

Parkinson Hastalığında Fötal Ventral Mezensefalon Transplantasyonu

Ender KORFALI*
Muammer DOYGUN**
Ahmet BEKAR***
Mehmet ULUÇAY***
Erhan OĞUL****

ÖZET

16 yıldan beri Parkinson Hastalığı nedeni ile medikal tedavi altında olan ve son yıllarda klinik belirtileri ağırlaşan ve yatağa bağımlı hale gelen olgunun kaudat nukleusuna sağ frontal kraniotomi ile transkortikal girilerek 3 aylık fötal mezensefalondan alınan 2x2x3 mm'lik doku implante edildi. Postoperatif hızla klinik belirtileri düzelmeye başlayan, tremor ve rijiditesi azalan hastanın 4. ayda yapılan muayenesinde Webster Disabilite Skoruna göre belirtilerinde ameliyat öncesine göre % 34'lük bir düzelme saptandı.

-
- * Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı.
** Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı.
*** Araş. Gör.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji Anabilim Dalı.
**** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı.

SUMMARY

Transplantation of Fetal Ventral Mesencephalon in Parkinson's Disease

A patient with Parkinson's Disease for the past 16 years underwent a right frontal craniotomy and through transcortical approach a 2x2x3 mm piece of mesencephalon obtained from 3 months old fetus was implanted into caudate nucleus. In early postoperative period, tremor ceased and rigidity improved progressively. 4 months after operation neurological examination according to Webster's Disability Score revealed 34 % improvement compared to preoperative period.

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, Parkinson Hastalığı modeli oluşturulan sıçanlarda ve primatlarda fetal dopaminerjik doku greftlerinin ortaya çıkan bozuklukları düzelttiği, histolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir¹⁻⁹. Ayrıca nörofarmakolojik metodlarla bu greftlerin dopamin sentezinde önemli bir enzim olan Tirozin hidroksilaz (TOH) aktivitesinde DOPA ve DOPAC düzeylerinde artmaya, dopaminerjik reseptörlerde düzelmeye de neden olduğu saptanmıştır^{1,6}.

Parkinson hastalığının medikal tedavisinde kullanılan ilaçların hastalığın ilerlemesini durduramaması ve yan etkileri, tedavide bir sorun olmaktadır.

Parkinson hastalığı olan hastalara açık kraniyotomi veya stereotaksik yöntemlerle kaudat nukleusa adrenal medulla veya fetal ventral mezensefalon greftleri konulduğu, hastaların klinik belirtilerinde kısmen veya tama yakın düzelme olduğu değişik yayınlarda bildirilmektedir¹⁰⁻¹⁵.

Bu çalışmaların ışığı altında medikal tedaviye cevap vermeyen hastamıza fetal dopaminerjik doku transplantasyonu yapıldı.

OLGU SUNUMU

63 yaşında sağ elini kullanan erkek hasta (A.T.), ellerinde titreme, yürüme ve konuşma güçlüğü nedeni ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinde 16 yıldan beri Parkinson Hastalığı tanısı ile çeşitli merkezlere yatırılarak medikal tedaviye alındığı ancak son zamanlarda şikayetlerinde giderek artma gözlenmesi, yatağa bağımlı hale gelmesi ve L-dopa aldığı anda alt ekstremitelerinde postür çözülmesi görülen hasta kliniğimize yatırıldı.

Yapılan muayenede şuur açık, koopere, oriente, bakışlar anlamsız, cilt seboreik ve hipersalivasyonu mevcuttu. Monoton ve kısık konuşması vardı.

Rijidite nedeni ile tüm ekstremitelerde istemli hareketler ileri derecede kısıtlıydı. Ellerde belirgin, tüm ekstremitelerde istirahat tremoru, kurşun boru belirtisi, sol alt ekstremitede postür refleksi saptandı.

Derin tendon refleksleri normaldi, patolojik refleks saptanmadı. Yüzeysel ve derin duyu bozukluğu yoktu. Serebellar testler yapılamadığından değerlendirilemedi. Yardımsız hareket edemiyordu. Rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu. Aksiyal ve koronal tomografik tetkiklerinde hafif ventriküler genişleme ve kortikal atrofi dışında patoloji saptanmadı.

