

A plexus brachialis avulziós sérüléseinek terápiás lehetőségei:  
klinikai és kísérletes megközelítések

PhD tézis

Dr Pintér Sándor

Szegedi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum  
Traumatológiai Klinika

2007

Szeged

## Bevezetés

A plexus brachialis (karidegfonat) sérülése létrejöhet megszületéskor, ezt újszülöttkori karidegfonat sérülésnek nevezzük mely az élveszületések 1-2 ezrelékében fordul elő. Keletkezhet felnőttkorban is, mely rendszerint nagyenergiájú sérüléshez, főként közlekedési balesethez társul.

A különböző súlyosságú sérülés következménye lehet az ideg vongálódása, a környéki szövetek bevérvése okozta hegesedés, az ideg elszakadása illetve a legsúlyosabb forma esetén a perifériás ideggyök kiszakadása (avulziója) a gerincvelőből. Avulzió esetén a hagyományos perifériás idegrekonstrukciós műtéti eljárások: neuroлизis, szutura, perifériás ideg graft nem alkalmazhatók. Ilyenkor egy ép, nem sérült mozgatóideg proximális szakaszának és a felső végtag használhatósága szempontjából legjelentősebb mozgást végző izom idegének anasztomózisát hozzuk létre. Ezt nevezzük neurotizációnak. A neurotizáció után az ideg és izomregeneráció befejeződésével hosszú áttanulási folyamatot követően a reinnervált izomban tónus majd akaratlagos kontrakció is kialakulhat. Így a kívánt fontos felsővégtagi funkció, a felkar abdukciója valamint a könyök hajlítása részben helyreállítható. Az újszülöttkori és a ritka gyermekkori sérülések esetén ez az eljárás és az újratanulási folyamat sikeres lehet, a felnőttkori esetek rendszerint szerényebb eredménnyel járnak. Emellett a megmaradt vagy az elért funkciót optimalizáló ízületi elmerévítés és ínát helyezés válhat szükségessé.

A klinikai tapasztalatok és felismert korlátok ismeretében vált egyre kiterjedtebbé az avulziós sérülések és helyreállítási lehetőségek kutatása, kísérletes vizsgálata.

A kísérleti állatokban előidézett avulzió után az axonjukat veszített motoneuronok elpusztulnak. Irodalmi adatokból ismert, hogy az N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor gátló 2-amino 6-trifluoromethoxy-benzothiazole (riluzole) képes megmenteni a motoneuronokat felnőtt patkányban. Nem teljesen tisztázott azonban, hogy avulziós sérülés után milyen időtartamon belül kell elkezdni a riluzole kezelést ahhoz, hogy hatásos legyen vagyis a motoneuronok meddig képesek megőrizni reinnervációs kapacitásukat?

A motoneuronok túlélését segítheti, ha a kiszakadt gyököt dorsolateralisan a sérült szegmentum magasságában reimplantáljuk a gerincvelőbe. Egy ilyen reimplantáció a klinikai gyakorlatban is érdekes új műtéti stratégiát jelenthet, azonban az eljárásnak határt szab ha a kiszakadt gyök a gerincvelőtől jelentősen eltávolodik. Sikeres motoneuron regenerációt és axonnövekedést vagy magas, ún. trunkális sérülés miatti mikrosebészeti rekonstrukciót követően létrejövő ideg regeneráció után az izom reinnervációja és a funkcionális eredmény szegényes. Ismert, hogy patkányban ép innerváció mellett az ausztráliai tigriskígyó mérgeivel (notexinnel) előidézett nekrozist követően a musculus soleus izom regenerációja hogyan zajlik. Kevés ismeret van azonban arról hogy magas idegsérülést követő ideg regeneráció után hogyan alakul az izom regenerációs kapacitása.

## Célok:

Jelen munka során célul tűztük ki:

A avulziós plexus brachialis sérülések eredményes ellátási stratégiájának kialakítását a klinikai gyakorlatban. Ez teremti meg a váll abductióját és a könyök flexióját.

A túlélő és a reinnerváló motoneuronok számának meghatározását avulziós sérülést követően, a motoneuronok környezetében a citotoxicus hatásokat mérsékelve.

