

Varför återfår vi aldrig normal känsel efter nervskada?

av docent **Mikael Wiberg**, lektor och överläkare, Hand och Plastikkirurgiska kliniken Universitetssjukhuset, Umeå



Mikael Wiberg

Skador på armar och händer med efterföljande nervskador är fortfarande vanliga i vårt land. De funktionella resultat som erhålls efter sådana skador är tyvärr förhållandevis dåliga trots avancerad kirurgisk vård. Orsaken till detta tros vara de förändringar som uppstår inne i centrala nervsystemet. Dessa förändringar är ett resultat av att nervskador i sig ger ett bortfall av s.k. tillväxtfaktorer, nödvändiga för nervcellers överlevnad, vilket resulterar i en omfattande nervcellsöd. Problemet är att finna en kliniskt användbar metod att tillföra dessa faktorer. Genom att använda resorberbara nervproteser, i vilka tillväxtfaktorer kan tillföras, har vi närmast oss en klinisk användning av tillväxtfaktorer inom nervkirurgi.

Inledning

De senaste 20 åren har mycket stora kirurgiska framsteg gjorts för att reparera skadade nerver. Dessa framsteg inkluderar bland annat introduktionen av mikroskopet inom nervkirurgin. Man har trott att ju mer exakt man kan sammanfoga skadade nerver desto bättre skulle det funktionella resultatet bli, men dessa förväntningar har inte uppfyllts, och man vet inte riktigt varför (3). Nervskador är relativt vanliga framförallt på händer; alltifrån små skärskador på fingrar till stora amputationsskador omfattande delar eller hela händer.

Efter skadan har alla dock ett gemensamt: De klagar så gott som alltid på dålig känsel även om rörligheten efter skadan blivit bra.

Förutom den dåliga känseln fryser patienterna ofta inom det område där nervskadan uppstår s.k. köldintolerans. Att känselbortfallet är mycket besvärligt får de drabbade patienterna kan också förklaras med att det för ett visst bortfall av rörelse finns vissa kompensatoriska mekanismer, både kirurgiska och att patienterna använder handen eller armen på ett annat sätt. För ett bortfall av känsel finns inga sådana mekanismer.

Man har under lång tid alltmer försökt förfina tekniken med vilken nerver sammanfogas utan att egentligen få bättre resultat funktionellt (4). Detta har föranlett att man alltmer kommit att diskutera vad som händer inne i centrala nervsystemet efter en nervskada

(14). Teorin är att om det sker ett bortfall av nervceller och en omstrukturering som följd av detta inne i nervsystemet – ja, då spelar det kanske inte någon roll hur bra resultaten blir ute på armen eller handen.

Teorin är att om en nervskada medför en omfattande nervcellsdöd får detta konsekvenser både för hur nerven läker ihop efter skadan samt för sekundära omstruktureringar inne i centrala nervsystemet. Sådan omstrukturering kommer sedan att hindra en normal fortledning av känselimpulser till hjärnan eller det att nerven läkt ihop.

Vi har under ett tiotal år studerat det nervcellsbortfall och efterföljande centralnervösa omstruktureringar som sker vid en perifer senskada.

Trots att nerver repareras så noggrant som möjligt med hjälp av mikroskopisk teknik ser man ett bortfall av 20 – 40 % av det totala antalet känselceller i anslutning till ryggmärgen (Fig 1). Detta har vi kunnat visa på flera djurslag inklusive primater (6,9,13) och det finns därför ingen anledning att tro att situationen är annorlunda hos människa. Denna nervcellsdöd resulterar sedan i ett omfattande bortfall av signalomkopplingar inne i centrala nervsystemet; både i ryggmärgen (7,10) och i högre nervösa centra (8,11) vilket omöjliggör en normal fortledning av känselimpulser efter det att nervskadan läkt. Orsaken till att känselnervceller påverkas i en sådan omfattning är delvis oklar. Man vet att nervcellerna är beroende av en transport av s.k. tillväxtfaktorer från periferin d.v.s. det område som nerven försörjer (15). Dessa faktorer har betydelse både för nervcellens funktion och överlevnad (5). Det bortfall av sådana faktorer som en nervskada medför, då målorganet skiljs från själva nervcellen, resulterar i att en stor del av nervcellerna dör. Det tycks idag som om ett förhindrande av denna nervcellsdöd är den viktigaste uppgiften för att vi skall kunna erhålla bättre funktionella resultat efter nervkirurgi.

