

8. Bricchet 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, excitotoksiner, 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

hold bliver frie radikaler neutraliseret af endogene antioxidant. Ved inflammation ses en markant øgning i RONS (f.eks. nitrogenoxid og superoxid anion, der reagerer og danner peroxynitrit (ONOO⁻)), og hvis den antioxidante kapacitet overstiges, udløses oxidativt stress [6-9]. CNS er specielt vulnerabelt for RONS pga. en lav ekspresion af antioxidant, stort oxygenforbrug og højt indhold af lipider (myelin), der på sekunder peroxideres af ONOO⁻ [6, 10, 15]. RONS oxiderer, peroxiderer og/eller nitrosylerer både lipider, DNA/RNA og proteiner i CNS, hvilket kan detekteres via reaktionens biprodukter såsom malondialdehyder og nitrotyrosinenheder [8, 10, 15]. Hvis vitale neuroner rammes af oxidativt stress, opstår intraneuronal akkumulering af abnorme proteiner og/eller filamenter (neurodegeneration) [6-8, 10-12]. Neuronale skader fra oxidation og neurodegeneration aktiverer proapoptotiske mekanismer såsom p53, mitokondriel cytochrom c-lækage, aktivering af cysteinproteaser (caspaser), og der opstår apoptosomer, som eksekverer apoptotisk (programmeret) celledød [3-9, 15].

Oxidativt stress er således en central patogenetisk mekanisme i forbindelse med CNS- neurodegenerative sygdomme. Processen afspejler et neuropatolo-

gisk kontinuum startende med milde intracellulære, reversible ændringer, der kan forværres med degeneration, og på et ikke nærmere præciseret tidspunkt passerer cellens *point of no return* i forhold til effektivering af apoptotisk celledød [4, 6, 7, 15].

De patofysiologiske processer udløser ikke blot neurodegeneration og celledød, men kan ved svær eller kronisk neuropatologi forstyrre CNS' endogene reparationsevne. Neurale stem- og progenitorceller (NSPC) genereres i den adulte hjerne i to nicher: den subventrikulære zone på lateralsiden af lateralventriklernes samt den subgranulære zone i hippocampus' gyrus dentatus [15-19]. Adulte NSPC kan med specifik stimulation aktiveres og rekrutteres [16, 18], men uden intervention eller ved svær eller kronisk neuropatologi er neurogenesen kompromitteret og bidrager således til den samlede patologi [16-19].

PRIMÆR OG SEKUNDÆR HJERNESKADE

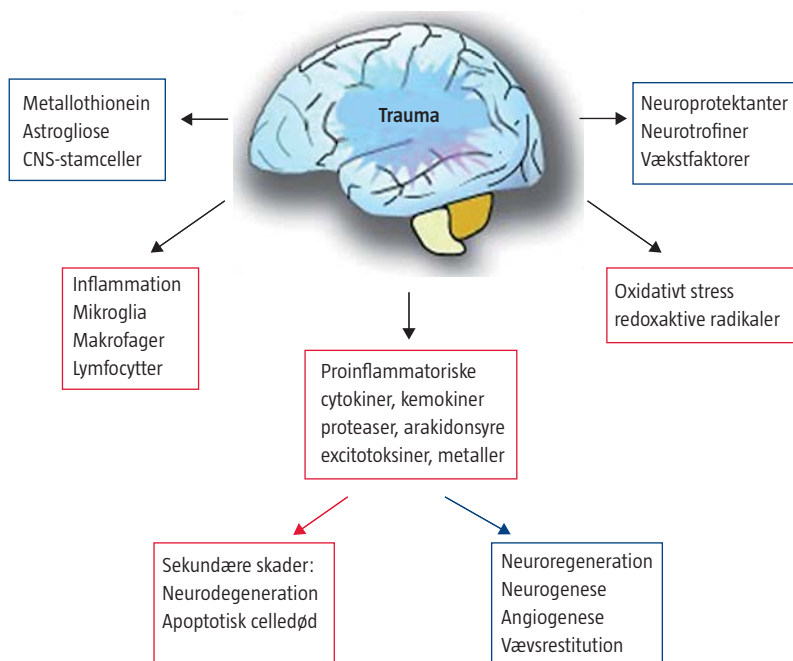
Neuropatologi med svær inflammation påvirker gradvist omkringliggende (raske) neuroner, hvori oxidative, degenerative og proapoptotiske processer udvikles i måneder efter primærskaden. Denne indirekte (sekundære) celledød kan i svære eller langvarige tilfælde udløse samme eller større neurontab som primærskaden [1, 6, 15]. Histopatologien opstår således i to bølger, en primær og en sekundær (se **Figur 1**).

