

GERINCSEJÉRÜLÉSEK



A központi idegrendszer kórfolyamatai, a gerincvelő- és agysérülések, a neurodegeneratív betegségek – például a Parkinson- és az Alzheimer-kór –, a motoneuron betegségek, a stroke és a különféle tumorok egyre több embert érintenek. Ezek közül is kitüntetett jelentőségűek a gerincvelő sérülései, melyek a betegek súlyos életminőség-romlása mellett a családtagokra és a társadalomra is komoly terheket rónak. Bár a kísérletes kezelési módok és eredmények bizakodásra adnak okot, jelenleg még nem rendelkezünk hatékony terápiás eljárásokkal, melyek az emberi gerincvelő-sérülések kedvezőtlen kimenetelét megváltoztathatják.

A gerincvelő biztosítja a legfontosabb összeköttetést az agy és a test többi része között, ezért nem meglepő, hogy sérülése esetén teljesen vagy részlegesen elvész a motoros funkció és az érző információk befogadási képessége, valamint az autonóm idegrendszeri szabályozás is károsodik a sérülés szintje alatt. A gerincsérülések gyakorisága 1 millió emberre vonatkoztatva 40 körüli, a balesetben elhunyt gerincvelősérültek beleszámítása nélkül. Ezen esetek jelentős része a gerincvelő visszafordíthatatlan károsodásával, sok esetben mozgásképtelenséggel jár. A bénulással járó esetek száma világszinten mintegy 2,3

millióra tehető, s ez a szám évente mintegy 130 000 fővel gyarapodik. A bénulás foka nagyban függ a sérülés szintjétől. A nyaki szegmensek károsodása a betegek tetraplégias (mind a négy végtag érintett) állapotát vonja maga után. Alacsonyabb szintű sérülés esetén paraplegia (mindkét alsó végtag érintett) jön létre.

A gerincvelő sérülését legtöbbször nagy energiájú behatás okozza, például sport- és közlekedési balesetek vagy erőszakos cselekmények (az USA-ban a lövéses sérülések is kitüntetett jelentőségűek); így nem meglepő a társadalmilag legaktívabb korosztály érintettsége. Az idős emberek esetében ugyancsak megnö-

vekszik előfordulása, de esetükben az esésekből fakadó sérülések a legjellemzőbbek. A sportolás és a szórakozás bizonyos formái sem veszélytelenek, valamint egyes betegségek következtében is kialakulhat a gerincvelő visszafordíthatatlan károsodása.

Régóta ismert, hogy a gerincvelő idegsejtjei csak nagyon korlátozott mértékű regenerációra képesek a sérülést követően. A helyzetet tovább súlyosbítják a sérülést követően elinduló másodlagos folyamatok, melyek ugyancsak kiterjedt szövetvesztéshez vezetnek. A gerincvelő károsodását követően három, időben egymás után lezajló fázist különítünk el, melyek jellegzetes sejtszintű és molekuláris eseményekkel jellemezhetők. Az akut fázis a sérülést követően órák, napok alatt lezajló változásokat jelent, mely a sejtek nekrozisával, a véragy gát sérülésével és a glutamát serkentő aminosav túlzott mértékű felszabadulásával jár. Utóbbi toxikus hatása ugyancsak az idegsejtek károsodását fogja előidézni. A szubakut fázis során olyan folyamatok figyelhetők meg, melyek végül kiterjedt másodlagos károsodáshoz vezetnek: gyulladáshoz vezető folyamatok, demielinizáció (az ingerületvezetésben nagy szerepet játszó szigetelőréteg, a mielinhüvely károsodása) és az axonok pusztulása. A krónikus szakasz ezt követően indul el, és évekkel a sérülés után lezajló változásokat is magában foglalja. A demielinizáció kiterjedté válik, valamint a reaktív asztrociták fel-dúsulása révén hegszövet alakul ki, mely elszigeteli a sérült terület környezetétől, és hozzájárul a véragy gát részleges helyreállításához. Mindezek mellett leginkább axonregenerációt gátló tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az említett folyamatok együttesen adják a gerincvelő-sérülés komplex természetét, mely összetett terápiák