Med kunskap om tillväxtfaktorers betydelse för nervcellers överlevnad har vi de senaste åren arbetat med att studera hur tillväxtfaktorer reducerar nervcellsdöden samt med att utveckla ett kliniskt användbart system för att öka tillväxtfaktorers koncentration på platsen där nerven skadas.

I fyra arbeten som delvis finansierats av Svenska Försäkringsföreningen har vi studerat ovanstående frågeställningar.

Metod

För att studera tillväxtfaktorernas förmåga att reducera nervcellsdöd har olika faktorer tillförts nervcellerna vid ryggmärgen (Fig 1) efter nervskada. Via en tunn kateter utanför ryggmärgen har faktorerna frisläppts under nervläkningen för att erhålla en maximal effekt, och därigenom tydligt se vilka faktorer som har den största effekten.

För att öka koncentrationen av tillväxtfaktorer på nervens skadeplats (Fig 1) finns två olika metoder:

Den ena bygger på kunskapen att från skadade nervändar frisläppts tillväxtfaktorer vars uppgift är att stimulera nervläkningen och hindra nervcellsbortfall. Problemet är dock att dessa faktorer till största delen diffunderar ut i omgivande vävnad vilket minskar deras effekt på skadeplatsen. Genom att applicera en resorberbar nervprotes runt ändarna på den skadade nerven kan faktorerna fås att stanna runt nerven och därigenom minska nervcellsbortfallet och förbättra nervläkningen.

Den andra metoden bygger på samma princip, men nu tillför man ytterligare tillväxtfaktorer till nervprotesen, faktorer som idag finns framställda även för humant bruk. Detta görs för att ytterligare höja koncentrationen och förhoppningsvis nervcellsöverlevnaden.

Två typer av nervproteser har använts. En plasma framställd (Fibronektion) och en syntetisk, baserad på ämnet polyhydroxybutyrat

– ett i biologiska celler naturligt förekommande ämne. Bägge proteserna är i form av ett rör som träs runt respektive skadad nervända och sålunda innesluter dessa i en konstgjord ”kammare” (Fig 2).

Nervskador har skapats experimentellt och runt nervändarna har proteserna applicerats. I vissa grupper har sedan extra tillväxtfaktorer tillförts inne i proteserna.

Genom att sedan använda olika immun- och enzym-histokemiska tekniker har dels antalet överlevande nervceller, dels antal och kvalitet på de nervfibrer som läkt ut, analyserats.

Resultat

Genom att tillföra olika tillväxtfaktorer i direkt anslutning till ryggmärgens känselnervceller kunde vi erhålla en total eliminering av den tidigare beskrivna nervcellsödöden efter nervskada. Genom att tillsätta olika typer av faktorer kunde vi kartlägga vilka faktorer som hade den största effekten att reducera nervcellsbortfallet (13).

Användandet av syntetiska, resorberbara nervproteser ser vi som ett bättre alternativ till dagens kirurgiska metoder för att reparera skadade nerver. De proteser som använts har dessutom visats vara kliniskt användbara för tillförsel av tillväxtfaktorer på nervens skadade plats – den metod som vi tror blir den kliniskt användbara för att förbättra de funktionella resultaten som erhålls idag.

I relation till den kliniska bilden av nervskador visar de djurexperimentella resultaten att nervcellsförlusten efter nervskador kan reduceras om de skadade nervändarna omsluts av en nervprotes för att optimera nervens läkningsmiljö (12). En tillförsel av ytterligare tillväxtfaktorer in i nervprotesen under nervläkningen kan reducera detta bortfall ytterligare (16).

Vi kunde dessutom se att kvantitet och

kvalitet av de nervfibrer som växte ut från nervceller som överlevde ökade om tillväxtfaktorer tillsattes under läkningsförloppet (1).

