

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.03.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 23.03.2017

© Akademia Medycyny

Procesy zachodzące w ośrodkowym układzie nerwowym po urazie

Mechanisms following the injury in the central nervous system

Jacek M. Kwiecień^{1,2}

¹ Department of Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

² Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska



Streszczenie

Urazy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowią poważny, do tej pory nieuleczalny problem medyczny. Uszkodzenie OUN indukuje bardzo ciężki i bardzo przewlekły proces zapalny, który niszczy pierwotnie nieuszkodzone, sąsiadujące z miejscem urazu struktury OUN. W poniższej pracy przedstawiono zmiany patologiczne, jakie zachodzą w uszkodzonym rdzeniu kręgowym w modelu szczura. Systematyczne zbadanie i wyjaśnienie patogenezы urazu rdzenia pozwoli nie tylko na prawidłowe ukierunkowanie badań nad leczeniem przeciwzapalnym, ale również na opracowanie nowych metod diagnostycznych przyżyciowych służących do śledzenia postępu leczenia urazu OUN. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 332-335.*

Słowa kluczowe: uraz rdzenia kregowego, neuroinflammacja, neuropatologia urazu OUN, neuropatogeneza urazu OUN

Abstract

Injuries to the central nervous system (CNS) remain incurable and a serious medical challenge. An injury to the CNS initiates a very severe and very protracted inflammatory process that causes irreversible destruction of the CNS around the site of injury. In this paper I present preliminary pathological changes in the injured rat spinal cord. Systematic studies and elucidation of pathogenesis of the spinal cord injury will facilitate not only the direction of studies on effective anti-inflammatory therapies, but also will help to develop new diagnostic methods in vivo, allowing to monitor the progress of treatment of an injury to the CNS. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 332-335.*

Keywords: spinal cord injury, neuroinflammation, neuropathology of CNS injury, neuropathogenesis of CNS injury

Wstęp

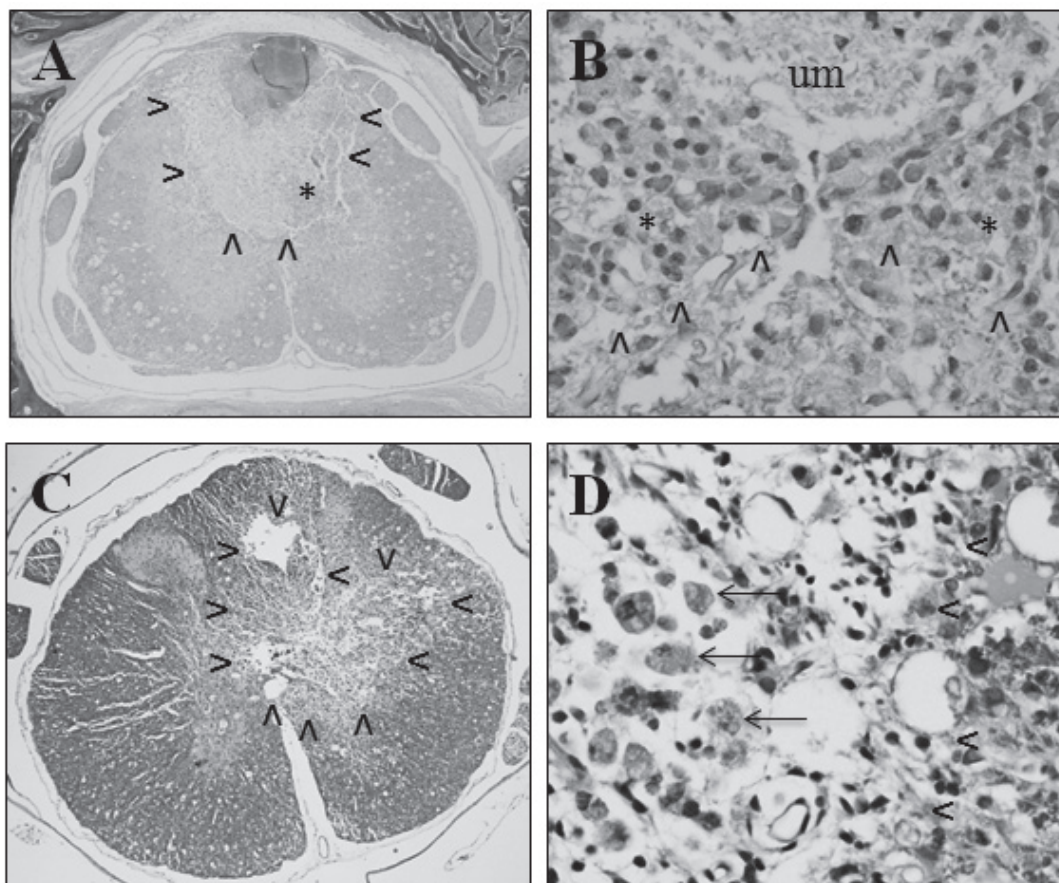
Skuteczne leczenie udaru mózgu i rdzenia kręgowego wymaga dokładnego zrozumienia neuropatologii zachodzącej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) po urazie. Systematyczne badania nad przebiegiem zmian po urazie OUN nie były do tej pory dostępne. Rozległy uraz istoty białej OUN zachodzący

