

Molekularne mechanizmy bakteryjnego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego

Molecular mechanisms of bacterial infection of central nervous system

Marta Rzaska, Seweryn Niewiadomski, Zbigniew Karwacki

Zakład Neuroanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Abstract

Central nervous system (CNS) infections may involve the meninges, brain and/or spinal cord. The most common etiologic agents are *Streptococcus pneumoniae*, group B *Streptococci*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Listeria monocytogenes*. CNS is characterized by specific structure and function. Despite a unique system of brain barriers and autonomous immune system, CNS is very susceptible to microorganisms which may invade directly, via the blood, or less frequently by reverse axonal transport. The complex process of bacteria and activated polymorphonuclear leukocyte transfer to the subarachnoid space, which is devoid of natural immune defence mechanisms, initiates an inflammatory response that subsequently spreads to the brain tissue. Consequences of these changes include damage to the blood-brain barrier, development of vasogenic cerebral oedema, and intracranial pressure-volume disturbances leading to impaired CNS perfusion.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2017, tom 49, nr 5, 398–403

Key words: neuroinfection; astrocyte; microglia; blood–brain barrier; brain, oedema

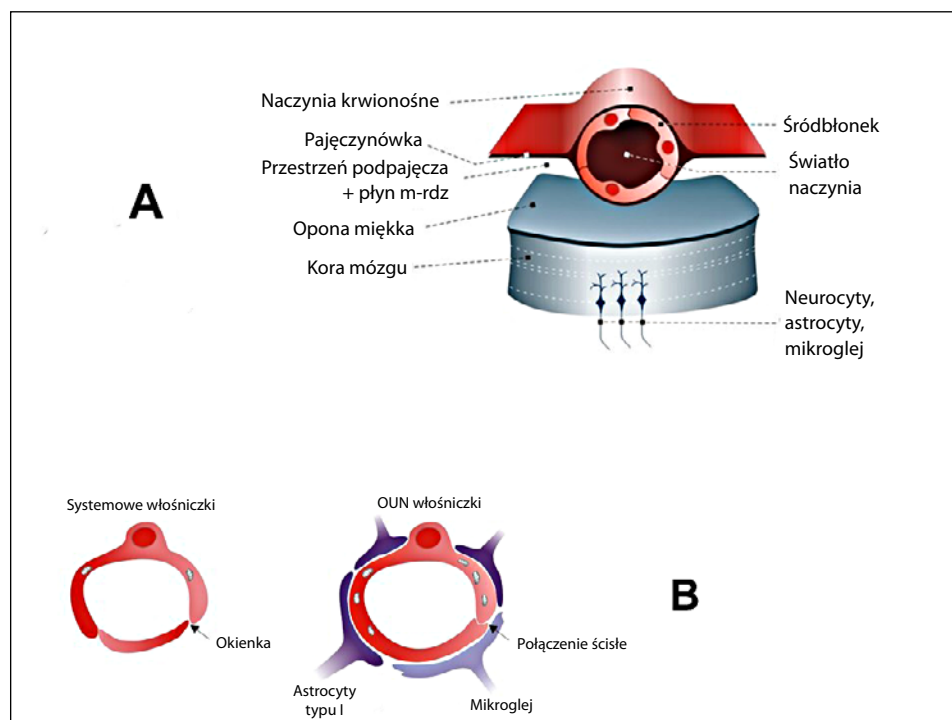
Słowa kluczowe: neuroinfekcje; astrocyt; mikroglej; bariera krew–mózg; mózg, obrzęk

Klasyfikacja zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uwzględniająca lokalizację procesu wyróżnia zapalenie opon, mózgu i rdzenia kręgowego. Zakażenia mogą obejmować jeden lub kilka elementów [1]. Pod względem nagłości wystąpienia i ciężkości przebiegu najgroźniejszą postacią zakażeń OUN jest bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [2]. Częstość występowania wynosi 3–5 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców na rok, a śmiertelność sięga 26% [3]. Najczęściej występującymi czynnikami etiopatologicznymi są *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowce z grupy B, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oraz *Listeria monocytogenes* [4].