Diskussion och betydelse

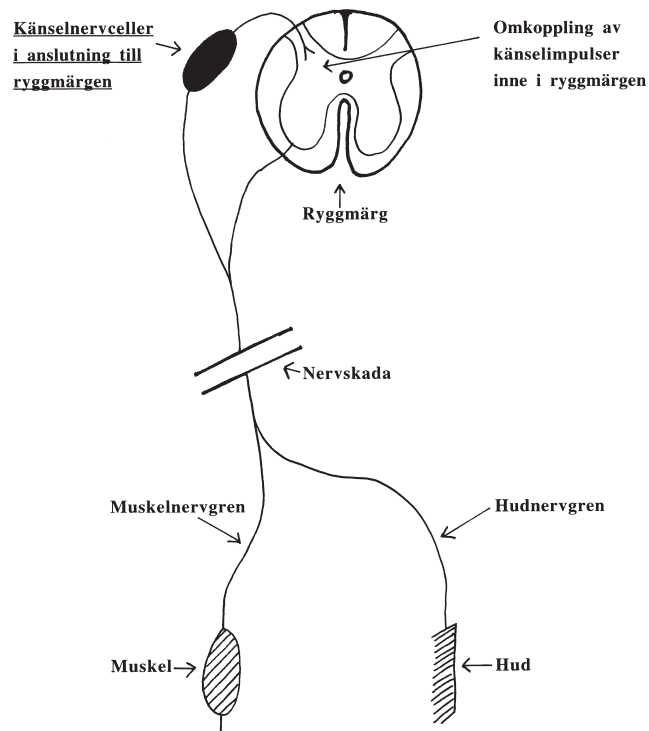
Traumatiska skador på armar och händer med efterföljande nervskador är fortfarande vanliga i vårt land med omfattande sjöfart, skogs- och verkstadsindustri. De funktionella resultat som erhålls efter sådana skador är tyvärr förhållandevis dåliga trots avancerad och snabb kirurgisk vård (2). Detta förorsakar stort lidande för de, ofta unga, patienter som drabbas och många kan aldrig återgå till sitt tidigare arbete.

Orsaken till dessa resultat tros vara de förändringar som uppstår inne i centrala nervsystemet efter skadan. Dessa förändringar är ett resultat av att nervskador i sig ger ett bortfall av nödvändiga tillväxtfaktorer vilket resulterar i en omfattande nervcellsödöden. En ökning av tillväxtfaktorer under nervens läkningsförlopp tycks kunna reducera denna nervcellsödöden. Problemet är att finna en kliniskt användbar metod att tillföra dessa faktorer. Genom att använda resorberbara nervproteser i vilka tillväxtfaktorer kan tillföras har vi närmast oss en klinisk användning av tillväxtfaktorer inom nervkirurgi.

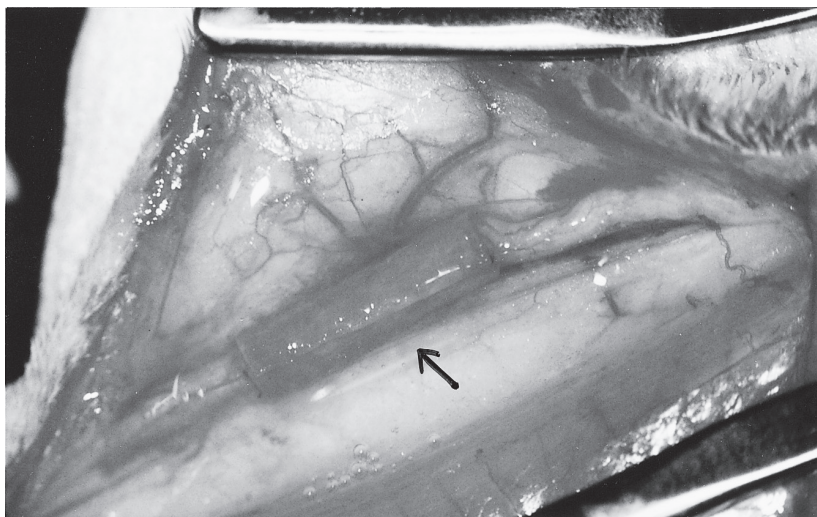
Idag har vi omfattande djurexperimentella data på funktion och applicerbarhet hos dessa nervproteser, och en syntetisk sådan finns idag redan utvecklad för klinisk användning.

