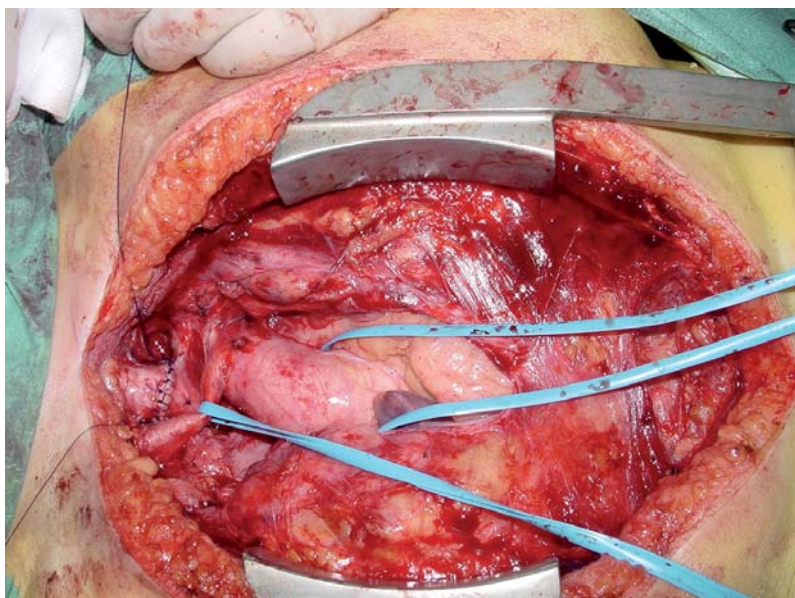
Trakea er 11-12 cm lang og vaskulariseres segmentalt lateralt fra arteria (a.) thyroidea inferior, a. mamma interna, a. anonyma og de bronkiale arterier. Op til halvdelen af trakea kan reseceres. Dette kræver løsning af larynxskelettet, hvilket bør ske anteriort og posteriort, således at blodforsyningen ikke kompromitteres. Ved TS på halsniveau anlægges Kochers kravesnit, er stenosen mere kaudal opereres via en sternotomi. Ofte vil TS kunne identificeres ved umiddelbart synlige forandringer på ydersiden af trakea. Alternativt lokaliseres stenosen bronkoskopisk og afgrænses med kanyler igennem trakealvæggen. Det tilstræbes kun at resekere det stenotiske område, og derfor frilægges kun dette område, hvorved en velvaskulariseret anastomose opnås. Denne udføres *end to end* med PDS 3-0. Bagvæggen sys med fortløbende sutur, imens ventilationstuben er retraheret, hvorefter denne atter replaceres, forvæggen sys med enkeltknudeteknik, hvor alle suturer placeres før knytningen påbegyndes (**Figur 1**). Når anastomosen er færdig, placeres to suturer fra brystvæg til hage med hovedet let flekteret. Denne holdesutur placeres for at mindske træk på anastomosen og fjernes på syvendagen. Fraset patienter, der er opereret for subglottiske stenoser, ekstuberer alle umiddelbart postoperativt. Beskrivelse af kirurgisk teknik ved den subglottiske/laryngotrakeale stenose er en smule anderledes og beskrives ikke nærmere her.

RESULTATER

I perioden blev 32 patienter med TS undersøgt. Heraf fik i alt 17 patienter foretaget TR, de resterende fik ikke foretaget TR pga. komorbiditet (n = 7), funktionelt ubetydelig stenose (n = 3), ikke angivet (n = 3), for lang stenose (n = 1) og fravalg af operation (n = 1). Af de 17 opererede patienter havde tre patienter (18%) ikke en stenose, men derimod en intraluminal tumor i trakea. Baseret på histologi drejede det sig om henholdsvis et pleomorft adenom, et adenocystisk karcinom og en inflammatorisk pseudotumor.

FIGUR 1

Forvæggen af trakea er her anastomoseret med suturer (helt til venstre i billedet).