Ośrodkowy układ nerwowy jest narządem szczególnym pod względem struktury i funkcji. Pomimo unikalnego systemu barier mózgowych oraz autonomicznego układu

immunologicznego OUN jest bardzo wrażliwy na drobnoustroje, które mogą wnikać drogą bezpośrednią, za pośrednictwem krwi lub, rzadziej, wstecznym transportem aksonalnym [5]. Najczęściej elementem inicjującym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych są zagnieżdżone w nosogardle, charakteryzujące się dużą ilością powierzchniowych białek adhezyjnych bakterie [6]. Ich inwazyjne zdolności warunkuje obecność na powierzchni komórek nabłonka receptora plgR (*polymeric immunoglobulin receptor*), który jest odpowiedzialny za przekomórkowy transfer przeciwciał [7]. Uważa się, że bakteryjna fosforylocholina (CbpA), łącząc się z plgR, tworzy drogę translokacji bakterii do przestrzeni śródnaczyniowej [8]. Ponadto bakteryjna hialuronidaza, niszcząc hialuronan, dodatkowo uszkadza bariery ochronne [9]. Stwierdzono, że wewnątrznaczyniowe prze-

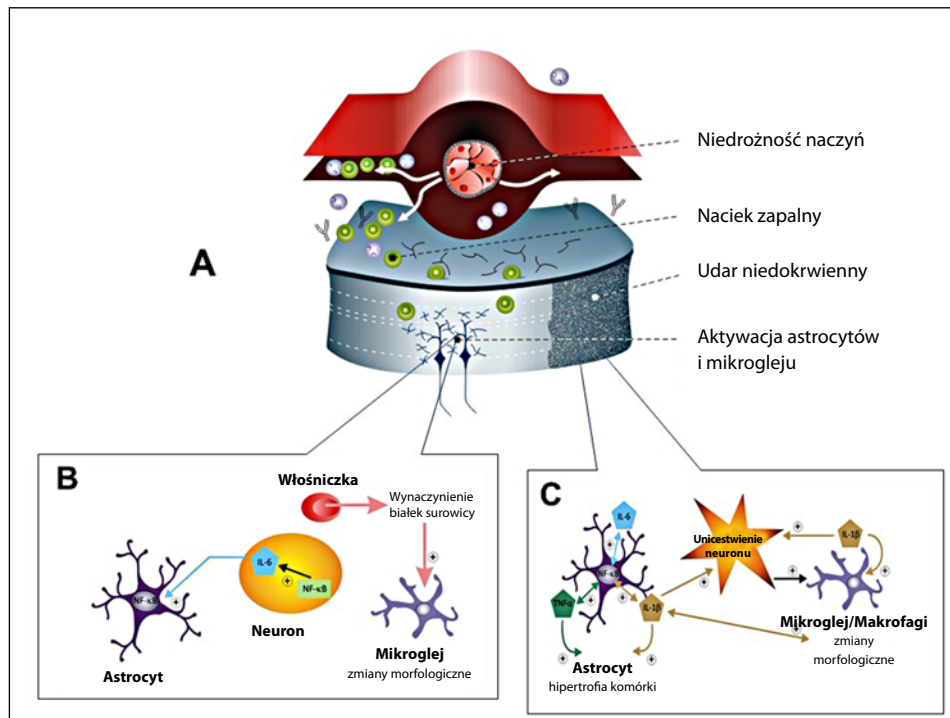
Należy cytować anglojęzyczną wersję: Rzaska M, Niewiadomski S, Karwacki Z. Molecular mechanisms of bacterial infections of the central nervous system. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017, vol. 49, no 5, 387–392. doi: 10.5603/AIT.2017.0080



Rycina 1. A — morfologia przestrzeni podpajęczynówkowej. Relacje między naczyniami i tkanką mózgową; **B** — porównanie struktury mikrokrążenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z mikrokrążeniem obwodowym

