

# Alzheimer Hastalığında Fimbriyaya Fötal Septal Greft İmplantasyonu

## Fetal Septal Graft Implantation in Alzheimer Disease

ENDER KORFALI, MUAMMER DOYGUN, NİHAT BALKIR, AHMET BEKAR, MEHMET ULUÇAY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (EK, MD, AB, MV) ve Nöroloji (NB) Anabilim Dalı, Bursa

**Özet :** Santral sinir sisteminin fonksiyonlarının nöropatolojik bölümünde artan bilgilerimiz sayesinde, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodegeneratif hastalıkların nöral greft implantasyonları ile tedavi olanağı artmaktadır. Fötal sinir hücresi greftlerinin tedavi amacıyla başarı ile kullanılması bizi Alzheimer hastalığında ilk deneye yöneltmiştir. 3 aylık fötusun ventrobazal önbeyinden elde edilen 3x3mm boyutlarındaki nöral greft sağ parietal kraniotomi ve interhemisferik girişimle, 61 yaşındaki tedaviye dirençli ve giderek kötüleşen Alzheimer hastasına implante edildi. Postoperatif ilk haftada vizüel halüsinasyonları ve çığlıkları durdu. İkinci haftada gatizmi düzeldi. Hasta basit soruları cevaplayabilecek ve objeleri isimlendirebilecek duruma geldi. WMS skalasına göre operasyon öncesi ve sonrası bir fark bulunmamasına rağmen, greftleme sonrasında hafıza ve davranışlarında önemli düzeltilmeler gözlemlendi. Bu düzeltme 7-8 ay sürdü ve daha sonra muhtemelen greft rejeksiyonuna bağlı olarak kayboldu.

Bizim bilgilerimize göre literatürde Alzheimer hastalığında ilk greft uygulamasıdır.

**Anahtar Kelimeler :** Alzheimer Hastalığı, Demans, Nöral greft

**Summary :** Increasing knowledge of the neuropathological aspect of the central nervous system function raises the possibility of treating neurodegenerative disease such as Parkinson's, Alzheimer Disease by neural graft implantation. The successful utilization of fetal nerve cells grafts as therapeutic tools has prompted us the first clinical trial in Alzheimer disease. A 3x3mm diameter neural graft obtained from ventrobasal forebrain of 3 months old fetus was implanted through right parietal craniotomy via interhemispheric approach into the fimbria of a 61 years old Alzheimer patient whom was unresponsive to any medical treatment and her symptoms worsening rapidly. Post-operative first week her visual hallucinations and screamings stopped. In the second week her gatizm were improved. She was able to answer simple questions and name objects. Though there was no significant difference pre-or post operatively found in Wechesler Memory Scale, she showed clinically significant memorial and behavioral improvement after grafting. This recovery lasted 7-8 months and gradually ceased probably due to graft rejection.

In our knowledge this is the first clinical grafting trial in Alzheimer's disease published in literature.

**Key Words :** Alzheimer's Disease, Dementia, Neural Graft.

### GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı, kognitif fonksiyonlarda ve hafızada ilerleyici kayıpla seyreden bir hastalıktır(22). Serebral kolinerjik transmisyonundaki ve bazal önbe-yinden kaynaklanan kortikal kolinerjik pro-jeksiyonlardaki anormaliteler kognitif fonksiyonlar-daki kayıplardan ve hafıza kayıplarından sorumlu-dur (1,22,23).

Deney hayvanlarında fimbriyanın kesilmesi veya nörotoksik ajanlarla destrüksiyonu, hayvanların kognitif fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(4). Bu azalmanın, kolinerjik nöron ihtiva eden fötal greftlerle yerine konulabildiği ise hafıza testleri ölçümleri ve nörofarmakolojik tetkiklerle gösterilmiştir (2,3,7,8,12,15).

Dopaminerjik sistem üzerinde yapılan deneysel

greft çalışmalarından sonra medikal tedaviye cevap vermeyen Parkinsonlu hastalarda sürrenal medulla-dan veya substansiya nigradan alınan greftler kau-dat nukleusa konmaya başlanmış ve iyi sonuçlar alındığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (10,16,19). Kli-niğimizde medikal tedaviye cevap alınamayan 11 hastaya dopaminerjik greft implantasyonu yapıldı ve klinik belirtilerde %30-50 oranında düzelmeler göz-lendi (13). Dopaminerjik sistemdeki bu başarılı sonuç-lardan sonra bir Alzheimer olgusunda fimbriyaya fötal septal greft implantasyonu yapıldı.

### OLGU SUNUSU

7-8 yıldan beri gittikçe ilerleyen unutkanlık yakın-maları olan ve son iki aydan beri yakınlarını tanıya-mama ve objeleri isimlendiremememe, kognitif fonksiyonlarında ileri derecede bozulma, yersiz ağ-lama ve gülme, gatizm ve görsel hallüsinasyonlarla başvuran 61 yaşındaki kadın olgumuz Alzheimer Has-talığı tanısı ile yatırıldı.