Ved alvorlige primærskader såsom traumer eller apopleksi ses akut (nekrotisk) celledød, ødem, excitotoksiske og/eller protrombotiske skader. Patienten ankommer således med en irreversibel, nekrotisk læsion. I de næste uger tiltager proinflammatoriske og prooxidative processer, der afhængigt af udbredelse, sværhedsgrad og varighed udløser den sekundære skade, der foregår protraheret og med en langsomt progredierende udbredelse til det meste af CNS [3-7].

I den kliniske håndtering af akutte patienter er det afgørende at begrænse den sekundære hjerne-skade. Det protraherede forløb og det faktum, at sekundær celledød endnu ikke er indtruffet ved den akutte ankomst, gør det muligt at intervenere over for sekundærskaden, hvortil tidsvinduet er flere dage langt [4-7]. Det er således ikke tidsnød, men manglen på lægemidler, der forhindrer praksis. Fremtidens behandling af neurotraumer kræver sikre metoder til at mindske sekundærskaden. Imidlertid skal de inflammatoriske processer ikke elimineres, idet de også indeholder nogle restorative og protektive elementer. Dette er tydeligt ved genetisk mangel på IL-6 hvor der rejses minimal CNS-inflammation og signifikant øget degeneration og celledød i forhold til kontrollerne [11]. Dette støttes af en række undersøgelser, inklusive humane studier [2, 4-7].

FIGUR 1

Figuren viser neuroinflammatoriske skademekanismer (røde rammer). Med pleiotrope neuroprotektanter kan forløbet ændres via en aktivering af adult neurogenese, angiogenese og neuroregeneration (blå rammer).



CNS = centralnervesystemet.

Der foreligger talrige prækliniske studier af farmakologisk intervention med antiinflammatoriske og/eller antioxidative faktorer, hvoraf mange har vist lovende prækliniske resultater, men det skorter endnu på en succesfuld overføring til klinikken.

Et eksempel på de udfordringer, man møder, fremgår af et stort, prospektivt, randomiseret studie, *the Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury (CRASH) trial* [20], hvor patienter med hovedtraumer fik højdosismethylprednisolon med henblik på effektiv blokering af CNS-inflammation. CRASH-studiet blev imidlertid hurtigt afbrudt pga. uventet, højsignifikant mortalitetsstigning i behandlingsgruppen [20]. Siden CRASH-studiet har ny forskning vist, at kortikosteroider ikke virker antiinflammatorisk i CNS, snarere tværtimod [4, 9]. Omend CRASH-forløbet ikke frembragte en klinisk anvendelig strategi, så har det ikke desto mindre genereret en fundamental og helt afgørende ny grundviden omkring konsekvenserne af det neuroinflammatoriske respons [4, 9, 20].

NEUROPROTEKTION OG REGENERATION

CNS-inflammation er ikke en enten-eller-reaktion, men derimod et dynamisk kontinuum, der afhænger af den patologiske kontekst medierer transiente eller irreversible histologiske ændringer (se Figur 1). Astroglia repræsenterer fænotypisk heterogene celler, der under fysiologiske og patologiske forhold udviser en regionsspecifik variation i morfologi, antal og funktioner [2, 3, 14].

Reaktive astrocytter syntetiserer en række antiinflammatoriske immunregulatorer, neurotrofiner, antioxidanter, vækstfaktorer og neuropoietiner [4-8, 15-17, 19].

Heriblandt er cytokiner med duale funktioner, hvor det bedste eksempel er IL-6 [8, 10, 11]. En høj IL-6-sekretion i forbindelse med neuropatologi udløser akutte proinflammatoriske effekter, men 1-2 uger senere og i kronisk fase dominerer IL-6's antiinflammatoriske og neuropoietiske virkninger [8-11]. IL-6 signalerer via membranbunden og solubel gp130-receptor og *signal transducer and activator of transcription 3*, som inducerer metallothionein (MT) [10-12], der er en potent neuroprotektiv, antiinflammatorisk antioxidant [3, 15]. Både endogen MT-overekspression og farmaceutisk MT-injektion nedregulerer proinflammatoriske processer i CNS og hæmmer oxidativt stress og apoptotisk celledød [3, 6, 8]. Ved en række neuropatologiske forhold fremmer MT cellers overlevelse og initierer neuroregeneration, neurogenese og angiogenese [15, 18].