Hasta kliniğe yatırıldıktan sonra anti-Parkinson ilaçları kesildi ve üç gün sonra birbirinden habersiz iki nörolog tarafından muayene edilerek Webster Disabilite Skoruna göre değerlendirilerek skoru 27 (tam kötü puan 30) olarak saptandı¹⁶. Hastaya 250 mg L-Dopa verildiğinde alt ekstremitelerde postür çözülmesi ortaya çıkıyordu. Nörologlar hastanın ilaç tedavisinden fayda görmediğini ifade ettiler.

Donör olarak kullanılan fötüs 12 haftalığı ve anneye psikojenik sorunları yüzünden teratojenik ilaç kullanması sonucu tüplerinin bağlanması ve abortus amacı ile seksiyon endikasyonu başka bir hastahane de konulmuştu. Transabdominal yolla alınan fötüs böbrek perfüzyon solüsyonu (Kidney Perfusion Solution, Fresenius AG D-6380 Bad Homburg Fed. Rep. of Germany) içine alınarak steril şartlarda buz içinde korunarak hastahane ameliyathanesine getirildi. Fötüsün ölümünden 20-25 dakika sonra beyin çıkarıldı ve ventral mezensefalonu alınarak soğutulmuş ringer laktat içinde meningeal zarlarından temizlendi ve 2x2x3 mm'lik iki parçaya ayrıldı.

Hastaya sağ koronel sütürün hemen önünde orta hattın 3-4 cm laterale frontal kraniotomi yapılarak girildi. Operasyon mikroskobu altında sulkal girişimle sağ lateral ventriküle ulaşıldı. Foramen Monro'nun ön ve lateralindeki Nukleus Kaudatus üzerine sub-ependimal olarak cep şeklinde 2x3x3 mm boyutlarında bir kavite açılarak içine, hazırlanan fetal greftler yerleştirildi ve silver kliplerle ependime tutturuldu.

SONUÇ

Postoperatif dönemde ameliyata ait patoloji saptanmadı. Anti-Parkinson tedavi verilmedi. Pre-operatif dönemde Webster skoru 27 olarak değerlendirilen hastanın postoperatif 4. gün yapılan değerlendirmede tremorunun özellikle sol ekstremitelerde kaybolduğu ve Webster skorunun 25'e düştüğü saptandı. 10 günlük aralarla yapılan değerlendirmelerde skor 21-19-19-18 olarak bulundu. Ame-

liyattan 2 ay sonra hasta yardımsız oturabilir, yemeğini yiyebilir hale geldi ve yazısında belirgin düzelme saptandı. Yüz mimikleri kısmen düzeldi ve hasta gülmeye başladı. Daha sonraki kontrollerde hastanın hafif destek yardımıyla kalkıp yürüyebildiği görüldü.

TARTIŞMA

Deney hayvanlarında nigrostriatal sistem kimyasal olarak tahrip edildiğinde ortaya çıkan fonksiyonel, farmakolojik ve ilaçla uyarılmış hareketlerin düzeldiği, konulan greftlerin alıcı doku ile bağlantılarını kurabildiği histolojik ve ultrastürüktürel çalışmalarla gösterilmiştir^{1,7,9}. Bu çalışmalarda önceleri fötal doku greft olarak kullanılmış fakat insanlarda kullanımın getireceği etik sorunlar ve doku reddi gibi olasılıklar yüzünden oto-greft olarak adrenal medulla greftleri denenmiştir. Yapılan araştırmalarda kromafin hücrelerinin çok iyi bir dopamin kaynağı olduğu, korpus striatuma ve ventrikül içine implante edildiklerinde küçük bir dopamin pompası gibi parankime ve ventrikül içine dopamin salıverdikleri bazı çalışmalarla gösterilmiştir¹¹. Fakat uzun süreli takiplerde adrenal medulla greftlerinin etkisinin azaldığı veya hiç etki göstermediği görülmüştür^{17,18,19}. Adrenal medulla greftlerine sinir büyüme faktörü içeren madde ilave edildiğinde greftin yaşama şansının arttığı da gösterilmiştir^{17,18}.

