

HAVERÁ REGENERAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL?

TAUPHICK SAADI *

A investigação que deu origem a este artigo surgiu como consequência do entrosamento e colaboração articulados do Instituto de Neurocirurgia e secção de Neurologia do Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da U.R.G.S.

Entrosamento é ditado pelo interesse científico em aliar a vivência no setor clínico cirúrgico, com dados obtidos no estudo do sistema nervoso, no terreno das ciências básicas.

A idéia desta investigação partiu do Serviço de Neurocirurgia, representado por um de seus membros, Dr. Manoel Krimberg e o trabalho está sendo realizado no nosso Instituto com a colaboração técnica do Dr. Paolo Contu.

O estudo original foi motivado pelo aparecimento na literatura médica destes últimos anos de uma monografia sobre o assunto que reuniu a abalorada opinião de 33 líderes de investigação neste terreno, que se reuniram em Maryland (Bethesda) para discutir o estado atual do problema, sob a direção de Louis Flexner, Professor de Anatomia da Universidade da Pensylvania (Philadelphia). A referida monografia, a lém de discutir amplamente o problema, dá uma bibliografia extensa e completa sobre o assunto.

Quando seccionado accidental ou experimentalmente um nervo periférico é de consenso unânime a recuperação anatômica e funcional em prazo mais ou menos dilatado, uma vez realizada uma coaptação perfeita das superfícies de secção (anastomose nervosa). No entanto, a mesma lesão, quando atinge os centros nervosos: exemplo típico é uma secção de medula espinal — embora seja feita uma aproximação cuidadosa das extremidades lesadas, não apresenta os mesmos resultados dos nervos periféricos.

Dizia-se, e diz-se ainda hoje, que resultados tão diversos são devidos ao comportamento diferente dos sistemas nervosos periférico e central, no tocante ao fenômeno da regeneração. É quase um axioma que as lesões dos centros nervosos são definitivas, o que significa, uma vez lesado o neuro-eixo em qualquer altura de sua extensão, estar o paciente condenado, sem esperança de recuperação.

Ao iniciar a discussão do problema registraremos a opinião do prof. Louis Flexner: "O assunto sobre regeneração do sistema nervoso central tem uma longa história de interesse tanto teórico como prático e, em consequência atrai a atenção de neuro-anatomistas, fisiologistas, neurologistas e neuro-cirurgiões. Este interesse tem sido, nestes últimos tempos, estimulado por fatos de observação que vêm mostrando estar o anterior conceito, que negava a regeneração no sistema nervoso central, em contradição com tais fenômenos. Abala-se desta forma, o dogma até hoje admitido que a regeneração do sistema nervoso central é impossível".

Os trabalhos realizados em vertebrados inferiores (peixes e anfíbios) têm mostrado, em maior ou menor grau, que a medula espinal ou o nervo ótico seccionados, regeneram-se com tanto ou mais facilidade quanto mais jovem fôr o animal. Não há dúvida que os vertebrados inferiores, principalmente os anfíbios, possuem maior potencial regenerativo do que qualquer outro dos grupos superiores. Se a regeneração é aceita unânimemente pelos investigadores em vertebrados inferiores, o mesmo não acontece com os superiores, onde até hoje não foi possível demonstrar claramente esta regeneração.

No estudo das diferenças de comportamento entre nervos periféricos e sistema nervoso central, várias hipóteses foram apresentadas, entre elas se destaca a que atribui influências decisivas na regeneração, à bainha de Schwann (neurilema) que a fibra nervosa periférica possui, estando a fibra central impossibilitada de se regenerar por não possuir essa bainha. Além disso, a fibra nervosa central por possuir um esqueleto de neuroglia teria em si um elemento que por excessiva proliferação na zona lesada, seria um fator de perturbação como barreira à passagem do axônio em crescimento. Os estudos experimentais mostram que ao nível da área de secção nervosa se forma um tecido cicatricial conjuntivo glial que barra a passagem da fibra em crescimento, do segmento da fibra em crescimento. Esta área cicatricial é considerada, por alguns autores, de natureza conjuntiva, outros conceituam-na como de natureza neuróglia, sendo aceito por outros sua natureza mixta.

Nesta situação encontra-se atualmente o problema e a partir daí iniciamos as nossas pesquisas.

Realizamos, como começo de trabalho, enxertos cruzados em cães de fragmentos de medula espinal e observamos as conseqüências clínicas. Após determinados períodos, sacrificamos os animais e verificamos os aspectos anatômo-patológicos. Esta primeira experiência nos chamou atenção para um fato marcante, como diversidade no comportamento das anastomoses em nervos e no neuroeixo. Enquanto nos nervos a linha de sutura é em geral (quando bem feita) imperceptível, na medula observamos um anel de retração, estrangulando o órgão nos pontos de contato entre o enxerto e os segmentos medulares. Em trabalhos mais recentes verificamos que o primitivo conceito de barreira glial estava cedendo lugar ao de barreira conjuntiva. Não resta dúvida, que até hoje, ninguém pôde demonstrar a existência inequívoca de uma barreira glial.

Julgamos que a hipótese mais adequada ao caso em foco poderá ser deduzida de uma quase lei em morfologia que considera como de natureza conjuntiva as formações esqueléticas de todos os órgãos, inclusive o sistema nervoso central.

