

Gondolatok a kéz idegsérüléseinek végeredményét befolyásoló tényezőkről

DR. BÍRÓ VILMOS

Érkezett: 2014. december 17.

DOI: 10.21755/MTO.2015.058.0001.008

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző dolgozatában a perifériás idegsérülések utáni kedvezőtlen gyógyeredmények okait vizsgálva irodalmi értékelést közöl az eddig elért és az eredmények javítását célzó – jobbára kísérletes – kutatási eredményekről. Az ismertetett eljárások (neurotrophikus faktorok adása, mesenchymalis őssejtek felhasználása, génterápia, illetve idegvezető csövek, továbbá elektromos ingerlés felhasználása stb.) azonban általában csak kísérletes körülmények között bizonyultak többé-kevésbé sikeresnek; javarészüik klinikai felhasználásra nem került. A szerző széleskörű irodalmi tájékozódás után munkájában ismerteti az idegsérülések gyógyulásának újabb kísérletes kutatási eredményeit: a morfológiai vizsgálatok alapján végzett, nagyszámú, neurogen faktornak az ideg regenerációra kifejtett hatását, illetve az egyéb eljárásokat, amelyeket az idegsérülések kezelésében eddig alkalmaztak. Végül megállapítja, hogy e kezelési eljárások többségének szélesebb körű klinikai felhasználására még bizonyára várunk kell. Addig a jelenlegi, jól bevált műtétek magas színvonalon történő kivitelezése szükséges.

Kulcsszavak: *Ideg regeneráció; Kézsebészet; Perifériás idegsérülések; Rekonstruktív sebészet;*

V. Bíró: Thoughts on the factors that influence the outcome of hand nerve injuries

In his work the author gives an evaluation of the literature examining the reasons of the disadvantageous therapeutic results in peripheral nerve injuries. The reviewed therapeutic methods (neurotrophic factors, stem cells, gene therapy, nerve guidance tubes, electrical stimulation, etc.) were successful only in experimental conditions and the majority of them were not used in the clinical practice. After extensive literary orienteering the author describes the novel experimental results of the healing of nerve injuries: on the basis of morphological studies, the effects of the numerous new neurogenic factors to the nerve regeneration, or the other methods applied in the treatment of nerve injuries. Finally he states that the majority of these therapeutic processes must be waited for in the clinical practice. Up to that time the present, well-tried operations should be performed in high quality.

Key words: *Hand – Surgery; Hand injuries – Surgery; Nerve regeneration; Neurosurgical procedures – Methods/Trends; Peripheral nerve injuries – Surgery; Reconstructive surgical procedures – Methods/Trends;*

A kéz idegsérüléseinek helyreállító beavatkozásait még ma – a XXI. század elején is – gyakran kísérik, kisebb-nagyobb fokban kedvezőtlen gyógyeredmények. Kétségtelen tény, hogy a műtéti technikában és az utókezelésben az elmúlt három évtizedben jelentős előrelépések történtek: a kifinomult szövetkezelési eljárások (atraumatikus technika) továbbfejlesztése, a mikrosebészeti műszerkészlet, továbbá a speciális varróanyagok, az operációs mikroszkóp egyre kiterjedtebb alkalmazása, és az e területre szakosodott kézsebészek rendelkezésre állása jelentősen javította a végeredményeket. Akkor még nem beszélünk a rehabilitációs szakemberek (aktív-paszív gyógytorna, elektromos kezelések) egyre fejlődő és nélkülözhetetlen munkájáról. Mindezek együttesen jelentősen és fokozatosan javították az eredményeket, azonban még mindig jelentős számban akadnak kevésbé sikeres, vagy sikertelen esetek az idegsérülések helyreállító műtétei után. Ezek a tények az e területen dolgozó kutatókat arra ösztönözték, hogy újabb és több sikerrel kecsegtető eljárásokat dolgozzanak ki a sérülések helyreállítására.