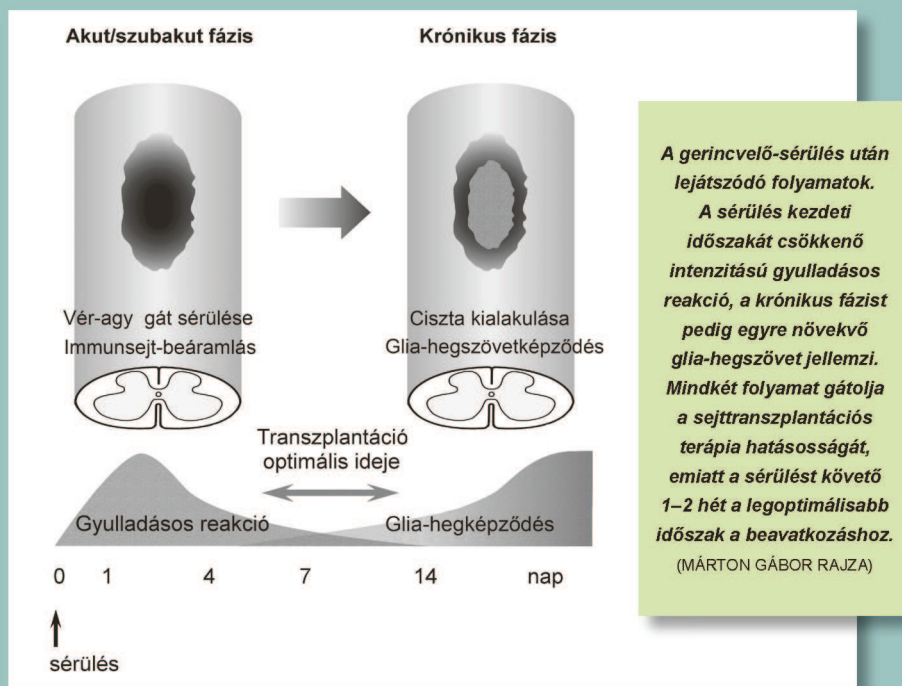
kidolgozását teszi szükségessé. Ezen megközelítéseknek egyaránt figyelembe kell venniük a sérülés helyét, kiterjedését, a behatás nagyságát és a sérülés óta eltelt időt. Nem valószínű, hogy egyetlen kezelési mód jelentős javuláshoz vezethetne. Azonban azt sem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egy látszólag kicsiny funkcionális javulás milyen fontos lehet a betegek életminőségére nézve.



lamint a szinaptikus plaszticitás előmozdítására egyaránt törekszenek. Ezen kezelési módok szoros kapcsolatban állnak az egyes fázisok során lezajló sejtszintű és molekuláris eseményekkel.

A sérülést követően elsődleges fontosságú a másodlagos szövetvesztéshez vezető kaszkádfolyamatok leállítás, valamint a neuroprotekciónak. Ez a legkritikusabb periódus a gerinc-

sejtek integrálódása nélkül is kedvező hatásokat mutattak ki, köszönhetően a trofikus faktorok axonnövekedést elősegítő hatásának vagy a gyulladásos folyamatok modulálásának. Más tanulmányokban a beültetett őssejtek integrációja járult hozzá az elvesztett funkció visszatéréshez. Az első hivatalos klinikai tanulmányt a Geron biotechnológiai cég indította el 2009-ben. A tanulmány során az



A jelenlegi sebészeti kezelés először a gerincoszlop sérülés utáni stabilizálására és a sérült terület nyomás alóli felszabadítására (megelőzendő a gerincvelő további károsodásának lehetőségét) törekszik. Természetesen szükséges az opportunista fertőzések megakadályozása, valamint a későbbi időszakban beinduló fizioterápiára, és az úgynevezett „gerincvelősérült életmódra” való megtanítás, mely a családtagok felvilágosítását is magában foglalja.

A kísérletes megközelítési módok jóval szélesebb körűek; a kutatócsoportok a másodlagos szövetvesztés megakadályozására, az elpusztult sejtek pótlására, az axonregeneráció előmozdítására, a mielinhüvelyüket vesztett rostok funkciójának helyreállítására, va-

velő-sérülés esetében, így nem meglepő, hogy a klinikai kísérletek is leginkább erre az időszakra fókuszálnak. A korábban egyedülállóként alkalmazott szteroid, a metilprednizolon alkalmazása manapság már ellenjavallt, a motoros és érző funkciókban esetleg észlelt javulást nagyon súlyos mellékhatások kísérik. A jelenleg klinikai kísérletekben alkalmazott gyógyszeres terápia kiemelten sikeres jelöltje a riluzol, mely az idegsejtek károsodását a glutamátfelszabadulás gátlása révén éri el.

A sérült ideg- és gliasejtek pótlása szintén hatékony eszköznek tűnik. Már számos sejtípussal próbálkoztak, de különösen az őssejtek alkalmazásával értek el preklinikai kísérletekben sikereket, más-más mechanizmust feltételezve a javulás mögött. Bizonyos esetekben a bejuttatott ő-

axonok mielinizálásában résztvevő sejtek előalakjait ültették be gerincvelősérült páciensekbe. Azonban anyagi okokra hivatkozva nem sokkal később leállították a kísérleteket. Más őssejtes klinikai próbák is zajlottak ezzel párhuzamosan, de az eredmények igencsak ellentmondásosnak bizonyultak: bár tumorképződést nem tapasztaltak, jelentős funkcionális javulást sem tudtak lejegyezni.

Mindezek mellett az axonális regeneráció – az úgynevezett „újrahuza-
lozás” – elősegítése, a gliális hegyszövet kialakulásának gátlása és a regenerációra nézve kedvezőtlen hatású molekulák kiiktatásának is nagy szerepe lehet a jövőbeni terápiás alkalmazásokban.

BELLÁK TAMÁS
PAJER KRISZTIÁN