w udarze mózgu, urazie mózgu i rdzenia inicjuje rozwój skomplikowanych zmian, które poza fazą początkową nie są wystarczająco zrozumiane. Rdzeń kręgowy szczura jest dobrym modelem do zbadania przebiegu urazu OUN oraz do manipulacji farmakologicznych. Faza ostra po urazie charakteryzuje się nekrozą w jego miejscu, obrzękiem tkanki dookoła oraz krwotokiem.

Naciek makrofagami w miejscu urazu charakteryzuje ciężki stan zapalny związany z utworzeniem jamy zawierającej naciek. Jama uszkodzenia wypełniona płynem mózgowo-rdzeniowym bez nacieku zapalnego stanowi końcowy wynik urazu OUN rozpoznany w neuropatologii.

Stan zapalny po urazie rdzenia kręgowego

Rozległy uraz OUN powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych prowadzących do zniszczenia istoty szarej i białej w otoczonym obrzękiem miejscu uszkodzenia [1,2]. Badania eksperymentalne wykazały, że zanik obrzęku jest związany z zapoczątkowaniem stanu zapal-



Rycina 1. Histologia przekrojów poprzecznych rdzeni od szczurów, po 1 tygodniu (A, B) i po 8 tygodniach (C, D) od urazu rdzenia kręgowego

Po 1 tygodniu od urazu jama uszkodzenia, zaznaczona otwartymi grotami strzałek, jest wypełniona uszkodzoną mieliną (um) i naciekiem makrofagów (gwiazdka). Po 8 tygodniach od urazu jama uszkodzenia zawiera liczne, ale rozproszone, makrofagi (strzałki), natomiast nie zawiera już uszkodzonej mieliny. Makrofagi często zawierają niebieskie ziarna mieliny. Barwienie luxol fast blue oraz haematoxylin i eosin (LFB+H&E).

Figure 1. Histology of the cross sections of the spinal cord from rats 1 week (A, B) and 8 weeks (C, D) post-injury

After 1 week of the injury, delineated with open arrowheads, is filled with damaged myelin (um) and infiltrating macrophages (asterix). After 8 weeks, the cavity of injury contains numerous scattered macrophages (arrows) but does not have damaged myelin. Macrophages often contain blue granules of myelin. Stained with luxol fast blue plus haematoxylin and eosin (LFB+H&E).

nego, który charakteryzuje się naciekami makrofagów ograniczonych do tworzącej się jamy uszkodzenia z jednoznacznie zdefiniowanym obrębem już w 7 dni po urazie (rycina 1) [1-4]. Warto przy tym podkreślić, że odczyn zapalny - histologicznie uwidoczony jako nacieki makrofagami - jest ograniczony do jamy uszkodzenia i nie występuje w otaczających strukturach OUN (rycina 1) [5-9]. Obecność resztek mieliny, substancji bardzo immunogennej, w makrofagach naciekających jamę uszkodzenia wiąże się z powiększaniem objętości jamy, prawdopodobnie związane z zapalnym niszczeniem tkanki OUN dookoła jamy [3,4,10]. Proces ten ma charakter długotrwały, gdyż obecność aktywnych makrofagów obserwowano jeszcze w 8 tygodniu po urazie rdzenia kręgowego szczura (rycina 1) [10]. A zatem pourazowy proces zapalny ma charakter przewlekły, co wymaga chronicznego leczenia [3].