14.1.1991 tarihinde 3 aylık gebeliğin sonlandırıl-ması ile elde edilen fötüs böbrek perfüzyon solüsyo-nu(Kidney Perfusion Solution, Fresenius AG D-6380 Bad Hamburg Fed.Rep.of Germany) içine alınarak ster-il şartlarda buz içinde korundu. Açık kraniotomi ve interhemisferik girişimle sağ fimbriyaya 2x2x3mm'lik kavite açılmış olan hastaya, fötüsün ölümünden iki saat sonra, önbeyin ventro-bazalinden alınan septal greft soğutulmuş ringer laktat solüsyonu içinde hazırlanarak kavite içine implante edildi. Doku silver kliple fimbriyaya tutturuldu. Doku kültürleri yapı-lamadı.

Postoperatif 1. haftada hastanın anlamsız gülmeleri ve hallüsinasyonları kayboldu. 2. haftada gatizm düzeldi ve olgu tuvalete gitmeye başladı. Olgunun psikometrik testlerinde "WMS-Wechsler Memory Scale, WAIS-Wechsler Adult Inteligence Scale" (25) operasyon öncesine göre önemli bir fark gözlenme-di ancak kooperasyon kurulabilir, basit hesapları ya-pabilir ve okuyabilir hale geldi. Preoperatif dönemde hatırlayamadığı olayları hatırlamaya ve yeni şeyler öğrenmeye başladı. Hastanın yapılan poliklinik kont-rollerinde bu klinik düzelmenin 7-8 ay kadar sürdü-ğü ve daha sonra zaman zaman gatizm ve anlamsız gülmeleri görülmeye başladı. Operasyondan 1 yıl sonra yapılan kontrol muayenesinde hastanın hafı-za kusurlarının devam ettiği, gatizminin olduğu, ken-diliğinden kalkıp yürüyemediği ve yakınlarını tanımakta güçlük çektiği görüldü.

### TARTIŞMA

Sıçanlarda kolinerjik sistemin nörotoksik ajanlarla veya fimbriyanın mekanik olarak destrüksiyonu ile oluşturulan strüktürel, elektrofizyolojik ve davranış bozuklukları, hipokampusu veya fimbriyaya fötal sep-tal greft implantasyonları ile düzeltilebilmektedir (2,3,8,12,15). Bu çalışmalarda greftlerin yüksek affini-teli kolin uptake'ini düzelttiği ve azalmış olan mus-karinik reseptör bağlanma kapasitesini normale getirdiği gösterilmiştir (6,11,12,18). Histolojik çalışma-larda kolinerjik liflerin greft dokusundan alıcı hipokampusuna uzadıkları ve sinaps yaptıkları (3), nörokimyasal çalışmalarda ise transplantasyondan sonra alıcı hipokampusta kolinasetiltansferaz aktivi-tesinin tamir edildiğinde gösterilmiştir (2). Bu neden-le greft yeri olarak septum seçilerek hipokampusun innervasyonu amaçlanmıştır.

Parkinsonlu Hastalarda yapılan greftlerin sonuç-larının iyi olması, fötal septal greftlerin Alzheimer Hastalığının tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirdi ve bir Alzheimer olgumuza fötal septal greft implantasyonu yapıldı.

Postoperatif 1. haftada olgunun anlamsız gülme ve ağlamaları kayboldu, 2. haftada gatizm düzeldi. Olgunun daha sonra yapılan kontrollerinde objeleri isimlendirmede daha başarılı olduğu, yakınlarını ve komşularını tanıyabildiği ve basit hesaplar yapabilir hale geldiği görüldü. Olgunun semptomlarındaki bu düzelmeler "WMS-WAIS" psikometrik testlerinde farklılık yaratmamakla birlikte özellikle olgunun kog-nitif fonksiyonlarında 7-8 ay kadar süren bir düzel-meye neden oldu. Operasyondan bir yıl sonra hastanın düzelme gözlenen semptomlarında ani bir gerileme göstermesi greft rejeksiyonu sonucu oldu-ğu kanısını uyandırdı.

Sıçanlarda ve primatlarda allo ve ksenogreftlerin rejeksiyonunun az olması beyinin immunolojik ola-rak kısmen ayrıcalıklı bir doku olmasına bağlanmak-tadır (9). Bu ayrıcalığın nedenleri beyinde lenfatik drenajın yokluğu, beyin içinde yabancı antijenleri ta-nıyan ve immün hücrelere takdim eden hücrelerin olmaması, dokuların yüzeyinde önemli miktarda his-tokompabilite antijenlerinin olmaması, greftin küçük olması ve kan-beyin bariyerinden antijenlerin geç-me-mesi olarak sıralanabilir (5,9,17,20,21,26).

Sloan'a göre Medawar transplantasyon immuni-tesinin lokal bir reaksiyon olmayıp sistemik bir im-mun reaksiyon sonucu olduğunu göstermiştir (24).