MT inducerer desuden en række astrogliale neurotrofiner og astroglialis arvævsdannelse [2, 3, 8, 15],



FAKTABOKS

Inflammation i centralnervesystemet frigiver cytokiner, frie radikaler og neurotoksiner.

Rekruttering af leukocytter nedbryder blod-hjerne-barrieren.

Primære traumer kan resultere i sekundær neurodegeneration.

Astroglia er antiinflammatoriske og neuroprotektive.

Neurale stamceller kan aktiveres fra hjernens stamcellenicher.

Intervention kan fremme neuroregeneration.

som er væsentlig for neuroners overlevelse og vævets reparation [2, 3, 15-19].

NEURALE STAMCELLER

Både embryologisk og i voksenlivet er endogene NSPC og neurogenese derivet fra en astrocytær, multipotent stamcelle, der differentierer i enten neuronal eller glial retning [17, 19]. Dette forhold ses under astrocytær inhibition eller ablation, der resulterer i defekt neurogenese og NSPC-migration samt øget neurondød [17-19]. Efter neurotraumer eller sygdomme kan adulte, endogene stamceller aktiveres med forskellige astrogliale vækstfaktorer herunder MT, hvormed NSPC prolifererer og migrerer til områder med neurondød [3, 15-19]. Ved demyeliniserende sygdomme kan MT mediere remyelinisering via aktivering af endogene oligodendrogliale stamceller [3, 15].

Den tidligere, forsimplede opfattelse af astrocytter og astroglialt arvæv som obstruerende faktorer i forhold til neuroregeneration i CNS er således obsolet, omend den stadig nyder udbredelse.

Endogene NSPC kan imidlertid rumme en underliggende patogenetisk defekt ved flere af de neurodegenerative sygdomme [17, 19], hvorfor man her må udvikle andre strategier, der ikke involverer residente NSPC. Der er således stor opmærksomhed omkring rekruttering af endogene stamceller fra andre væv såsom knoglemarven, hvorfra hæmatopoietiske stamceller kan mobiliseres og efterfølgende induceres til differentiering i neural retning (induceret neuroplasticitet).

Hjernen og det neurogenetiske mikromiljø er således mere plastiske end hidtil antaget, og den tiltagende indsigt i stamcellers regenerative potentiale vil utvivlsomt skabe cellulære behandlingsmuligheder i fremtiden.

KORRESPONDANCE: Milena Penkowa, Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Neurovidenskab og Farmakologi, Panum Institutttet, 2200 København N. E-mail: m.penkowa@sund.ku.dk

ANTAGET: 6. februar 2010.

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortiltrædelse for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark

LITTERATUR

1. Roberts TK, Buckner CM, Berman JW. Leukocyte transmigration across the blood-brain barrier: perspectives on neuroAIDS. *Front Biosci* 2010;15:478-536.
2. Penkowa M, Hidalgo J, Aschner M. Immune and inflammatory responses in the CNS: Modulation by astrocytes. I: Phelps CP, Korvea EA, eds. *NeuroImmune Biology (Cytokines and the Brain – Volume 6)*. Amsterdam: Elsevier, 2008:277-89.
3. Penkowa M. Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology. *FEBS J* 2006;273:1857-70.
4. Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR et al. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the »golden bullet«? *Mol Med* 2008;14:731-40.
5. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010;7:22-30.
6. Pedersen MØ, Larsen A, Stoltenberg M et al. Cell death in the injured brain: Roles of metallothioneins. *Prog Histochem Cytochem* 2009;44:1-27.
7. Whitney NP, Eidem TM, Peng H et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2009;108:1343-59.
8. Penkowa M, Carrasco J, Giralto M et al. Altered central nervous system cytokine-growth factor expression profiles and angiogenesis in metallothionein-I+II deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1174-89.
9. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD et al. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron* 2009;64:33-9.
10. Penkowa M, Giralto M, Lago N et al. Astrocyte-targeted expression of IL-6 protects the CNS against a focal brain injury. *Exp Neurol* 2003;181:130-48.
11. Penkowa M, Giralto M, Carrasco J et al. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia* 2000;32:271-85.
12. Quintana A, Giralto M, Rojas S et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury. *J Neurosci Res* 2005;82:701-16.
13. Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg GA. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009;158:983-94.
14. Penkowa M, Giralto M, Moos T et al. Impaired inflammatory response to glial cell death in genetically metallothionein-I- and -II-deficient mice. *Exp Neurol* 1999;156:149-64.
15. Pedersen MØ, Jensen R, Pedersen DS et al. Metallothionein-I+II in neuroprotection. *BioFactors* 2009;35:315-25.
16. Pedersen MØ, Larsen A, Pedersen DS et al. Metallic gold treatment reduces proliferation of inflammatory cells, increases expression of VEGF and FGF, and stimulates cell proliferation in the subventricular zone following experimental traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 2009;24:573-86.
17. Johnson MA, Ables JL, Eisch AJ. Cell-intrinsic signals that regulate adult neurogenesis in vivo: insights from inducible approaches. *BMB Rep* 2009;42:245-59.
18. Penkowa M, Caceres M, Borup R et al. Novel roles for metallothionein-I + II (MT-I + II) in defense responses, neurogenesis, and tissue restoration after traumatic brain injury: insights from global gene expression profiling in wild-type and MT-I + II knockout mice. *J Neurosci Res* 2006;84:1452-74.
19. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* 2009;32:638-47.
20. Roberts I, Yates D, Sandercock P et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

D-vitamins betydning for neuropsykiatriske tilstande

Læge Mahmoud Ashkanian, læge Elisabeth Tehrani & professor Poul Videbech

OVERSIGTSARTIKEL

Århus Universitets-hospital Risskov, Neuropsykiatrisk Klinik og Center for Psykiatrisk Forskning

RESUME

I nyere studier har man fundet D-vitaminreceptorer (VDR) såvel i immunceller som i en række områder i hjernen. I immunsystemet synes D-vitamin at være involveret i patogenesen af multipel sklerose (MS). Ligeledes tyder nyere forskningsresultater på, at et lavt D-vitaminiveau er forbundet med udvikling af en række psykiatriske lidelser som depression og skizofreni. Resultater fra mere end 250 forskellige studier har vist, at patienter med både skizofreni og bipolar tilstand er hyppigere født i vinter-forårs-perioden (5-8%), hvor plasmakoncentrationen for D-vitamin hos moderen er lavest.

En af D-vitaminets mest velkendte virkninger er regulering af knoglemineraliseringen via en adækvat calcium- og fosfathomøostase [1, 2]. Men siden *Stumpfs* pionearbejde i 1982 med opdagelsen af højaffine D-vitaminreceptorer (VDR) i hjernen [3, 4] er der kommet et stigende fokus på D-vitamins rolle som et neurosteroid med stor betydning for hjernens funktion.

Inden for neuroforskningen har der gennem de seneste 10-15 år været en del aktiviteter med henblik

på at afklare, hvorvidt for lav koncentration af D-vitamin kan være medvirkende årsag til en række neuropatologiske tilstande, herunder ved såvel psykiatriske lidelser som depression, angst og skizofreni som neurologiske sygdomme, herunder Alzheimer-demens (AD) og dissemineret sklerose (DS).

FYSIOLOGI

D-vitamin er et fedtopløseligt steroidhormon. D₂-formen omdannes i huden til D₃ via en proces, der kræver lysets påvirkning med ultraviolette B-stråler. Herefter aktiveres D₃ via dobbelthydroxylering i henholdsvis leveren og nyren til 1,25-dihydroxyvitamin D₃, som er den egentlige aktive form for D-vitamin. Blot 10% af organismens samlede behov for D₃-vitamin dækkes via fødeindtagelsen. Det aktive 1,25-dihydroxyvitamin D₃ vil i det efterfølgende blot blive benævnt D-vitamin.

D-vitamin har mange vigtige biologiske virkninger i organismen. Ud over knoglemineraliseringen påvirker D-vitamin en række andre organsystemer, herunder det kardiovaskulære, immunsystemet, og centralnervesystemet (CNS) [5-9]. Effekten medieres