A riluzole kezelés kezdetének legkésőbbi, még effektív időpontjának meghatározását avulziós sérülést követően.

A reinnervált izom regenerációs kapacitását felmérni notexin indukált izomnekrózist követően.

## Anyag és módszer:

### Klinikai munka

A C-5,C-6,C-7 gyökök avulziójával járó plexus brachialis sérülés esetén kiesik a váll abdukciója és a könyök flexiója. Az újszülöttkori sérüléseknél ez a leggyakoribb avulziós sérülésforma. A klinikai munkánkban az 1994 óta elvégzett 287 plexus brachialis műtét közül a váll abdukciót és könyökflexiót helyreállító eseteket vizsgáltuk öt csoportba osztva: 1. Újszülöttkori avulziós plexus brachialis sérülés korai ellátása, 2. a ritka gyermekkori C-5,C-6,C-7 avulziós sérülések ellátása, 3. A felnőttkori C-5,C-6,C-7 avulziós sérülések kezelése, 4.

és 5. Felnőttkori illetve újszülöttkori sérülések elmaradt primer ellátása után kialakult állapotok műtéti kezelése.

## Kísérleti munka

A kísérletes munka két fő részre tagolódik: ún. avulziós modellre és izom regenerációs modellre.

### Avulziós modell

Az avulziós kísérleteket Sprague-Dawley (200-250 gr) patkányokon végeztük. Az állatok egyik csoportjában L4-es gyök kiszakítást, majd reimplantációt és riluzole kezelést alkalmaztunk. A riluzole kezelést 4mg/kg i.p. dózisban a műtét után azonnal vagy a műtétet követő 5.,10.,14. illetve 16. napon kezdtük és három héten keresztül alkalmaztunk.

Az állatok másik csoportján a C6-os szegmentumban idéztünk elő avulziót. Ezután egyik csoportban azonnal reimplantációt végeztünk, a másikban reimplantációt és riluzole kezelést kezdtünk 4mg/kg i.p. dózisban három héten keresztül. Az állatok újabb csoportjában az avulziót követően autológ perifériás ideggraft implantációját végeztünk a gerincvelő dorsolateralis részébe, a perifériás ideg másik végét a környező nyakizomba ültettük.

A műtétek után három hónappal, újabb műtét során az L4-es illetve C6-os trunkust valamint a beültetett ideggraftot átvágtuk és a proximális idegcsomokon Fast Blue kristály applikációjával visszajelöltük a motoneuronokat. Három nappal később az állatokat

perfundáltuk, a kezelt gerincvelői szegmentumból 25 µm-os metszeteket készítettünk és a jelölődött motoneuronokat fluorescens mikroszkópban megszámoltuk.

Minden csoportból 3 esetben a metszetsoron a motoneuronok jelölésére cholin acetiltransferase (ChAT) immunhisztokémiai festést is végeztünk és a jelölődött motoneuronokat megszámoltuk.

### Izomregenerációs modell

Az izomregenerációs munkában 250 gr-os Wistar patkányokat vizsgáltunk. A nervus ischiadicus átvágása után 10/0-s epineurális varratot vagy az ideg 12 mm-es darabjának kivágását és autológ graftként való felhasználását alkalmaztuk az ideg regeneráció biztosítására. Az előkísérletek alapján a műtét után három hónappal vizsgáltuk a denervált, varrattal ellátott és a graftolt csoportban a musculus soleus súlyát és morfológiáját. A kísérleti állatok másik csoportjában 3 hónappal a nervus ischiadicus graftolását követően notexinnel (20 µg im.) kezeltük a musculus soleust majd 1, 3, 5, 7, 10, 21, 28 vagy 35 nappal később az ép oldalt kontrollként használva megállapítottuk a csoportokban az izom súlyát, morfológiáját. A morfológiai vizsgálatokhoz 15 µm-es metszeteket készítettünk és haematoxilin-eosin festést alkalmaztunk. Emellett vizsgáltuk az izmokban a motoros véglemezek kifejlődését. Ehhez Tago szerinti eljárással acetilcholinesterase (AChE) aktivitást vizsgáltunk. Néhány metszetről elektronmikroszkópos felvételt készítettünk.