E sérülések kezelésében történt fejlődésről és az újabb gyógyító eljárásokról nemrég publikált közleményeinkben részletesen beszámoltunk és idéztük a tárgykörben megjelent, fontosabb külföldi és hazai munkákat (1-3). Ezért ezek felsorolását e helyütt nem kívánjuk megismételni. Külön meg kell azonban említenünk *Renner* és *Sántha* hézagpótló, kitűnő monográfiját (20), illetve *Renner* és munkatársainak legújabbban megjelent publikációját (21), amelyekben a kéz idegsérüléseinek legkorszerűbb kezeléséről olvashatunk. Jelen munkánkban néhány gondolatot szeretnénk a Tisztelt Olvasóval megosztani – a hazai irodalomban még kevésbé tárgyalt témakörrel – az idegsérülések utáni, gyakran kedvezőtlenül végződött kezelési eredményekről és a javításokra tett újabb erőfeszítésekről, a világirodalmi adatok tükrében. Dolgozatunk összeállításában elsősorban *Carlstedt* munkáját (6) használtuk fel, de idéztünk munkánk Irodalomjegyzékében feltüntetett számos szerzőt is.

Paulus Aegineta (*629-†690) az *Epitomae medici libri septem* című könyvében háborús sebészként szerzett tapasztalatait írta le. Beszámolt arról, hogyan közelítette a szétvált sérült idegcsonkokat a seb zárásával. *Carlstedt*

szerint ez az első ismert sebészi beavatkozás leírása a perifériás idegek sérüléseinek helyreállítására (6). *Aegineta* leírása annak a lényege, amit ma is alkalmazunk, azonban ma már teljesen más szemszögből, magabiztossággal és alaptudományos ismeretekkel rendelkezve: tudjuk, hogyan és mikor történik az ideg de- és regenerációja, mikor és milyen formában adunk gyógyszereket, figyelembe vesszük az antiszenszis követelményeit, végül finom mikrosebészeti műszereket és nagyítót vagy operációs mikroszkópot használunk az idegsérülések helyreállítása során.

Az idegsérülés olyan gyógyulási folyamatot indít meg, amely az axonok degenerációját és a sérüléstől distalisán elhelyezkedő myelin hüvely újraépülését, illetve regenerációját eredményezi. Az axonok és a myelin hüvely elhalt szöveteit a Schwann sejtek és a véráram által közvetített makrofágok távolítják el (9). Az axonális degeneráció és a myelin lebomlás eredményeként a Schwann sejtek multiplikálódnak. Ezután elindul a neurotrophikus faktorok és receptoraik, valamint az adhéziós molekulák kiáramlása a sérülés helyére (10). Több mint ezer (!) gén felül- vagy alulszabályozó hatását mutatták ki a sérült neuronokban (22). E neuronok képesek elindítani és fenntartani azokat a génprogramokat, amelyek elősegítik a regeneráció ideje alatt az axonok átnövését a sérülés helyén. Ezek a folyamatok a növekedési proteineknek, a korai gén formációknak és a transzkripció faktoroknak a szabályozását jelentik, amelyek – jelen tudásunk szerint – elősegítik a sérült idegsejt növekedési potenciálját (23).

Néhány esetben a sérülés súlyossága az idegsejtek elhalásához vezethet. A sérülésre adott válasz változik a különböző idegsejteknel, függ a sérülés helyétől, továbbá az egyén életkorától. A neuron sejt-testéhez közeli ideg laesio jóval gyakrabban vezet az idegsejt elpusztulásához, mint amikor distalisabban jön létre az idegkárosodás (14). Ha a sérülés közel helyezkedik el a dorsalis gyöki ganglionhoz, vagy intramedullaris motoros laesio van jelen, számos idegsejt pusztulása fog jelentősen megnövekedni (9, 13, 28).

