

Vedvarende dysfunktion af blod–hjerne-barrieren efter hjerneskade

Af Güven Gürbüz, MD og speciallæge i neurologi

Blod–hjerne-barrieren (BHB) er en beskyttende struktur, der regulerer transporten af stoffer mellem blodet og hjernen. Talrige studier – både nyere og ældre – dokumenterer, at BHB kan forblive permeabel (utæt) i lang tid efter en hjerneskade, herunder apopleksi (stroke), hjernerystelse og traumatisk hjerneskade (TBI). Denne tilstand kan vare i flere år efter skaden.

I Danmark lever mange patienter med langvarige neurologiske og kognitive senfølger efter hjernerystelse, mild til svær TBI og apopleksi. Disse senfølger omfatter blandt andet træthed, spasticitet, kognitive problemer, hovedpine, sensoriske forstyrrelser (fx hypæstesi og dysæstesi), følelsesmæssig dysregulering (fx patologisk gråd), søvnproblemer, autonom dysfunktion og generelt nedsat funktionsniveau. Nyere forskning peger på en fælles biologisk mekanisme bag disse symptomer: vedvarende BHB-dysfunktion kombineret med kronisk, TNF- α -drevet neuroinflammation.

Evidens fra billeddiagnostik og eksperimentelle studier

Avanceret billeddiagnostik har vist, at BHB-permeabilitet efter stroke ikke kun er begrænset til den akutte fase. En systematisk oversigt dokumenterer, at BHB-forstyrrelser optræder både i den akutte og subakutte fase, og at graden af permeabilitet korrelerer med kliniske udfald og risiko for hæmoragisk transformation.

DCE-MR-scanninger (Dynamic Contrast-Enhanced MR) hos patienter med stroke viser markante stigninger i permeabilitetsmarkører i infarktzone umiddelbart efter iskæmi samt vedvarende abnormiteter ved opfølgning måneder til år efter skaden. Dette bekræfter langvarig neurovaskulær dysfunktion. Nye MR-metoder uden kontrast understøtter disse fund og viser fortsat BHB-påvirkning i både akut og subakut fase med korrelation til mikrostrukturelle ændringer i hjernevævet.

Et tilsvarende mønster ses efter hjernerystelse og TBI. DCE-MR-studier dokumenterer udbredt BHB-lækage ikke kun i synlige læsionsområder, men også i radiologisk normalt udseende hjernevæv. Ændringer i permeabiliteten persisterer i flere år og er tydeligt associeret med vedvarende symptomer. Hos patienter med post-hjernerystelses-syndrom ses øget permeabilitet både i skadede og tilsyneladende intakte områder sammenlignet med raske kontrolpersoner. Graden af permeabilitetsforøgelse korrelerer med kognitive forstyrrelser og symptomernes sværhedsgrad.

Inflammatoriske mekanismer og TNF- α som terapeutisk mål

Vedvarende BHB-lækage er tæt forbundet med inflammatorisk aktivering i hjernen. Blandt de involverede cytokiner fremstår TNF- α som en central aktør. Eksperimentelle modeller af mild TBI viser, at selv enkeltstående, lette påvirkninger kan medføre varig BHB-dysfunktion ledsaget af øget TNF- α , IL-1 β og IL-6 samt mikroglialt priming – en tilstand, hvor mikroglia reagerer kraftigere på efterfølgende inflammation. Effekterne forstærkes ved vaskulær komorbiditet, fx hypertension. Dyreforsøg har vist, at hypertensive rotter har kronisk øget BHB-permeabilitet.

TNF- α kan forblive kronisk forhøjet efter skade, hvilket skaber en selvforstærkende cyklus med astrocyt- og mikroglialt aktivering og vedvarende BHB-lækage. Kronisk TNF- α -signalering er kendt for at forstyrre synaptisk funktion, hæmme neuronal netværksintegration, forstyrre neurotransmission og reducere synaptisk plasticitet. Dette giver en plausibel biologisk forklaring på de vedvarende senfølger hos patienter.