I ett första steg har därför en klinisk prövning inletts där en syntetisk nervprotes används för att reparera skadade nerver. Genom att innesluta de skadade nervändarna inne i nervprotesen, hoppas vi att de lovande djurexperimentella resultaten även skall kunna ses kliniskt, genom att koncentrationen av tillväxtfaktorer frisläppta från de skadade nervändarna skall öka inne i nervprotesen och därigenom förbättra nervläkningen.

Figur 1. Schematisk teckning över nervens förlopp från målorgan (hud) till ryggmärg där känselimpulserna kopplas vidare till hjärnan.



Figur 2. Mikroskopiskt fotografi som visar en skadad känselnerv innesluten i en syntetisk nervprotes (markerad med pil).



En reduktion av den nervcellsdöd som ses idag vid nervskador är med största sannolikhet helt nödvändig för att en förbättring av de funktionella resultaten skall kunna erhållas.

Referenser

- 1 Ahmed Z., Brown R.A., Ljungberg C., Wiberg M., Terenghi G. (1998) Nerve growth factor enhances peripheral nerve regeneration in non-human primates. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, Submitted.
- 2 Backman, C., Nyström, Å., Pettersson, K., Boström, A., Llull, R. and Wiberg, M. (1998) Is reconstruction of an amputated hand through cadaveric allograft a realistic alternative? Arguments in the perspective of experiences gained from hand replantation surgery. Manuscript.
- 3 Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. and Melzack, R. (1993) Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259 - 285.
- 4 Frykman, G. K. (1993) The quest for better recovery from peripheral nerve injury: current status of nerve regeneration research. *J. Hand Therapy*, 3, 83 - 88.
- 5 Lindsay, R. M., Wiegand, S. J., Altar, C. A. and DiStefano, P. S. (1994) Neurotrophic factors: From molecule to man. *Trends Neurosci.* 17, 182 - 190.
- 6 Liss, A. G., af Ekenstam, F. W. and Wiberg, M. (1994) Cell loss in sensory ganglia after peripheral nerve injury. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 28, 177 - 187.
- 7 Liss, A. G., af Ekenstam, F. W. and Wiberg, M. (1995) Changes in the spinal terminal pattern of the superficial radial nerve after a peripheral nerve injury. An anatomical study in cats. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 29, 107 - 121.
- 8 Liss, A.G., af Ekenstam, F.W., and Wiberg, M. (1995) Reorganization of primary afferent nerve terminals in the brainstem after peripheral nerve injury. An anatomical study in cats. *Scand J Plastic, Reconstr. Hand Surg.*, 29: 185-197.
- 9 Liss, A. G., af Ekenstam, F. W. and Wiberg, M. (1996) Loss of neurons in the dorsal root ganglia after transection of a peripheral nerve. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, 30, 1 - 6.
- 10 Liss, A. G. and Wiberg, M. (1997) Loss of nerve endings in the spinal dorsal horn after a peripheral nerve injury. An anatomical study in *Macaca fascicularis* monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 9, 2187 - 2192.
- 11 Liss, A.G. and Wiberg, M. (1997) Primary afferent nerve endings are lost in the brainstem after peripheral nerve transection. An anatomical study in monkeys. *Anat Embryol*, 196: 279 - 289.
- 12 Ljungberg, C., Johansson-Ruden, G., Junemo, C., and Wiberg, M. (1998) Survival of sensory neurons using a resorbable synthetic material as an alternative to primary nerve repair after peripheral nerve injuries. *Microsurgery*, Submitted.
- 13 Ljungberg, C., Novikov, L., Kellerth, J-O., Ebendal, T., and Wiberg, M. (1998) The neurotrophins NGF and NT-3 reduce sensory neuronal loss in adult rat after peripheral nerve lesion. *Neuroscience Letters*, Submitted.
- 14 Merzenich, M. M. and Jenkins, W. M (1993) Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J. Hand Therapy* , 6, 89 - 104.

- 15 Raivich, G. and Kreutzberg, G. W. (1993) Peripheral nerve regeneration: Role of growth factors and their receptors. *Int. J. Devl. Neuroscience*, 11, 311 - 324.
- 16 Wiberg, M., Ljungberg, C., O*Byrne, A., Brown, R., Whitworth, I., Liss, A. and Terenghi, G. (1998) Primary sensory neuron survival following targeted administration of NGF to an injured nerve. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, In press.