Az axonok folytonosság megszakadása metabolikus változásokat gerjeszt az idegimpulzusok átvitelében. A sérült idegsejt számos esetben vissza fog alakulni a növekedés kifejlődő, vagy korai állapotába, a

működőképesség helyett. A sérülés előidézi az intrinsic neuronalis növekedéssel kapcsolatos anyagok felszaporodását, így például a növekedést segítő proteint (GAP-43). Ez a molekula nagy mennyiségben termelődik a növekvő neuronokban (12, 17) és a termelődés visszaféldik a regeneráció során, a kísérleti állatokban (23). Ennek a proteinek a szabályozása függ a sérülésnek a sejt-testhez való távolságától (6).

Az ideg regeneráció folyamán az idegsejtben jelenlévő többféle gén aktiválódik a számos protein rendszeren belül, amelyek szükségesek a proliferációhoz és a differenciációhoz, hogy elérhessék a helyes hierarchikus szerveződést a funkcionáló idegen belül (4). A perifériás idegsérülés során regenerációt elősegítő gének (regeneration associated genes – RAGs) szabadulnak fel; ilyenek például: GAP-43, *alpha 7 integrin* és *c-jun*, amelyek kihatással vannak a neuronok regenerációs kapacitására. Létrejönnek továbbá neuropeptidok: a CGRP (calcitonin gene-related peptide), *galanin* és az *NP-Y*, azonban a gének regulációjának alulszabályozása révén hatásuk neurotransmissióval szövődhethet (7, 19, 26).

A degenerálódó ideg környezetében a kontakt és a kémiai vonzás is támogatja az axonok növekedését. Ezek az események szolubilis neurotrophicus proteinek szekrécióját segítik elő az idegszövetben. A kontakt neurotrophicus vonzás összekapcsolja a molekula kötegeket a sejtmembránnal, vagy az extracelluláris mátrixszal, ahol a kémiai vonzást befolyásolják az oldott állapotban lévő neurotrophicus proteinek is, amelyeket az idegszövetben található sejtek választanak ki (25). A klasszikus neurotrophicus faktorok közül megemlíthetők: *NGF*, *BDNF*, *NT-3*, *NT-4*, *GDNF*, és *CNTF*, amelyek korai, különböző és különféle válaszokat fejtenek ki idegsérülés után. Ezen anyagoknak az időbeli lefolyása egy másik érv annak alátámasztására, hogy az idegsérüléseket minél korábban kell el látnunk. A neuronok különféle receptorokkal rendelkeznek a differenciált neurotrophinok kiválasztására, jelezve, hogy minden egyes idegsejt különbözőképpen tud válaszolni e különféle neurotrophinokra. E faktorok és receptoraik sokat ígérő lehetőségeknek tekinthetők a gyógyító beavatkozások során, mindazonáltal a klinikailag egyértelmű sikeres esetekre még bizonyára várnunk kell (6).

Az adhéziós molekuláknak számos fajtája, mint például az *N-CAM*, *L1* és a *cadherine*k

közvetítik a Schwann sejtek, az axonok és a basalis lemez kölcsönhatásait a regeneráció folyamán. A basalis lemez trophicus támogatása közvetíti az interakciókat a *laminin* és a *fibronectin* között az extracelluláris mátrixban és az integrinek, mint receptorok az axonális sejtfelületen (11). Eltekintve a neurit kifejlődés fokozásától, az *N-CAM* szintén szerepet játszik a szelektív célzásban, a növekvő axonok számára (8). A *semaphorin*ok a chemorepulsiv molekulák egyik fajtáját képviselik, amelyek bőven találhatóak az ép idegben, azonban sérülés után receptoraik az axon felszínén alul szabályozódnak. A reinnerváció során a semaphorin receptorok ismét felül szabályozódnak a regeneráció folyamán és siker mutatkozik a reinnerváció irányába (18).