życie patogenów jest uwarunkowane chroniącymi przed sfagocytowaniem, zlokalizowanymi w błonie komórkowej polisacharydami [9]. Ponieważ przestrzeń wewnątrznaczyniowa jest oddzielona od OUN przez bariery: krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*) i krew–płyn mózgowo-rdzeniowy (BBCSF, *blood–brain cerebrospinal fluid*), nasilona bakteremia nie stanowi jedyne go warunku rozwoju zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [10]. Morfologicznym i czynnościowym substratem BBB jest połączenie ścisłe (*tight junction*), utworzone przez wzajemnie zachodzące na siebie blaszki błony podstawnej komórek śródbłonka mikrokrążenia OUN (ryc. 1) [11]. Jego duży opór elektryczny, uniemożliwiający przepływ okołonaczyniowy, mała aktywność pinocytarna oraz selektywny w pełni kontrolowany system transportu przez BBB eliminują możliwość transferu białek, jonów drobnoustrojów do OUN [12–16]. Bezpośredni kontakt płynu mózgowo-rdzeniowego z krwią stanowi BBCSF zlokalizowana w splocie pajęczynówki i z relatywnie dużą powierzchnią naczyniową [17, 18]. Dla większości patogenów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych miejsce wniknięcia do do przestrzeni podpajęczynówkowej (SAS, *subarachnoid space*) nie jest dokładnie znane. Pośrednie dowody wskazują, że *Haemophilus influenzae* dostaje się CSF przez splocy pajęczynówki [19], natomiast drożki zapalenia płuc przechodzą przez naczynia oponowe [20]. Według najnowszych badań transfer bakterii z krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej zachodzi w śródbłonku i jego ultrastrukturach [10]. Ziden-

tyfikowano trzy mechanizmy przejścia patogenu przez BBB. Pierwszy jest możliwy dzięki przerwaniu ciągłości połączenia ścisłego i/lub komórki endotelialnej. W drugim i trzecim zwraca się uwagę na transport przez BBB za pomocą leukocyta, z nim lub w jego wnętrzu, oraz aktywną transcytozę [10]. Najczęściej obserwuje się pierwszy mechanizm. Inwazja patogenów i ich transmigracja prowokuje aktywację receptora znajdującego się na komórkach śródbłonka płytkowego czynnika aktywującego (PAF, *platelet activating factor*), który łączy się z fosforylocholiną zawartą w ścianie bakterii [21]. Utworzona z komórki endotelialnej, receptora PAF oraz bakterii wakuola umożliwia translokację patogenu do SAS [22]. Znajdujące się w CSF patogeny, z powodu braku naturalnych elementów obronnych, takich jak: leukocyty wielojądrowe (PMNL, *polymorphonuclear leucocytes*), układ dopełniacza oraz immunoglobuliny, ulegają proliferacji [23–25]. Zaktywowane obecnością bakterii PMNL w drodze wieloetapowego procesu migrują z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do podpajęczynówkowej. Dochodzi do sekwencyjnego pobudzenia receptorów i ligandów adhezyjnych komórek śródbłonka naczyń i PMNL obejmujących: połączenie, aktywację, trwałą adhezję oraz migrację [26]. Proces transferu zapoczątkowują P-, E- i L-selektyny. Następnie pobudzony PMNL za pomocą uwolnionej integryny Mac1 (makrofagowy antygen 1), wiążąc się z wewnątrzkomórkową cząsteczką adhezyjną 1 (ICAM1, *intercellular adhesion molecule 1*) komórki śródbłonka naczyń, tworzy trwałą adhezję, co indukuje



Rycina 2. A — zaktywowane obecnością bakterii PMNL prowadzą do niedrożności naczyń i zmian niedokrwiennych w korze mózgowej. Translokowane PMNL i bakterie do SAS tworzą nacieki zapalne; **B** — zmiany niedokrwienne aktywują NFκB w neuronie, a następnie astro- i mikroglej; **C** — komórki astro- i mikrogleju zmieniają morfologię i stan czynnościowy, syntetyzując i uwalniając TNF-α, IL-1β, IL-6; objaśnienia skrótów w tekście