Tworzenie się jamy pourazowej

Proces tworzenia się jamy pourazowej jest długotrwały i ściśle związany z obecnością makrofagów w jamie. Jama uszkodzenia jest specyficzna dla OUN i nie występuje w żadnym innym narządzie, w którym uszkodzenie zaczyna się od wynaczynienia krwi i poprzez obrzęk, nacieki zapalne i nekrozę kończy się bogatą w kolagen blizną w ciągu paru tygodni. W urazie OUN proces zapalny zawsze kończy się wytworzeniem jamy uszkodzenia, która jest wypełniona płynem mózgowo-rdzeniowym. Okres czasu wymagany do wyeliminowania odczynu zapalnego z jamy uszkodzenia pozostaje nieznany. Pierwotne wytworzenie jamy uszkodzenia obserwuje się już w przeciągu pierwszego tygodnia po urazie [2,3]. W okresie tym zanika obrzęk w strukturach otaczających, zaś jamę otacza astroglioza [1,3,11,12]. Proces ten łączy się z istotnym zwiększeniem aktywności kanałów akwaporyn (szczególnie akwaporyny 4, AQ-4) regulujących międzykomórkowy przepływ wody w OUN [11-13]. Przypuszcza się, że przepływ nadmiaru wody jest skierowany w stronę tworzącej się jamy uszkodzenia, która sama w sobie staje się ogniskiem stanu zapalnego [12,13]. Potwierdza to obecność makrofagów w 8 tygodniu po uszkodzeniu OUN, sugerując długotrwały, ponad 8-tygodniowy proces uszkodzenia (rycina 1) [2-4,10]. Warto w tym miejscu podkreślić, że metabolizm szczura jest znacznie szybszy niż człowieka, co sugeruje jeszcze dłuższe niszczenie struktur przez stan zapalny. Stwierdzić zatem należy, że leczenie urazu OUN powinno mieć działanie przeciwzapalne i być długotrwałe.

Experimentalne leczenie stanu zapalnego po urazie rdzenia kręgowego

Zastosowanie leczenia przeciwzapalnego może się wydawać postępowaniem z wyboru po urazach OUN. Dlatego też poprzednio uważano, że dożylnie podanie metyloprednizolonu znacząco poprawia stan rdzenia kręgowego oraz zmniejsza ilość odległych powikłań neurologicznych (protokół NASCIS – National Acute Spinal Cord Injury Study). Użycie metyloprednizolonu miało ułatwić regenerację rdzenia kręgowego oraz sprzyjać procesom naprawczym [14]. Nie wykazano jednak znaczących różnic u chorych leczonych metyloprednizolonem w porównaniu z nieleczonymi, co znacząco podważyło zasadność jego stosowania [15,16]. Mając na uwadze długotrwały charakter zapalenia można przyjąć, że stosowany w pierwszym okresie metyloprednizolon redukuje procesy neurozapalne, jednakże krótki wlew dożylny, 24-48 godzin, nie miał wpływu na późniejszy proces zapalny. Z tego też powodu skuteczniejszym wydaje się być podanie silnych środków przeciwzapalnych bezpośrednio w miejsce uszkodzenia. Hipotezę tę potwierdziły badania eksperymentalne, w których podoponowe podanie deksametazonu (DEX) przez 7 lub 14 dni praktycznie zahamowało stan zapalny poprzez zatrzymanie nacieku makrofagami [3,4,10]. Obecność uszkodzonej mieliny w jamie po zakończeniu podawania DEX wskazuje na konieczność dłuższego leczenia przeciwzapalnego ze względu na silnie immunogenne, pro-zapalne działanie mieliny. Oczywistym zatem wydaje się być całkowite wyeliminowanie stanu zapalnego poprzez długoterminowe, podoponowe podawanie DEX. Długie podawanie DEX wiąże się z silną toksycznością [3]. Z tego też powodu słusznym wydaje się być poszukiwanie innych środków przeciwzapalnych, których użycie będzie pozbawione istotnych klinicznie działań ubocznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jacek M. Kwiecień
Department of Pathology and Molecular Medicine
Faculty of Health Sciences
McMaster University, Room HSC-1U22D
1280 Main Street West;
Hamilton, Ontario, CANADA L9S 4K1
☎ 905 525 9140, ext. 22827
✉ kwiecien@mcmaster.ca