Ezen, meglehetősen kidolgozott subcelluláris ismeretanyag ellenére az idegsérülések helyreállítása utáni funkcionális eredmények még mindig messze vannak a megkívánttól. Teljes értékű érzés minőség soha nem jön létre, főleg a medianus, vagy az ulnaris ideg rekonstrukciója után. A rossz végeredményeknek számos okát írták le (1, 20).

Az ideg súlyos és kiterjedt sérülése magával hozza a basalis lemez és a Schwann sejtek károsodását és fibroblasticus hegyszövet kialakulását. Az idegsérülés helyén kialakuló hegyszövet képződés súlyos akadályt jelent a helyreállító műtétek után, mivel a proximális idegcsontból kinövő idegrostok hegyszövetbe ágyazódva nem érik el a distalis, identikus axonokat (24). Ily módon az említett hegyszövet útját állja a sikeres ideg regenerációnak. A heg fő celluláris komponensét a fibroblastok alkotják; főképpen ezek töltik ki a sérült idegcsontok közötti hiányt. A növekedést elősegítő molekulák a Schwann sejtekben vannak jelen, ilyenek: az *N-cadherin*, az *L1* és a korábban említett neurotrophinok. Az extracelluláris mátrix molekulái közül pedig a *laminin* és a *fibronectin*. A hegyszövetben található még inhibitor molekulák is: *chondroitin sulphate* (CS), *proteoglycan*ok (PGs) és az axonok növekedését gátló *NG-2* proteoglycan (16, 27).

Késői helyreállításkor az ideggyógyulás rosszabb eredményeket mutat: az axonok regenerálódódása kevés a trophicus tényezők és az alapvető ideg-anyagcsere elváltozások károsodása, továbbá a hosszú időn keresztül fennálló, denervált idegcsontok hatása miatt (9). Mindezekhez hozzáadódik az izmok és az érző

receptorok időtől függő atrophija. Ráadásul az axonokat általában nem lehetséges pontosan egyesíteni a nekik identikus idegrostokkal: és bőséges eltévedt és összekeveredett idegrost található a sérülés helyén; ez az idegvezetés korrekt helyreállítását teszi kérdésessé (5).

Számos arteficiális implantátumot is felhasználáltak eddig az idegsérülések helyreállításában: különböző idegvezetőket, csöveket, elektródákat stb., azonban eddig még egyikük sem vált be egyértelműen a klinikai gyakorlatban (1). Egyik további lehetőség az idegsérülések utáni eredmények javítására a mesenchymalis őssejtekkel, vázszerkezetben kialakított idegszövet és a növekedési faktorok alkalmazása (2).

A kísérletes eredmények tovább javíthatók a génterápiával (15). Az idegsérülések utáni genetikus történések jobb megismerése a génterápia kiterjedtebb használatához vezethet, például a RAGs expresszió fokozódásához. Figyelemre méltó kísérlet az ideggyógyulás javítására a mikrotechnológia, az elektrokinetikus axon-manipuláció alkalmazása és a sejtfüzió alapjainak megismerése az egyes axonok azonnali helyreállításában. Ilyen technikával – elméletileg – lehetőségessé válna kivitelezni a helyreállítást egyedileg, sejt szinten, mintegy „egybe hegeszteni” a két axon véget, mielőtt a distalis axon degeneráció bekövetkezne (6).

Összegzés

Dolgozatunk a perifériás idegsérülések sebészi helyreállítása utáni kedvezőtlen gyógyeredmények okait vizsgálva irodalmi összegezést közöl az eddig elért és az eredmények javítását célzó – jobbára kísérletes – kutatási eredményekről. A közölt eljárások (neurotrophicus faktorok adása, génterápia, illetve idegvezető csövek alkalmazása, elektromos ingerlés stb.) azonban kísérletes körülmények között bizonyultak többé-kevésbé sikeresnek; de mindaddig szélesebb körű klinikai alkalmazásra nem kerültek. Mindezek ellenére a vizsgálati eredmények ismerete a klinikai gyakorlatot folytató kézsebész, ortopéd-traumatológus és plasztikai sebész szakorvosok, de az orvostársadalom más területén dolgozó kollégák számára is fontosnak ítélni lehet meg. A (hazai) kézsebészeti gyakorlatban még bizonyára hosszabb ideig végezzük a legtöbb sikerrel kecsegtető beavatkozást: a specialista által precíz mikrosebészeti technikával végzett