## Eredmények

### Klinikai munka eredményei

A klinikai vizsgálatban az öt jellegzetes csoportot vizsgálva megállapítható, hogy 1. újszülöttkori plexus brachialis C-5,C-6,C-7 avulziós sérülés esetén a nervus accessorius spinalis - nervus suprascapularis közötti neurotizáció a váll abductió helyreállítására, a nn. intercostalis – nervus musculocutaneus neurotizáció pedig a könyök flexió helyreállítására alkalmas eljárás. 2. A rendkívül ritka gyermekkori avulziós sérülés esetén a fenti neurotizációk mellett humerus rotációs ostetomia és ínáthelyezések szükségesek (Boyes szerint). 3. Felnőttkori C-5,C-6,C-7 avulzió esetén a fent ismertetett neurotizációs eljárások lényegesen szerényebb eredményt adnak az ideg- és izomregenerációs idő lényegesen hosszabb volta miatt. 4. Az érző és mozgatófunkcióját megőrző ún. értékes kéz esetén felnőttkori sérülés után 9 évvel is érdemes műtétsorozatot végezni, mert az a végtag használhatóságát visszaadja. 5. Felnőttkorban is, ha az újszülöttkori karidegfonat sérülés esetén a korai idegrekonstrukciós eljárás elmaradt, a végtag funkciója akár 16 éves korban is helyreállítható mikrovaszkuláris funkcionális szabadizom traszplantációval.

Kísérletes munka eredményei:

Avulziós modell:

Patkányban az L4-es és a C6-os szegmentumban kiszakított gyök reimplantációját követően az azonnal elkezdett riluzole kezelés a motoneuronok 2/3-át képes megmenteni. A C6-os szegmentumban kiszakított gyök reimplantációja vagy a gyök kiszakítása után egy perifériás ideggraft dorsolateralis implantációja azonos mértékben képes megmenteni a motoneuronokat. Kiszakított L4-es gyök reimplantációja után az első 10 napban elkezdett riluzole kezelés hatásos, a motoneuronok axonnövekedését figyeltük meg mely az izom reinnervációját eredményezte. A 14. és 16. napon kezdett riluzole kezelés a motoneuronok túlélését eredményezte (ChAT), de retrograde jelölődés, vagyis axonnövekedés tehát funkcionális eredmény nem jelentkezett.

Izomregenerációs modell

Patkányban a nervus ischiadicus proximalis sérülése és idegrekonstrukciója után 3 hónappal a musculus soleus regenerációja nem teljes. Az idegvarrat utáni vagy az autológ grafftal történő rekonstrukciót követően reinnerválódott és regenerálódott izmok morfológiai képe lényegében azonos volt. A nervus ischiadicus autológ grafftal történt idegrekonstrukció utáni regenerációját követően az izom notexin kezelése után létrejött izomregeneráció



morfológiai képe különbözik az ép innervált izom notexin kezelés utáni morfológiai képétől. Morfológiai eltérések ultrastrukturális szinten is megfigyelhetők voltak (hasadt miofibrillumok, abnormális mitokondriumok).

### Megbeszélés

A klinikai gyakorlatban a C-5,C-6,C-7 avulziós sérülések ellátására napjainkban alkalmazott eljárások a különböző életkorban különböző mechanizmussal és társsérülésekkel szövődött esetekben igen különböző eredményt adnak. Az elemzések, értékelések egyben megmutatják ezeknek az eljárásoknak a korlátait is. Ezért a klinikai és kísérletes érdeklődés egyre jobban az eredeti állapot helyreállítását célzó eljárások felé irányul. Ezek a műtéti eljárások a kiszakadt gyök visszaültetését vagy perifériás ideg beültetését jelentik a gerincvelőbe. Az avulziós modell kísérletek megmutatták, hogy a sérülést követően beinduló excitotoxikus folyamatok a motoneuronok pusztulását okozzák. Az is igazolódni látszik, hogy pl. az amyotrophias lateral sclerosis bizonyos eseteiben alkalmazott  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  csatorna blokkoló NMDA receptor gátló riluzole képes avulzió után a motoneuronok túlélését biztosítani, azok funkcióját megőrizni. Ez a kezelés a sérülést követő 10 napon belül elkezdve hatásos. Klinikai szempontból igazán érdekes kérdés, hogy a sérülést követően mennyi ideig végezhető el a jó funkcionális eredmény reményével a reimplantáció vagy a műtéttechnikailag