Ni (53%) havde udviklet TS på basis af tidligere trakeotomi, tre (18%) efter langvarig intubation (Tabel 1). To (12%) havde TS pga. amyloidose eller fraktur af en trakealring.

Seks (35%) patienter var kanylebærere på diagnosen tidspunktet og formålet med indgrebet hos denne patientgruppe var vedvarende dekanylering. De øvrige havde symptomer i en sådan grad (stridor, hoste, dyspnø), at kirurgisk intervention ansås for eneste tilbageværende behandlingsmulighed. Alle på nær tre var forud for TR forsøgt behandlet gentagne gange med diverse interventionelle bronkoskopiske procedurer: fem (29%) havde en stent, imens henholdsvis syv (41%) og otte (47%) patienter havde fået foretaget laser/elresektion og/eller dilatation (Tabel 2) et ukendt antal gange. Medianalderen på operationstidspunktet var 46 år (spændvidde: 9-76 år), otte var kvinder, ni var mænd. Stenoserne var relativt korte (median 1,1 cm (0,4-3,0 cm)), og hyppigst lokaliseret 2-4 cm under stemmelæbeniveau (41%), fire (24%) havde en subglottisk/laryngotrakeal stenose. Medianlængden på det fjernede trakealstykke var 2,3 cm (2,0-3,5 cm). Tretten patienter (77%) fik foretaget en høj TR og fire (24%) en lav TR. De patienter, som fik foretaget en høj TR, fik intravenøst (IV) cefuroxim 1.500 mg samt metronidazol 500 mg tre gange daglig i tre dage. De patienter, som fik foretaget sternumsplit fik IV cefuroxim 1.500 mg \times 3 og IV gentamycin 240 mg \times 1 i tre dage. Alle patienter på nær de med subglottisk stenose blev eks-tuberet umiddelbart postoperativt og blev efterfølgende overvåget på intensivafdeling eller opvågningsafsnit i 24 timer. Patienter med subglottisk stenose bibeholdt trakealkanylen postoperativt. En af disse kunne efterfølgende ikke dekanyleres på grund af følger efter operationen (stenose som følge af arvæv). En (5,9%) patient døde en uge efter operationen på grund af blødning fra a. anonyma, en patient blev reopereret pga. hæmatom. Ingen patienter fik postoperative infektioner eller anastomoseinsufficiens. Den mediane opfølgingsperiode var på 3,0 år (0,0-5,5 år)

Tolv patienter (71%) svarede på det udleverede spørgeskema, som blev tilsendt postoperativt. Af disse havde to (12%) fortsat lette vejrtrækningsproblemer i hvile. Den ene af disse blev postoperativt trakeoskoperet, hvor man fandt sufficient/normalt lumen, og efterfølgende blev der konstateret astma. Fire (24%) oplevede lette vejrtrækningsproblemer ved anstrengelse. Heraf angav to smerter i halsen efter længere tids løb/cykling, samt en fornemmelse af at »miste pusten«. Stemmeproblemer (angivet som henholdsvis monoton stemme, hæs stemme efter længere tids talen, svag, hæs stemme og en stemme med



TABEL 1

Trakealstenoser – ætiologi.

Ætiologi	n (%) (n = 17)
Trakeotomi	9 (53)
Langvarig intubation	3 (18)
Tumor ^a	3 (18)
Andet ^b	2 (12)

a) Henholdsvis pleomorft adenom, adenoidt cystisk karcinom og inflammatorisk pseudotumor. b) Henholdsvis amyloidose og fraktur af bruskring.



TABEL 2

Trakealstenoser – patientkarakteristika.