idegvarratot, illetve ideghiány esetén a test azonos idegátültetést. E műtéteknél a varratokat igen finom (9–10/0-s), atraumatikus varróanyaggal, operációs mikroszkóp segítségével végzik a szakemberek. Igen fontos tényezője az ideghelyreállító műtéteknek a diplomás, rehabilitációs szakember vezetése mellett végzett posztoperatív gyógytorna és elektromos terápia (1, 2, 20).

Rövidítések

BDNF = brain derived neurotrophic factor;
cadherin = calcium dependent adhesion (type-1) transmembrane protein;
CGRP = calcitonin gene related peptide;
c-jun = humans enclosed protein;
CNTF = ciliary neurotrophic factor;
CS = chondroitin sulphate;
fibronectin = high molecular weight glycoprotein;
GAP-43 = growth associated protein;
galanin = neuropeptide encoded by the GAL gene;
GDNF = glial cell line-derived neurotrophic factor;
ITGA-7 = alpha 7 integrin;
laminins = major proteins in the basal lamina;
N-CAM = neural cell adhesion molecule;
NGF = nerve growth factor;
NG-2 = neural/glia antigen 2 (proteoglycan);
NPY = neuropeptide Y (36-amino acid neuropeptide);
NT-3 = neurotrophin-3;
NT-4 = neurotrophin-4;
PGs = proteoglycans;
RAGs = regeneration associated gens;
semaphorins = class of secreted and membrane proteins;