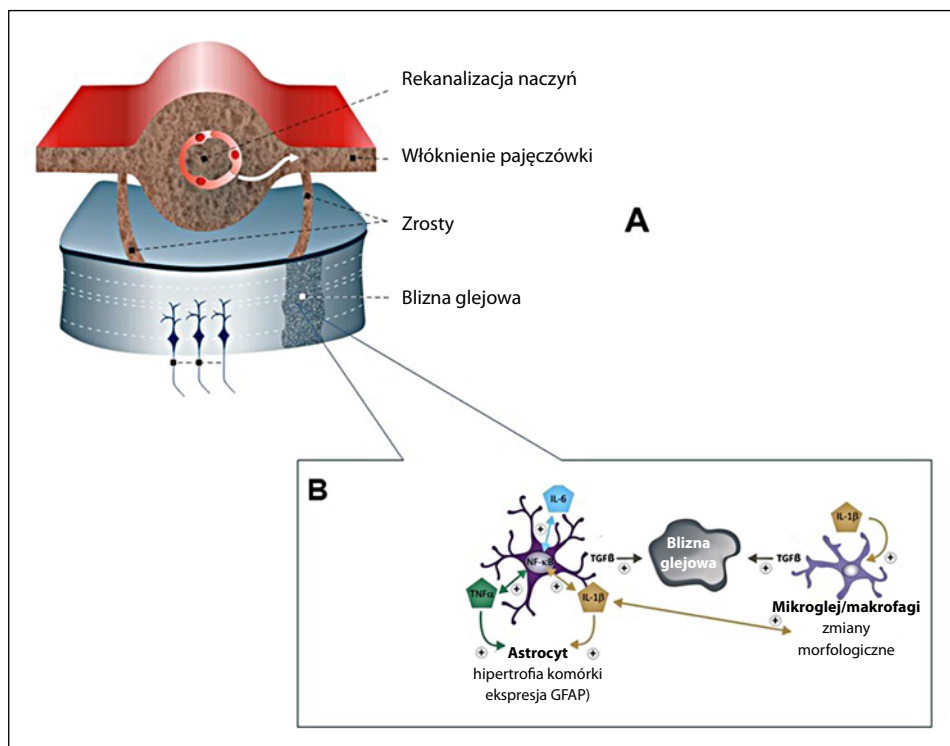
kierowany gradientem chemotaktycznym transfer PMNL do SAS [27, 28]. Pod wpływem uwolnionych ze ściany bakterii peptydoglikanu i kwasu lipoteichowego zachodzi aktywacja receptorów: błonowego CD14 (mCD14) i TLR2 (*Toll-like receptor 2*) w pochodzących z krwi obwodowej PMNL, która z kolei stymuluje translokację z cytoplazmy do jądra komórkowego czynnika jądrowego κB (NF-κB) [29], który jest głównym aktywatorem transkrypcji genowej odpowiedzialnej za produkcję i uwalnianie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak: czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*), interleukina 1beta (IL-1β, *interleukin 1beta*) oraz interleukina 6 (IL-6) [30]. Należy podkreślić, że IL-1β i TNF-α odgrywają kluczową rolę w stymulacji ekspresji adhezyjnych molekuł warunkujących transfer PMNL z naczyń krwionośnych do SAS [31]. Zachodzące wewnątrz-naczyniowo zmiany morfologiczne i czynnościowe PMNL prowadzą do proliferacji śródbłonna, a translokowane do SAS bakterie i PMNL oraz uwolnione białka tworzą nacieki zapalne [5]. Efektem tych zmian jest niedrożność naczyń oraz morfologiczne wykładniki odczynu zapalnego SAS, które osiągają swój szczyt w 48. godzinie (ryc. 2A). W ciągu kolejnych kilku dni, pod warunkiem zatrzymania procesów destrukcyjnych, dochodzi do rewaskularyzacji naczyń, włóknienia pajęczynówki i tworzenia się jej zrostów [5] (ryc. 3A). Wywołane niedrożnością naczyń upośledzenie perfuzji tkanki mózgowej prowadzi do zaburzeń homeostazy układu

odpornościowego OUN, którego zasadniczym elementem są komórki mikrogleju i astrocyty.