Patientkarakteristika	
Alder, år, median (spændvidde)	46 (9-76)
Mand/kvinde, n	9/8
Trakealkanyle, n (%)	6 (35)
Tidligere stentbehandling, n (%)	5 (29)
Tidligere laser/elresektion, n (%)	7 (41)
Tidligere dilatation, n (%)	8 (47)
Stenoslængde, cm, median (spændvidde)	1,1 (0,4-3,0)
Stenoselokalisation ^a , n (%)	
Subglottisk	4 (24)
2-4 cm under glottis	7 (41)
> 4 cm under glottis	2 (12)
Postoperativ dekanylering, n (%)	5 ud af 6 (83)
Høj/lav resektion, n	13/4
Længde af fjernet trakea, cm, median (spændvidde)	2,3 (2,0-3,5)
Followup, år, median (spændvidde)	3,0 (0,0-5,5)
Komplikationer	
Død, n (%)	1 (6)
Reoperation for hæmatom, n (%)	1 (6)
Restenose, n (%)	1 (6)

a) De tre patienter med tumor er ikke angivet, og hos en patient foreligger der ikke oplysninger. Tre patienter angives at have trakeomalaci som årsag til stenosen.

tendens til at knække) blev angivet hos fire (24%), hvoraf en fortsat havde en stomastent (knapkanyle). Syv (58%) var yderst tilfredse med resultatet, to (17%) var meget tilfredse, tre (25%) var moderat tilfredse. Ingen patienter var utilfredse.

DISKUSSION

TS er en alvorlig og potentielt livstruende tilstand med stigende forekomst [16] af primært postintubations- og posttrakeotomistenos. Dette skyldes formentlig en øget indsats over for kritisk syge patienter på intensivafsnittene. Postintubations-TS ses dog ef-



TABEL 3

Udvalgte studier, i hvilke der er foretaget trakealresektion. Kriterierne for alvorlige komplikationer er angivet forskelligt i de enkelte opgørelser og er derfor ikke helt sammenlignelige.

Reference	Patienter, n	Mortalitet,%	Alvorlige komplikationer,%
Grillo et al, 1995 [16]	521	2,4	13,9
Courad et al, 1995 [14]	217	3,2	4,6
Laccourreye et al, 1996 [17]	32	0	9,3
Rea et al, 2002 [20]	65	1,5	12,3
Amorós et al, 2006 [12]	54	1,9	9,2
Marulli et al, 2008 [18]	37	0	8,1
D'Andrilli et al, 2008 [15]	35	0	14,3
Cordas et al, 2009 [13]	60	5,0	11,6

terhånden sjældent efter anvendelse af lavtryks-cuffs. Incidensen estimeres således i dag til at være 4,9 tilfælde pr. million år i befolkningen [2]. Ud over langvarig intubation/trakeotomi er prædisponerende faktorer overvægt, diabetes mellitus, kardiovaskulær sygdom, hypertension samt rygning [6]. I vores materiale var der en overrepræsentation af stenoser efter trakeotomi, mange af disse patienter havde forud for trakeotomien været intuberet igennem en uangiven periode. Vi har ikke opgjort eventuelle prædisponerende faktorer, og der var ingen forskel i fordelingen mellem mænd og kvinder.

Tidligere var den eneste behandling af TS dilatation, som ofte måtte gentages [7]. Udviklingen af andre interventionelle trakeobronkoskopiske procedurer (laser, el-resektion, stenter) samt muligheden for definitiv kirurgi i form af TR har gjort det muligt at tilbyde patienterne en mere nuanceret behandling. Således kan behandlingen tilpasses den enkelte patient under hensyntagen til stenosegrad og -længde, lokalisering og stenosestype, og eventuelle komorbiditeter [9, 11]. Der foreligger dog ikke en generel konsensus omkring, hvad der er den optimale behandling [8, 9]. De interventionelle trakeobronkoskopiske procedurer kan anvendes intermitterende i en periode, før man vælger TR som en permanent behandling [6, 8, 9, 11]. Ulemperne ved disse procedurer er en tendens til restenosing [9] og stentdisplacering, samt mulig forværring af stenosen efter bl.a. laserresektion og stentimplantering [19]. Således fandt Gallucio et al [9], at patienter med simple stenoser (kort endoluminal okklusion mindre end 1 cm i længden og ingen trakeomalaci) gennemgik 2,07 procedurer med en overordnet succesrate på 96%, imens patienter med komplekse stenoser (stenoser over 1 cm samt trakeomalaci) gennemgik 3,27 procedurer med en overordnet succesrate på 69%. Der var ingen alvorlige kom-