IRODALOM

1. Bíró V.: A kezelési elvek fejlődése a kéz idegsérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.*, 2012. 153(45): 1767-1778.
2. Bíró V.: A mesenchymalis őssejtek szerepe a kéz idegsérüléseinek helyreállításában. (Felkért közlemény). *Orvosi Hetilap.* 2013. 154(15): 574-580.
3. Bíró V.: Újabb kezelési irányzatok a kézsebészetben. *Orvosi Hetilap.* 2013. 154 (27): 1049-1054.
4. Bosse F, Hasenpusch-Thiel K., Kury P, Müller H. W.: Gene expression profiling reveals that peripheral nerve regeneration is a consequence of both novel injury-dependant and reactivated developmental processes. *J. Neurochem.* 2006. 96. (5): 1441-1457.
5. Brown M. C., Hopkins W. G.: Role of degenerating axon pathways in regeneration of mouse soleus motor axons. *J. Physiol.* 1981. 318: 365-373.
6. Carlstedt T: An overture to basic science aspect of nerve injuries. *J. Hand Surg. Eur.* 2011. 36-E (9): 726-729. 15.058.0001.00
7. Costigan M., Befort K., Karchewski L., Griffin R. S., D'Urso D., Allchorne A., Sitariski J., Mannion J. W., Pratt R. E., Woolf C. J.: Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci.* 2002. 3: 16.
8. Franz C. K., Rutishauser U., Rafuse V. F.: Polysialylated neural cell adhesion molecule is necessary for selecting targeting of regenerating motor neurons. *J. Neurosci.* 2005. 25: 2081-2091.
9. Fu S. Y., Gordon T.: The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol. Neurobiol.* 1997. 14: 67-116.
10. Heuerman R., Lindholm D., Bandlow C., Meyer M., Radeke M. J., Misko T. P., Shooter E., Thoenen H.: Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration and regeneration: Role of macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. 84. (23): 8735-8739.
11. Hynes R. O., Lander A. D.: Contact and adhesive specificities in the associations, migrations and targeting of cells and axons. *Cell.* 1992. 68: 303-322.
12. Jacobson R. D., Virag I., Skene J. H.: A protein associated with axon growth, GAP-43, is widely distributed and developmentally regulated in rat CNS. *J. Neurosci.* 1986. 6. (6): 1843-1855.
13. Koliatsos V. E., Price W. L., Pardo C., Price D. L.: Ventral root avulsion: An experimental model of death of adult motor neurons. *J. Comp. Neurol.* 1994. 342: 35-44.
14. Lieberman A. R.: Some factors affecting retrograde neuronal response to axonal lesions. In: Bellairs R., Gray E. G. (eds): *Essay on the nervous system. A festschrift for Professor J. Z. Young.* Oxford. Clarendon press. 1974. 71-105. p.
15. Mason M. R., Tannemaat M. R., Malessy M. J., Verhaagen J.: Gene therapy for the peripheral nervous system: A strategy to repair the injured nerve? *Curr. Gene Ther.* 2011. 11: 1-15.
16. Morgenstern D. A., Asher R. A., Naidu M., Carlstedt T., Levine J. M., Fawcett J. W.: Expression and glycanation of the NG2 proteoglycan in developing adult and damaged peripheral nerve. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003. 24: 787-802.
17. Oestreicher A. B., Gispen W. H.: Comparison of the immuno-chemical distribution of the phosphoprotein B-50 in the cerebellum and hippocampus of immature and adult rat brain. *Brain Res.* 1986. 375: 267-279.
18. Pasterkamp R. J., Giger R. J., Verhaagen J.: Regulation of semaphorinIII/collapsing-1 gene expression during peripheral nerve regeneration. *Exp. Neurol.* 1998. 153: 313-327.
19. Piel F., Hammarberg H., Hökfelt T., Cullheim S.: Regulatory effects of trophic factors on expression and distribution of CGRP and GAP-43 in rat motoneurons. *J. Neurosci. Res.* 1998. 51: 1-14.
20. Renner A., Sántha E.: *A kéz sebésze.* Budapest, KADIX Press. 2014.
21. Renner A., Cserkúti F., Rutek Zs., Szentirmai A.: Az idegtranszplantációk késői eredményei a felső végtagon és a kézen. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.* 2014. 57 (2-3): 81-83.
22. Risling M., Ochsman T., Carlstedt T., Lindå H., Plantman S., Rostami E., Angeria M., Sköld M. K.: On acute gene expression after ventral root replantation. *Front. Neurotr.* 2011. 1: 1-7.
23. Skene J. H., Willard M.: Axonally transported proteins associated with axon growth in rabbit central and peripheral nervous systems. *J. Cell Biol.* 1981. 89: 96-103.
24. Sunderland S.: *Nerve and nerve injuries.* Edinburgh. Churchill Livingstone. 1992.
25. Tessier-Lavigne M., Goodman C. S.: The molecular biology of axon guidance. *Science.* 1996. 274: 1123-1133.
26. Wang H., Sun H., Penna K., Benz R. J., Xu J., Gerhold D. L., Holder D. J., Koblan K. S.: Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases. *Neurosci.* 2002. 114: 529-546.
27. Zuo J., Hernandez Y. J., Muir D.: Chondroitin sulphate proteoglycan with neurite-inhibiting activity is up-regulated following peripheral nerve injury. *J. Neurobiol.* 1998. 34: 41-54.
28. Ygge J.: Neuronal loss in lumbar dorsal root ganglia after proximal compared to distal sciatic nerve resection: A quantitative study in the rat. *Brain Res.* 1989. 478: 193-195.

Prof. Dr. Bíró Vilmos

7633 Pécs, Hajnóczy u. 25/a. II. em. 2.

E-mail: biro.vilmos2@chello.hu