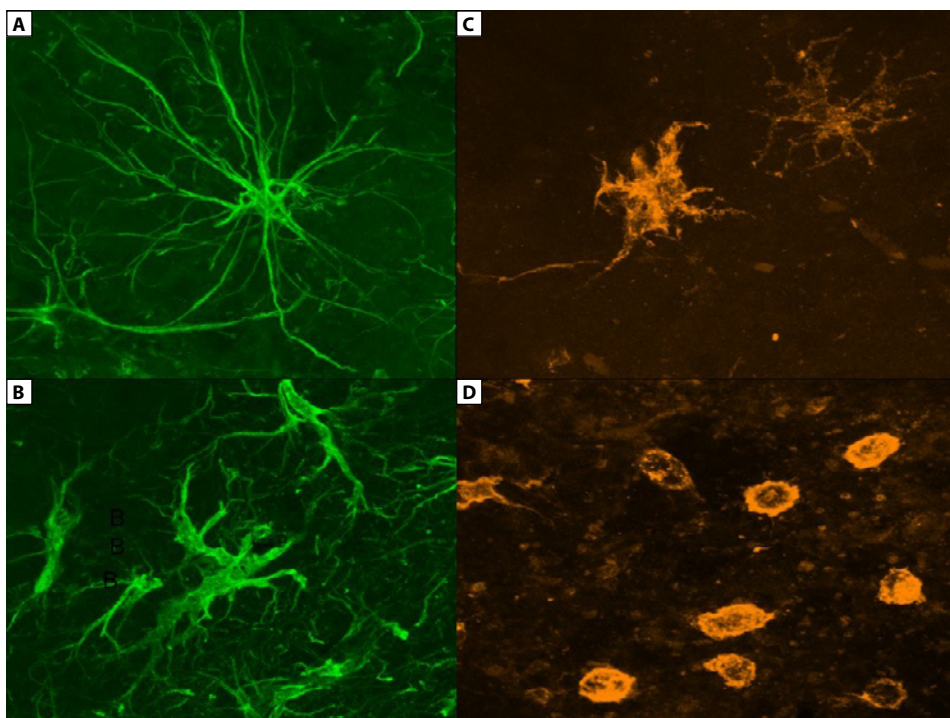
Aktywacja astro- i mikrogleju to czuły wskaźnik zmian zachodzących w OUN. Czynniki mającymi wpływ na ich aktywację mogą być zaburzenia wodno-elektrolitowe, powstałe w wyniku niedokrwienia, ekspozycja na składniki surowicy krwi, uszkodzenie BBB, zahamowanie wytwarzania niektórych białek oraz zmieniona aktywność transkrypcyjna neuronów [32]. W wyniku uszkodzenia neuronu w ciągu kilku godzin zachodzą w komórce astrocyta translokacja i aktywacja NF-κB, w wyniku czego poprzez transkrypcję genową dochodzi do produkcji i uwalniania mediatorów reakcji zapalnej, takich jak: TNF-α (ryc. 2B), IL-1β oraz IL-6 [33] (ryc. 2C).

W drodze analogicznego mechanizmu, mikroglej zmienia swoją morfologię i metabolizm. Komórki stają się większe, wypustki ulegają cofnięciu, następuje aktywacja szlaku enzymatycznego prowadzącego do syntezy TNF-α, IL-1β, IL-6 oraz tlenu azotu [34] (ryc. 4C, D).

W ciągu kilku dni od zadziałania uszkodzenia dochodzi do uszkodzenia neuronów, przerwania ciągłości BBB oraz infiltracji PMNL (ryc. 2B). Astrocyty osiągają formę w pełni aktywowaną, zdolną do migracji i proliferacji [35] (ryc. 4B). Uruchomienie tych mechanizmów ma na celu przywrócenie integralności strukturalnej tkanki. Następuje zmiana ekspresji genów, prowadząca do syntezy antyoksydacyjnych



Rycina 3. A — faza restauracji SAS z włóknieniem pajęczynówki i tworzenia zrostów i rekanalizacji mikrokrążenia; **B** — w dotkniętej hipoperfuzją korze zachodzi proces tworzenia blizny glejowej; objaśnienia skrótów w tekście



Rycina 4. A — spoczynkowa forma astrocyta; **B** — w pełni zaktywowana komórka astrocyta; **C** — spoczynkowa forma komórki mikrogleju; **D** — aktywna forma mikrogleju, odpowiednik PMNL; objaśnienia skrótów w tekście

białek oraz TNF- α , IL-6 i IL-1 β [35]. W czasie rozwoju patologii rozległe uszkodzenie tkanki, obecność neuronalnych i/lub aksonalnych szczątków oraz następstwa przerwania ciągłości BBB prowadzą do pełnej aktywacji komórek mikrogleju (ryc. 4D). Osiągają one zdolność do migracji, proliferacji i fagocytozy oraz syntezy i uwalniania IL-1 β [36].