plicationer og mortaliteten var 0%. De konkluderede således, at interventionelle trakeobronkoskopiske procedurer er førstevalgsbehandling til patienter med simple stenoser, imens de mere komplekse kræver en multidisciplinær tilgang og ofte må have foretaget TR. Andre betragter TR som den optimale og definitive behandling af TS forårsaget af intubationsskader, idiopatisk TS samt i mange tilfælde af trakealtumorer [13, 18, 20]. Ser man bort fra de subglottiske stenoser, er resultaterne fra flere udenlandske studier gode [12-18, 20] – både hvad angår mortalitet og morbiditet (Tabel 3). Mortaliteten i disse studier skyldes blødning og infektion (mediastinitis) og af de alvorlige komplikationer nævnes anastomoseruptur og restenosing. I nærværende studie er over halvdelen af patienterne med TS i opgjorte periode opereret med en TR. Vi har valgt at inkludere patienter med subglottisk stenose, men de burde i virkeligheden beskrives separat. Vi har – sammenholdt med internationale studier – en sammenlignelig mortalitet og morbiditet og patienter med trakealkanyler på diagnostidspunktet kunne på nær en (som oprindeligt have en subglottisk stenose) efterfølgende dekanyles.

KONKLUSION

Behandlingen af patienter med TS kræver viden og overvejelser omkring de endoskopiske og kirurgiske behandlingsmuligheder. Endoskopiske teknikker til behandling/palliation af TS er et godt alternativ, hvor resektion og rekonstruktion ikke er muligt. Det er vigtigt, at den enkelte patient vurderes indgående. Særligt bør stenosen karakteriseres og klassificeres og eventuel komorbiditet skal vurderes nøje. TR udføres sjældent og anbefales derfor udført centraliseret i et multidisciplinært samarbejde mellem øre-næse-hals- og thoraxkirurger, idet succesraten ved TR i høj grad må anses for at være afhængig af operatørens erfaring.

KORRESPONDANCE: Viveque Egsgaard Nielsen, Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, 8000 Århus C.
E-mail: viveque@hotmail.com

ANTAGET: 27. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 25. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Goldenberg D, Goltz A, Netzer A et al. Tracheotomy: changing indications and review of 1.130 cases. *J Otolaryngol* 2002;31:211-15.
- Nouraei SA, Ma E, Patel A et al. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol* 2007;32:411-12.
- Wood DE, Mathisen DJ. Late complications of tracheotomy. *Clin Chest Med* 1991;12:597-609.
- Weymuller EA, Jr. Prevention and management of intubation injury of the larynx and trachea. *Am J Otolaryngol* 1992;13:139-44.
- Wain JC. Postintubation tracheal stenosis. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:231-46.
- Zias N, Chroniou A, Tabba MK et al. Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: report of 31 cases and review of the literature. *BMC Pulm Med* 2008 8:18.
- Guerrier Y, Nichet L, Dejean Y. Tracheal stenosis treated by discontinuous dilatation. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1963;80:222-3.

8. Brichet A, Verkindre C, Dupont J et al. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 1999;13:888-93.
9. Galluccio G, Lucantoni G, Battistoni P et al. Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;35:429-33.
10. Nouraei SA, Ghufour K, Patel A et al. Outcome of endoscopic treatment of adult postintubation tracheal stenosis. *Laryngoscope* 2007;117:1073-9.
11. Pereszlenyi A, Igaz M, Majer I et al. Role of endotracheal stenting in tracheal reconstruction surgery-retrospective analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1059-64.
12. Amoros JM, Ramos R, Villalonga R et al. Tracheal and cricotracheal resection for laryngotracheal stenosis: experience in 54 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:35-9.
13. Cordos I, Bolca C, Paleru C et al. Sixty tracheal resections – single center experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;8:62-5.
14. Couraud L, Jougon JB, Velly JF. Surgical treatment of nontumoral stenoses of the upper airway. *Ann Thorac Surg* 1995;60:250-9.
15. D'Andrilli A, Ciccone AM, Venuta F et al. Long-term results of laryngotracheal resection for benign stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:440-3.
16. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ et al. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:486-92.
17. Laccourreye O, Naudo P, Brasnu D et al. Tracheal resection with end-to-end anastomosis for isolated postintubation cervical trachea stenosis: long-term results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:944-8.
18. Marulli G, Rizzardi G, Bortolotti L et al. Single-staged laryngotracheal resection and reconstruction for benign strictures in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:227-30.
19. Gaissert HA, Grillo HC, Wright CD et al. Complication of benign tracheobronchial strictures by self-expanding metal stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:744-7.
20. Rea F, Callegaro D, Loy M et al. Benign tracheal and laryngotracheal stenosis: surgical treatment and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:352-6.