Segundo este conceito o verdadeiro tecido de sustentação do sistema nervoso seria conjuntivo e não glial.

Para nós a grande diferença de comportamento no que se refere ao fenômeno da regeneração, entre a porção periférica e central do sistema nervoso, está na sua constituição conjuntiva. Enquanto os nervos possuem como esqueleto um tecido fibroso mais adulto e diferenciado e pobre em elementos vasculares, reagindo lentamente no processo cicatricial, dando tempo para o axônio fazer a travessia da zona cicatricial, as estruturas do sistema nervoso central ricamente vascularizadas são suportadas e circundadas por mesenquima jovem e mais indiferenciado que reage intensa e precocemente no processo de reparação organizando rapidamente uma barreira ao axônio em crescimento.

A partir deste conceito morfo-funcional organizamos o plano de trabalho, o qual logicamente deveria procurar um meio de retardar ou impedir a formação desse muro conjuntivo.

De alguns anos para cá alguns investigadores vêm agindo isoladamente sobre a proliferação do conjuntivo com cortisona e outras substâncias. Tentaremos nós uma ação em várias frentes num ataque total, associando substâncias como a cortisona que age sobre a proliferação conjuntiva, a quimio alta tripsina lisando a fibra conjuntiva e a hialuronidase (fator de difusão) sobre a substância fundamental, facilitando a penetração das anteriores. Além disso procuraremos excitar o trofismo do neurônio com ácidos nucleicos.

Será tentado dessa maneira vencer o obstáculo conjuntivo que se opõe à regeneração, da qual não nos é lícito duvidar, pois os primeiros resultados permitem grandes esperanças.

Is there regeneration in the Central Nervous System?

by Tauphick Saadi
Director of Anatomical Institute.
Faculdade de Medicina de Porto Alegre

The subject of this paper is the result of a coordinated activity of the Instituto de Neurocirurgia and the Neuro-

logy Department of the Instituto de Anatomia. This association was created because of the obvious advantages of using together the surgical experience and the basic knowledge of anatomy of the Nervous System, as accepted by the Anatomist.

The original idea of this study came from Dr. Manuel Krimberg (of the Instituto de Neurocirurgia) and the works are being developed by him and Dr. Paolo Contu with our collaboration.

A monography recently published on the subject is an up-to-date revision of the published investigations in the field, under the heading of Dr. Louis Flexner. In this publication mention is made to the fact that peripheral nervous system, if damaged, can be functionally restored, while any lesion of the Central Nervous System cannot be repaired from the functional point of view. Mention is made to the fact that in inferior mammals entire segments of the Central Nervous System can be completely regenerated and that this capacity of regeneration is greater when the animal is younger.

This fact is in disagreement with the current opinion that no regeneration occurs in the Central Nervous System. To the date no single work has demonstrated that regeneration can occur in the Central Nervous System of higher mammals. Many ideas have been brought trying to explain this fact. The absence of Schwann's sheath, the excessive proliferation of a glial structures at the site of the lesion or the connective scar there formed, have been admitted by some authors as capable of obstruct the regeneration of the noble tissues involved.

With these knowledges backing our studies, we have started our experiments. We have executed crossed transplants of living spinal cords and peripheral nerves and we have followed the anatomical and clinical consequences. After varied periods of time, we have killed the animals and carried pathologic studies in the damaged areas.

A marked difference is observed when the anastomosis is made on a peripheral nerve or in a segment (spinal cord) of the Central Nervous System. On the nerves, if the anastomosis is correct,

the suture line is almost imperceptible. On the spinal cord, we have always observed a constriction ring at the site of the anastomosis of the transplant with the medulla of the host. Our recent observations have demonstrated that unequivocal evidence of a glial barrier is lacking and further evidence is brought to the hypothesis that the connective tissue scar is the limiting structure that interferes with the regeneration of the nervous fibers.

As the nerve has a more adult type of connective support, with poor vascularization, as opposed to the practical absence of such a differentiated structure in the Central Nervous System, this could explain the distinct behaviour each one bears when faced to a traumatic lesion. The very young kind of connective tissue present in the Central Nervous System is able to present a very strong proliferative reaction, when properly stimulated. In the nerve a delayed and weak proliferation can permit the passage of a regenerating fiber, while the early and active proliferation occurring at the Central Nervous System blocks the pathway of the regenerating fibers, making it impossible to the nervous fibers to establish a bridge between the two living ends of the damaged nervous tissue.

Thus we will try to overcome the connective barrier by the use of a multiple-sided attack, using in the experimental animal a combination of drugs that act upon the mesenchymal tissues, interfering in some way with the proliferation of the fibroblast and or with the deposit of ground substance. On that line of experiment we will administer cortisone as an inhibitor of the fibroplastic proliferation, hyaluronidase as a diffusing agent and alpha-trypsin as a lytic agent to the connective fibers. Furthermore we will administer nucleic acids to stimulate the trophism of the neurone cells. With this association we hope to interfere with the connective scar formation to a degree that it would no more interfere with re-establishment of continuity of the nervous tissue, as it occurs at the peripheral nerves.

It seems we are working in a sound hypothesis.