Behandling med perispinal Etanercept

Med denne mekanistiske forståelse fremstår hæmning af TNF- α som en relevant terapeutisk strategi. Etanercept, der neutraliserer både opløseligt og membranbundet TNF- α , har i prækliniske modeller af TBI og stroke vist evne til at reducere BHB-permeabilitet, dæmpe mikroglialt aktivering og genskabe synaptisk funktion.

Den perispinal administrationsmetode, som benytter det vertebrale venøse plexus og meningeale lymfatiske veje for levering til CNS, adskiller sig fra den almindelige systemiske administration. Denne metode ser ud til at kunne fremkalde hurtige og klinisk meningsfulde effekter. Mange patienter rapporterer bedring inden for timer til få dage – en respons, der stemmer med TNF- α 's rolle i synaptisk regulering.

I klinikken har vi behandlet over 200 patienter med vedvarende symptomer efter hjernerystelse, TBI eller stroke med perispinal Etanercept under nøje opfølgning og med objektive neurologiske test før og efter behandling. Selvom responsen varierer, har en betydelig del (ca. 185 ud af 200) oplevet klinisk relevante forbedringer i mental klarhed, kognition, træthed (målt med FAS-skala), hovedpine, sensorisk overstimulation, søvn, emotionel stabilitet, spasticitet og generelt funktionsniveau. Livskvaliteten er markant forbedret, og mange har genvundet evnen til at træne.

Det skal understreges, at effekten af perispinal Etanercept afhænger af korrekt leveringsmetode. Den tidligere publicerede PESTO-trial vurderes som misvisende, da den ikke fulgte korrekt administrationsprotokol.

Referencer - grupperet

1. Blod-hjerne-barrieren (BHB) & Imaging (DCE-MR)

- Ebert, S.E. et al. (2019). "Molecular imaging of neuroinflammation in patients after mild traumatic brain injury: a longitudinal 123I-CLINDE SPECT study." *Eur J Neurol*. doi:10.1111/ene.13971.
- Tohidpour, A. et al. (2017). "Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. doi:10.3389/fcimb.2017.00276.
- Xiong, Y. et al. (2018). "Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities." *Chinese Journal of Traumatology*. doi:10.1016/j.cjtee.2018.02.003.

2. TNF- α som central drivkraft for neuroinflammation

- DiSabato, D. et al. (2016). "Neuroinflammation: The Devil is in the Details." *Journal of Neurochemistry*. doi:10.1111/jnc.13607.
- Ramesh, G. et al. (2013). "Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain." *Mediators of Inflammation*. doi:10.1155/2013/480739.
- Zhu, H. et al. (2019). "Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage." *Prog. Neurobiol.* doi:10.1016/j.pneurobio.2019.03.003.

3. Perispinal Etanercept (Tobinick m.fl.)

- Tobinick, E. et al. (2012). "Rapid clinical improvement in genetic prion disease following perispinal etanercept." *CNS Drugs*. (Samt det store observationsstudie fra 2011).
- Tobinick, E. et al. (2014). "Immediate neurological recovery following perispinal etanercept years after brain injury." *Clin Drug Investig.* doi:10.1007/s40261-014-0186-0.
- Tobinick, E. (2018). "Perispinal etanercept advances as a neurotherapeutic." *Expert Review of Neurotherapeutics*. doi:10.1080/14737175.2018.1451326.
- Ralph, S.J. et al. (2020). "Phase I/II parallel double-blind randomized controlled clinical trial of perispinal etanercept for chronic stroke." *Expert Opinion on Investigational Drugs*. doi:10.1080/13543784.2020.1703951.

4. Patofysiologisk baggrund og symptomer

- Mayer, C.L. et al. (2013). "Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches." *Headache*. doi:10.1111/head.12173.
- Garden, G.A. (2013). "Epigenetics and the modulation of neuroinflammation." *Neurotherapeutics*. doi:10.1007/s13311-013-0207-4.