Piśmiennictwo

1. Oakden W, Kwiecien JM, O'Reilly MA, Lake E, Akens MK, Aubert I, et al. A non-invasive model of cervical spinal cord injury induced with focused ultrasound. *J Neurosci Methods*. 2014;235:92-100.
2. Oakden W, Kwiecien JM, O'Reilly MA, Dabrowski W, Whyne C, Finkelstein J, et al. Quantitative MRI of a non-surgical model of cervical spinal cord injury in the rat. *NMR Biomed*. 2015;28:925-36.
3. Kwiecien JM, Jarosz B, Machova-Urdzikova L, Rola R, Dabrowski W. Subdural infusion of dexamethasone inhibits leukomyelitis after acute spinal cord injury in a rat model. *Folia Neuropathol*. 2015;53:41-51.
4. Kwiecien JM, Jarosz B, Oakden W, Klapek M, Stanisz GJ, Delaney KH i wsp. An in vivo model of anti-inflammatory activity of subdural dexamethasone following the spinal cord injury. *Pol J Neurol Neurosurg*. 2016;50:7-15.
5. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doty K, Dossett L. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Exp Neurol*. 1998;151:77-88.
6. Chang HT. Subacute spinal cord contusion: few lymphocytes and many macrophages. *Spinal Cord*. 2007;45:174-82.
7. Hughes JT. Disorders of the spine and spinal cord, In: Greenfield's Neuropathology 5th ed. J.H. Adams and L.W. Duchen (eds). New York: Oxford University Press; 1992. pp. 1083-1115.
8. Popovich PG, Hickey WF. Bone marrow chimeric rats reveal the unique distribution of resident and recruited macrophages in the contused rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:676-85.
9. Schwab JM, Brichtel K, Mueller CA, Failli V, Tuli SK, Schluesener HJ. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration – an integrative perspective. *Prog Neurobiol*. 2006;78:91-116.
10. Kwiecien JM. Post-traumatic inflammation of the white matter; new disease for anti-inflammatory drugs. In: *Advances in Medicine and Biology*. Vol. 94. Editor Berhardt LV. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY. 2016; pp. 149-157.
11. Nestic O, Lee J, Ye Z, Unabia GC, Rafati D, Hulsebosch CE i wsp. Acute and chronic changes in aquaporin 4 expression after spinal cord injury. *Neuroscience*. 2006;143:779-92.
12. Hemley SJ, Bilston LE, Cheng S, Chan JN, Stoodley MA. Aquaporin-4 expression in post-traumatic syringomyelia. *J Neurotrauma*. 2013;30:1457-67.
13. Saadoun S, Bell BA, Verkman AS, Papadopoulos MC. Greatly improved neurological outcome after spinal cord compression injury in AQP4-deficient mice. *Brain*. 2008;131:1087-98.
14. Lu GB, Niu FW, Zhang YC, Du L, Liang ZY, Gao Y i wsp. Methylprednisolone promotes recovery of neurological function after spinal cord injury: association with Wnt/ β -catenin signaling pathway activation. *Neural Regen Res*. 2016;11:1816-23.
15. Pettiford JN, Bikhchandani J, Ostlie DJ, St Peter SD, Sharp RJ, Juang D. A review: the role of high dose methylprednisolone in spinal cord trauma in children. *Pediatr Surg Int*. 2012;28:287-94.
16. Bowers CA, Kundu B, Hawryluk GW. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an increasingly philosophical debate. *Neural Regen Res*. 2016;11(6):882-5.