Formowanie się tkanki glejowej, zwanej potocznie blizną glejową jest reakcją naprawczą przede wszystkim astro- ale również mikrogleju (ryc. 3B). W tworzeniu blizny glejowej biorą udział przede wszystkim bogate w wimentynę hipertroficzne wypustki pobudzonego astrocyta (ryc. 4B), makrofagi oraz pozakomórkowa macierz [37]. Astrocyty wykazują wysoką zawartość NF- κ B w jądrze komórkowym oraz ekspresję TNF- α , IL-6 i IL-1 β [37, 38]. Ponadto, reaktywne astrocyty znajdujące się w bliźnie glejowej, modulując swoją aktywność, stymulują ekspresję czynnika transformacji wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor beta*) [38, 39], który, pobudzając syntezę włókien kolagenowych (fibrenekty, tenascyny i trombosponidyny) oraz inhibitorów białek proteolitycznych, wzmacnia formującą się bliznę [40] (ryc. 3B). Makrofagi stanowią istotny element tworzącej się blizny glejowej. Pochodzą zarówno z komórek mikrogleju (ryc. 4C), jak i PMNL i charakteryzują się wysoką zawartością IL-1 β i TGF- β , która obniża się w miarę upływu czasu [40]. W wyniku apoptozy dochodzi do stopniowego zmniejszenia liczby komórek mikrogleju w bliźnie [41–43].

Intensywne badania ostatnich lat doprowadziły do odkrycia metaloproteinaz (MMPs, *matrix metalloproteinases*), które stanowią rodzinę ponad 20 tkankowych proteaz [44]. Nieaktywne formy MMPs są produkowane i uwalniane przez zaktywowane komórki astro- i mikrogleju, a także przez komórki endotelialne naczyń mózgowych [44]. Edo-genne tkankowe inhibitory MMPs (TIMPs, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) odpowiadają za utrzymanie stanu równowagi [44]. Pobudzone procesem infekcyjnym PNML, astrocyty i mikroglej, uwalniając TNF- α , IL-6 i IL-1 β , prowadzą do aktywacji MMPs oraz hamowania TIMPs. Aktywne formy MMP-2 i MMP-9 powodują uszkodzenie białek tworzących strukturę „połączeń ścisłych” — morfologicznego i czynnościowego substratu BBB [44]. Konsekwencją patofizjologicznych procesów na poziomie molekularnym jest rozszczelnienie BBB, transferu wody i elementów osmotycznie czynnych z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do śródmiaższowej, czyli naczyńopochodnego obrzęku mózgu [44]. Objętość translokowanej wody determinuje zarówno wielkość uszkodzenia, jak i poziom wewnątrzczaszkowego ciśnienia hydrostatycznego [45]. Bezwzględny przyrost wewnątrzczaszkowej objętości wody, zaburzając stosunki ciśnieniowo-objętościowe, prowadzi do zagrażającego strukturalnym uszkodzeniem, obniżenia mózgowego ciśnienia perfuzyjnego.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródło finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

Piśmiennictwo:

1. He T, Kaplan S, Kamboj M, et al. Laboratory diagnosis of central nervous system infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2016; 18(11): 35–53, doi: [10.1007/s11908-016-0545-6](https://doi.org/10.1007/s11908-016-0545-6), indexed in Pubmed: [27686677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686677/).
2. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q.* 1997; 50(3-4): 170–177, indexed in Pubmed: [9477545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9477545/).
3. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2000; 2(4): 332–336, indexed in Pubmed: [11095874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095874/).
4. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *The Lancet.* 1995; 346(8991-8992): 1675–1680, doi: [10.1016/s0140-6736\(95\)92844-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92844-8).
5. Barker R, Wharton S. Infection in brain damage. In: Fawcett JW, Rosser AE, Dunnett SB. ed. *Brain repair.* Oxford University Press 2001: 55–78.
6. Wizemann TM, Heinrichs JH, Adamou JE, et al. Use of a whole genome approach to identify vaccine molecules affording protection against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun.* 2001; 69(3): 1593–1598, doi: [10.1128/IAI.69.3.1593-1598.2001](https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1593-1598.2001), indexed in Pubmed: [11179332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11179332/).
7. Zhang JR, Mostov KE, Lamm ME, et al. The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells. *Cell.* 2000; 102(6): 827–837, indexed in Pubmed: [11030626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11030626/).
8. Li S, Kelly SJ, Lamani E, et al. Structural basis of hyaluronan degradation by *Streptococcus pneumoniae* hyaluronate lyase. *EMBO J.* 2000; 19(6): 1228–1240, doi: [10.1093/emboj/19.6.1228](https://doi.org/10.1093/emboj/19.6.1228), indexed in Pubmed: [10716923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10716923/).
9. Morona JK, Morona R, Miller DC, et al. Tyrosine phosphorylation of CpsD negatively regulates capsular polysaccharide biosynthesis in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol.* 2000; 35(6): 1431–1442, indexed in Pubmed: [10760144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10760144/).
10. Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev.* 1996; 18(4): 289–299, indexed in Pubmed: [8703507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8703507/).
11. Risau W, Esser S, Engelhardt B. Differentiation of blood-brain barrier endothelial cells. *Pathol Biol (Paris).* 1998; 46(3): 171–175, indexed in Pubmed: [9769912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9769912/).
12. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annual Review of Neuroscience.* 1999; 22(1): 11–28, doi: [10.1146/annurev.neuro.22.1.11](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.11).
13. Li JY, Boado RJ, Pardridge WM. Blood-brain barrier genomics. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21(1): 61–68, doi: [10.1097/00004647-200101000-00008](https://doi.org/10.1097/00004647-200101000-00008), indexed in Pubmed: [11149669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149669/).
14. Pardridge WM. Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol.* 1999; 5(6): 556–569, doi: [10.3109/135502899021285](https://doi.org/10.3109/135502899021285), indexed in Pubmed: [10602397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602397/).
15. Kniessel U, Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(1): 57–76, indexed in Pubmed: [10690502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10690502/).
16. Gloor SM, Wachtel M, Bolliger MF, et al. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 36(2-3): 258–264, indexed in Pubmed: [11690623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11690623/).
17. Del Bigio MR. The ependyma: a protective barrier between brain and cerebrospinal fluid. *Glia.* 1995; 14(1): 1–13, doi: [10.1002/glia.440140102](https://doi.org/10.1002/glia.440140102), indexed in Pubmed: [7615341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7615341/).
18. Strazielle N, Gherzi-Egea JF. Choroid plexus in the central nervous system: biology and physiopathology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59(7): 561–574, indexed in Pubmed: [10901227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10901227/).
19. Smith AL. Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6(8): 783–786, indexed in Pubmed: [3313241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3313241/).
20. Zwijnenburg PJ, van De, Florquin S, et al. Experimental pneumococcal meningitis in mice model of intranasal infection. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1143–1146.
21. Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, et al. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor. *Nature.* 1995; 377(6548): 435–438, doi: [10.1038/377435a0](https://doi.org/10.1038/377435a0), indexed in Pubmed: [7566121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566121/).
22. Ring A, Weiser JN, Tuomanen EI. Pneumococcal trafficking across the blood-brain barrier. Molecular analysis of a novel bidirectional pathway. *J Clin Invest.* 1998; 102(2): 347–360, doi: [10.1172/JCI2406](https://doi.org/10.1172/JCI2406), indexed in Pubmed: [9664076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9664076/).