biztonságosabb autológ perifériás ideg implantáció a riluzole kezeléssel kiegészítve? Ennek feltérképezése támpontot adhat arra hogy a felnőttkori nagyenergiájú, társsérülésekkel szövődött gyakran életveszéllyel járó sérülések esetén az állapot stabilizálása után meddig van lehetőség egy sikeres rekonstrukciós műtetre? A gerinvelő és a perifériás ideg funkcionális kapcsolatának helyreállítása után külön probléma a reinnervált izom regenerációs kapacitásának javítása. Ezen folyamatok patomechanizmusának és időbeli lefolyásának megismerése idővel megteremtheti a lehetőséget a plexus brachialis sérültek klinikai ellátásának és gyógyulási esélyeinek javítására.

A klinikai munka a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szent Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Traumatológiai Klinikáján készült, az avulziós kísérletek a Szemészeti Klinika Neuromorfológiai Laboratóriumában az izomregenerációs kutatások a Biokémiai Intézetben történtek.

## A tézis alapjául szolgáló közlemények

- I. Simonka JA, Nagy E, Vörös E, Császár J, Pintér S: A felső végtag fedett érsérüléseinek diagnosztikája és kezelése. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 1995;4:321-327
- II. Nagy E, Morvay Z, Pintér S: A plexus brachialis MRI vizsgálata Magyar Radiológia 1997;1:11-15.
- III. S Pintér, L Mandler, L Dux: Neural impacts on the regeneration of skeletal muscles Acta Biochimica Polonica 2003;50:1229-1237 IF. 1,863
- IV. A Nógrádi, A Szabó, S Pintér and G Vrbová: Delayed riluzole treatment is able to rescue injured rat spinal motoneurons Neuroscience 2007;144:431-438 IF. 3,41
- V. Pintér S, Janka Cs, Kószó B, Czifra A, Simonka JA: Könyök flexió helyreállítása musculus gracilis funkcionális szabadizom transzplantációval C5C6 (C7) szülési plexus brachialis sérülés után 16 évvel. Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 2007;50:63-66.

A tézishez tartozó idézhető absztraktok

- I. Nagy E., Morvay Z., Pintér S.: MRI scanning of brachial plexus. XVIII. Magyar Radiológus Kongresszus, Tihany, 1996. május 8-11. Magyar Radiológia (Suppl) 1996. 1. kötet.
- II. J. A. Simonka, S. Pinter, J. Császár: Combined Brachial Plexus Surgery and Closed Arterial Injuries of the Upper Extremity. Abstract in Swiss Surgery (Suppl) 2/1996.
- III. Pintér Sándor, Horváth Attila, Kincses László: Plexus brachialis sérülés utáni késői rekonstrukció felnőttkorban. Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet. XLII.évf. (Suppl) 1999.
- IV. S. Pintér, L. Mendler, E. Zádor, L. Dux: Skeletal muscle adaptation capacities after denervation/reinnervation Neuromuscular Disorders Vol. 13 Nos. 7-8 September 2003 (abstract) IF 3,34.
- V. Simonka J.A.,Kincses L.,Pintér S. Császár J. Vörös E.: Advantages of the new computer analysed myelo-CT method for evaluation and treatment of avulsion injuries of brachial plexus J.Hand Surg. 2005;30B:S1 71 (abstract) IF 0,759.
- VI. L. Mendler, S. Pintér, M. Kiricsi, L. Dux Changes in fiber-type composition of re-innervated rat soleus muscle regenerating from notexin-induced necrosis Neuromuscular Disorders Vol 16 (Issues 9-10 Page 693) October 2006 (abstract) IF 3,34.