Inflammation og neuroregeneration

Professortiltrædelse

Professor Milena Penkowa

Patologi i centralnervesystemet (CNS) fremkalder et karakteristisk inflammatorisk respons fra gliaceller og hæmatogene leukocytter, hvis immunaktivitet afspejler den neuropatologiske sværhedsgrad og varighed [1-3]. De immunaktive celler består af reaktive astrocytter og makrofager, der er rekrutteret fra resident mikroglia og hæmatogene monocytter [1, 4, 5]. Ved svære eller kroniske tilstande ses desuden infiltration med T- og *natural killer* (NK)-lymfocytter samt i mindre antal B-celler og granulocytter [5-7].

Både i akut og kronisk fase aktiveres CNS-inflammation primært af proinflammatoriske cytokiner, navnlig tumornekrosefaktor-alfa (TNF α), interleukin (IL)-1b, IL-12, der sammen med kemokiner og hæmatopoietiske faktorer syntetiseres af mikroglia/makrofager, endotel, lymfocytter og i mindre grad astrocytter [5-9]. I den akutte fase bidrager IL-6 til cellernes aktivering, fagocytose og en øget vaskulær permeabilitet [10, 11]. IL-6 er imidlertid et særdeles pleiotropt cytokin, der i senere faser også har antiinflammatoriske virkninger [10, 11]. Defekter i blod-hjernebarrieren (BBB) opstår, idet cirkulerende leukocytter rekrutteres via kemotaktisk migration til det patologiske CNS, fordi de migrerende celler secernerer proteolytiske enzymer som matrix-metalloproteaser [12-14]. Når knoglemarvstoksicitet eller immunsuppression hæmmer leukocytters infiltration af det patologiske CNS, efterlades BBB således intakt [14]. Til det proinflammatoriske respons i CNS bidrager des-

uden øget sekretion af en række immunmediatorer såsom arakidonsyrederivater, komplement, excitotoxiner, adhæsionsmolekyler og metalioner [1-7]. De proinflammatoriske mediatorer regulerer via sine receptorer en række intracellulære signaleringsveje (herunder mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-familien og nedstrøms kinasekaskader), som aktiverer transkriptionsfaktorer såsom nukleær faktor- κ B, der efter translokation til nukleus regulerer udvalgte geners transkription [4-9].

NEURODEGENERATION

Inflammation og fagocytotisk aktivitet genererer redoxaktive radikaler, reaktive oxygen- og nitrogen-specier (RONS), som bl.a. indgår i mikroglia/makrofagers *oxidative burst* [6, 7]. Under fysiologiske for-

STATUSARTIKEL

Københavns Universitet,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Institut for Neurovidenskab og Farmakologi



FORKORTELSER

BBB = blod-hjerne-barrieren
 CNS = centralnervesystemet
 CRASH = *Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury*
 NK = *natural killer*
 TNF α = tumornekrosefaktor-alfa
 IL = interleukin
 MAPK = mitogenaktiveret proteinkinase
 MT = metallothionein
 NSPC = neurale stam- og progenitorceller
 ONOO $^-$ = peroxynitrit
 RONS = reaktive oxygen- og nitrogenspecier