Bu çalışmaların ışığı altında ilk defa 1984 yılında İsveç'te medikal tedaviye cevap vermeyen Parkinsonlu iki hastaya oto-greft olarak sürrenal medulla greftleri stereotaksik olarak implante edilmiş¹⁰ fakat hastalarda başlangıçta hafif bir düzelme saptanmasına rağmen daha sonra klinik gerileme olmuştur. Bu olumsuz durum birkaç yıl greft çalışmalarının durmasına neden olmuştur. 1987 yılında Meksika'da Madrazo ve arkadaşları açık kraniotomi yöntemi ile lateral ventrikülün içinden kaudat nukleusa açtıkları bir kaviteye adrenal medulla greftlerini implante etmişlerdir¹¹. Hastaların klinik durumunda hızlı bir düzelme saptamışlardır. Bu klinik düzelmelerin geç sonuçları beklenmeden birçok ülkede 500'ün üzerinde hastaya adrenal medulla greftleri implante edilmiştir. Fakat geç dönemde yapılan değerlendirmeler adrenal medulla greftlerinin etkisinin iyi olmadığını, zamanla ortaya çıkan klinik iyileşmenin kötüleştiğini göstermiştir. 1988 yılında ise ilk defa fötal doku grefti Penn ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve hastalarda iyileşme ortaya çıktığı görülmüştür¹³.

Madrazo ve arkadaşları greftlemede açık kraniotomi ile girilerek lateral ventrikül yan duvarındaki kaudat nukleusa kavite açarak sürrenal medulla greftlerini parça olarak koyarken¹¹, Hitchcock²⁰, Lindvall ve arkadaşları²¹ grefti stereotaksik olarak doku suspansiyonu şeklinde kaudat nukleus ve putamene vermişlerdir. Bu çalışmalarda hastaların L-dopa kullanmaya devam ettikleri ve

greftlemeden 3 ay sonra dramatik bir düzelme olduğu bildirilmektedir. Bizim olgumuzda ise L-dopa verilmemesine rağmen greftlemeden 3 ay sonra Webster skoruna göre % 34'lük bir düzelme görüldü.

Penn ve arkadaşlarının da belirttiği gibi 5-7 gün süren somnolans hali bizim olgumuzda da gözlendi ancak bahsedildiği gibi taşikardi ve hipertansiyon saptanmadı¹³.

1970'lerde beynin immünojenik olarak ayrıcalıklı bir bölge olduğu ileri sürülmüştür. Bu yüzden beyne doku implantasyonlarından sonra immünosüpresif tedavi konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Madrazo ve arkadaşları¹⁴ immünosüpresif tedavi kullanırken Penn ve arkadaşları¹³, Freed ve arkadaşları¹⁵ kullanmamayı tercih etmektedirler. Biz immünosüpresif tedavi yapmamayı uygun gördük.

Sonuç olarak Parkinson Hastalığının medikal tedavisinde hastalığın ilerlemesi durdurulamamakta ve çoğu zamanda belirtileri tedaviye cevap vermemektedir. Bu nedenle greft çalışmaları hastalığın tedavisinde yeni bir çığır açacaktır.

KAYNAKLAR

1. KORFALI, E.: Sıçanlarda Denerve Edilmiş Korpus Striatumun Fötal Dopaminerjik Nöron Greftleriyle Reinnervasyonu, Bursa Üniv. Tıp Fak., Doçentlik Tezi, 1981.
2. BJÖRKLUND, A., DUNNET, S.B., STENEVI, U., et al.: Reinnervation of the Denervated Striatum by Substantia Nigra Transplants: Functional Consequence as revealed by Pharmacological and Sensorimotor Testing, Brain. Res. 199: 307-333, 1980.
3. BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Reconstruction of the Nigrostriatal Dopamine Pathway by Intracerebral Nigral Transplants, Brain Res., 177: 555-560, 1979.
4. BJÖRKLUND, A., STENEVI, U.: Reconstruction of Brain circuitries by neural transplants, Trends in Neuroscience, 2: 301-306, 1979.
5. PERLOW, M.J., FREED, W.J., HOFFER, B.J. et al.: Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system, Science, 204: 643-647, 1979.
6. INGWAR, M., LINDWALL, O., SCHMIDT, R.H., STENEVI, U., BJÖRKLUND, A.: Functional activity of intrastriatal transplants of substantia nigra as revealed by ¹⁴C-2 Deoxy-D-glucose autoradiography and dopamine metabolism measurements. Abstracts of the Fourth European