23. Simberkoff MS, Moldover NH, Rahal J. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med.* 1980; 95(3): 362–372, indexed in Pubmed: [6986445](#).
24. Stahel PF, Nadal D, Pfister HW, et al. Complement C3 and factor B cerebrospinal fluid concentrations in bacterial and aseptic meningitis. *Lancet.* 1997; 349(9069): 1886–1887, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)63877-9](#), indexed in Pubmed: [9217766](#).
25. Smith H, Bannister B, O'Shea MJ. Cerebrospinal fluid immunoglobins in meningitis. *Lancet.* 1977; 2: 591–593.
26. Kubes P, Ward PA. Leukocyte recruitment and the acute inflammatory response. *Brain Pathol.* 2000; 10(1): 127–135, indexed in Pubmed: [10668902](#).
27. Tang T, Frenette PS, Hynes RO, et al. Cytokine-induced meningitis is dramatically attenuated in mice deficient in endothelial selectins. *J Clin Invest.* 1996; 97(11): 2485–2490, doi: [10.1172/JCI118695](#), indexed in Pubmed: [8647940](#).
28. Weber JR, Angstwurm K, Bürger W, et al. Anti ICAM-1 (CD 54) monoclonal antibody reduces inflammatory changes in experimental bacterial meningitis. *J Neuroimmunol.* 1995; 63(1): 63–68, indexed in Pubmed: [8557826](#).
29. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Advances in Immunology.* 2001; 1–56, doi: [10.1016/s0065-2776\(01\)78001-7](#).
30. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, et al. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis.* 2002; 186 Suppl 2: S225–S233, doi: [10.1086/344939](#), indexed in Pubmed: [12424702](#).
31. Koedel U, Scheld M, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *The Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 721–736.
32. Minghetti L, Levi G. Microglia as effector cells in brain damage and repair: focus on prostanoids and nitric oxide. *Prog Neurobiol.* 1998; 54(1): 99–125, indexed in Pubmed: [9460796](#).
33. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 1996; 19(8): 312–318, indexed in Pubmed: [8843599](#).
34. Morioka T, Kalehua AN, Streit WJ. Progressive expression of immunomolecules on microglial cells in rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia. *Acta Neuropathol.* 1992; 83(2): 149–157, indexed in Pubmed: [1557947](#).
35. Norenberg MD. Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994; 53(3): 213–220, indexed in Pubmed: [8176405](#).
36. Acarin L, González B, Castellano B. Neuronal, astroglial and microglial cytokine expression after an excitotoxic lesion in the immature rat brain. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(10): 3505–3520, indexed in Pubmed: [11029620](#).
37. Cechetto DF. Role of nuclear factor kappa B in neuropathological mechanisms. In: Castellano-Lopez BF, Nieto-Sampedro M. ed. *Glial cell function.* Elsevier, Amsterdam, London, New York, Oxford, Paris, Shannon, Tokyo 2001: 392–404.
38. Sawada M, Kondo N, Suzumura A, et al. Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture. *Brain Res.* 1989; 491(2): 394–397, indexed in Pubmed: [2765895](#).
39. Jones LL, Kreutzberg GW, Raivich G. Transforming growth factor beta's 1, 2 and 3 inhibit proliferation of ramified microglia on an astrocyte monolayer. *Brain Res.* 1998; 795(1-2): 301–306, indexed in Pubmed: [9622658](#).
40. Chen YG, Massagué J, Massagué J, et al. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol.* 1990; 6(6): 597–641, doi: [10.1146/annurev.cb.06.110190.003121](#), indexed in Pubmed: [2177343](#).
41. Häcker G. The morphology of apoptosis. *Cell and Tissue Research.* 2000; 301(1): 5–17, doi: [10.1007/s004410000193](#).
42. Fawcett J, Rosser A, Dunnett S. Death and survival in the nervous system. *Brain Damage, Brain Repair.* 2002; 3–14, doi: [10.1093/acprof:oso/9780198523376.003.0001](#).
43. Xiao F. Bench to bedside: brain edema and cerebral resuscitation: the present and future. *Acad Emerg Med.* 2002; 9(9): 933–946, indexed in Pubmed: [12208684](#).
44. Graham DI, McIntosh TK, Maxwell WL, et al. Recent advances in neurotrauma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59(8): 641–651, indexed in Pubmed: [10952055](#).
45. Nordström CH. Physiological and biochemical principles underlying volume-targeted therapy—the „Lund concept“. *Neurocrit Care.* 2005; 2(1): 83–95, doi: [10.1385/NCC.2:1:083](#), indexed in Pubmed: [16174975](#).

Adres do korespondencji:

Zbigniew Karwacki
Zakład Neuroanestezjologii GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80–217 Gdańsk
e-mail: zkarw@gumed.edu.pl

Otrzymano: 2.12.2017 r.
Zaakceptowano: 22.12.2017 r.