- Neuroscience Meeting. Brighton, U.K. September 16-19. 1980, Neled Suppl. 5 (1980) Elsevier/North Holland, p. 424.
7. FREED, W.J., PERLOW, M.J., KAROUM, F., OLSON, L., HOFFER, B.J., WYATT, R.J.: Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to the caudate nucleus: Long term behavioral biochemical and histochemical studies, *Ann. Neurol.*, 8: 510-519, 1980.
 8. MARK, J., PERLOW, WILLIAM J. FREED, BARRY J. HOFFER, AKE, SEIGER, RICHARD JED WYATT: Brain Grafts Reduce Motor Abnormalities Produced by Destruction of Nigrostriatal Dopamine System, *Science*. 204: 643-646, 1979.
 9. CHURCHILL, M., KANUICKI, M.: Bilateral Recovery of Striatal Dopamine After Unilateral Adrenal Grafting into the Striatum of the 1-Methyl-4-(2'-Methylphenyl)-1,2,3,6 - Tetrahydropyridine (2'CH₃-MPTP)-Treated Mouse, *J. Neuroscience Res.*, 25: 281-286, 1990.
 10. BACKLUND, E.-O., GRANDBERG, P.-O., HAMBERGER, B. et al.: Transplantation of Adrenal Medullary Tissue to Striatum in Parkinsonism: First Clinical Trials, *J. Neurosurg* 62: 169-173, 1985.
 11. MADRAZO, I., DRUCKER-COLIN, R., DIAZ, V., et al.: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's Disease. *N. Eng. J. Med.* 316: 831-834, 1987.
 12. OLANOW, C.W., KOLLER, W., GOETZ, C.G. et al.: Autologous Transplantation of Adrenal Medulla in Parkinson's Disease, *Arch. Neurol.* 47: 1286-1289, 1990.
 13. PENN, R.D., GOETZ, C.G., TANNER, C.M., et al.: The Adrenal Medullary Transplant Operation for Parkinson's Disease: Clinical Observations in Five Patients, *Neurosurgery Vol.(22), No: 6, Part: 1, 999-1004, 1988.*
 14. MADRAZO, I., FRANCO, BOURLAND, R., OSTROSKY-SOLIS, F., et al.: Fetal Homotransplants (Ventral Mesencephalon and Adrenal Tissue) to the Striatum of Parkinsonian Subjects. *Arch. Neurol.* 47: 1281-1285, 1990.
 15. FREED, C.R., BREEZE, R.E., ROSENBERG, N.L., et al.: Transplantation of Human Fetal Dopamine Cells for Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 47: 505-512, 1990.
 16. WEBSTER, D.D.: Critical Analysis of the Disability in Parkinson's Disease, *Modern Treatment*, 5: 257, 1963.
 17. STROMBERG, I., HERRERA-MARSCHITZ, M., UNGERSTEDT, U.,

- et al.: Chronic implants of cromaffin tissue into the dopamine-denervated striatum: effects of NGF on graft survival, fiber growth androtational behavior. *Exp. Brain. Res.* 60: 335-349, 1985.
18. KORFALI, E., DOYGUN, M., ULUS, İ. H. et al.: Effects of Neurotrophic Factors on Adrenal Medulla Grafts Implanted into Adult Rat Brains, *Neurosurg.* 22: 994-998, 1988.
19. RAKUNT, C.: Denerve Edilmiş Sıçan Beyni Dopaminerjik Sistemine Transplante Edilen Erişkin Adrenal Medulla Greftlerinin İncelenmesi. *Ondokuzmayıs Üniv. Tıp Fak., Doçentlik Tezi*, 1982.
20. HITCHCOCK, E.R., CLOUGH, C., HUGHES, R., et al.: Embryos and Parkinson's disease. *Lanced* 1: 1274, 1988.
21. LINDVALL, O., REHNCONA, S., BRUNDIN, P. et al.: Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease, *Arch. Neurol.* 46: 615-631, 1989.

Prof. Dr. Ender KORFALI
U.Ü. Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı
BURSA