Kan-beyin bariyeri intakt olduğunda aktive lenfositlere bir bariyer oluşturmadığı halde, immun sistem hücrelerinin geçişini engellemektedir. Bariyerin greft uygulaması sırasında yıkılması da donör hücreleri ve doku antijenlerinin kan dolaşımı ile konakçı lenfoid dokusuna taşınmasına ve sonuçta rejeksiyona neden olabilmektedir (24). Greft çalışmalarında bazı nöral greftler az veya hiç rejeksiyon belirtisi göstermezken bazılarında yaygın lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Greftlerin vaskülarizasyon oranı ve kan beyin bariyerinin açık kaldığı süre her zaman aynı olmadığından (5) immun cevap oluşumunda ve greftin yaşayabilme yeteneğinde önemli farklılıklar oluştuğu, ayrıca kan-beyin bariyerindeki daha sonraki bir bozulmanın da greft rejeksiyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir(24). İnsanlarda nöral doku transplantasyonları ile uğraşan Penn ve Freed gibi, bizde immunosüpresif ajan kullanmamaya karar verdik (7,16). Ancak hastada bir süre sonra, düzelme gözlenen semptomlardaki gerileme greft rejeksiyonu olarak karşımıza çıktı. Greftin yaşaması ve fonksiyonu için nöronotrofik faktörlerin gerektiği de gösterilmiştir (17). Bizim yaptığımız greft çalışmalarında üçüncü haftada ve sekizinci haftada akut gastrik kanama ve akciğer embolisi sonucu ölen iki Parkinsonlu hastada postmortem yapılan çalışmalarda greftin nekroze olduğu görülmüştür (Yayın için hazırlanıyor). Bu durum fetal greftlerinde adrenal medulla greftleri gibi rejeksiyona uğrayabileceğini göstermektedir.

İnsanlarda, greftlerin immun supresyon yokluğunda uzun sürede rejeksiyona uğradığı görülmektedir. Ancak bu konudaki tartışmalar hala devam etmekte ve nöral greft uygulanan hastalarda immun supresyon kullanımı herkes tarafından kabul görmektedir. Postoperatif dönemde olgunun klinik bulgularındaki bu düzelmeler, greftin fonksiyonuna bağlı olduğu açık olarak görülmesine rağmen, operasyondan bir yıl sonra hastanın kliniğindeki ani bozulma greft rejeksiyonu ile açıklanabilir. Olgumuz Alzheimer Hastalığında Dünyada ilk greft çalışması olduğundan sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılmadı. Bu sonuçlar erken olmakla birlikte Alzheimer Hastalığında fötal septal greftlerin kullanılabilirliğini gündeme getirmektedir.

**Yazışma Adresi :** Prof. Dr. Ender Korfalı  
U.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji  
Anabilim Dalı BURSA

Bu yazı 22.6.1992 tarihinde gelmiş ve 23.11.1992 de basım için kabul edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Biegon A, Hanau M, Greenberg V, et al: Aging and Brain Cholinergic Muscarinic Receptor Subtypes: An Autopadiographic Study in the Rat. *Neurobiol of Aging* 10(4):305-310, 1989
2. Björklund A, Gage FH, Schmidt RH, et al: Intracerebral grafting of neural cell suspension. VII. Recovery of choline acetyltransferase activity and achetyl-choline synthesis in the denervated hippocampus reinnervated by septal suspension implants. *Acta Physiol Scand (Suppl)* 522:59-66, 1983
3. Björklund A, Stenevi U: Reformation of the severed septohippocampal cholinergic pathway in the adult rat by transplanted septal neurons. *Cell Tissue Res* 185:289-302, 1977
4. Bray GM: Neural Transplantation. *Curr Opi in Neuro and Neurosurg* 3:926-933, 1990
5. Brundin P, Winder H, Nilsson OG, et al: Intracerebral xenografts of dopamine neurons: the role of immunosuppression and the blood-brain barrier. *Exp Brain Res* 75:195-207,1989
6. Dawson VL, Gage FH, Hunt MH, et al: Normalization of subtype-specific muscarinic receptor binding in the denervated hippocampus by septodivisional band grafts. *Exp Neurol* 106:115-124, 1989
7. Doygun M, Kaya N, Uysal S, et al: Kolinerjik Fötal Septal Greftlerde Muskarinik Reseptör Bağlanması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2:215-222, 1991
8. Dunnett SB, Low WC, Iversen SD, et al:Septal Transplants Restore Maze Learning in Rats with Fornix-Fimbria Lesions. *Brain Res.* 251:335-348, 1982
9. Fiandaca MS: Brain Grafting for Parkinsons Disease. *Transplantation* 51:549-556, 1991
10. Freed CR, Breeze RE, Rosenberg NL, et al: Transplantation of Human Fetal Dopamine Cells for Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 47:505-512, 1990
11. Joyce JN, Gibbs RB, Cotman CW, et al: Regulation of muscarinic receptor in hippocampus following cholinergic denervation and reinnervation by septal and striatal transplants. *J Neurosci* 9:2776-2791, 1989
12. Kaseda Y, Simon JR, Low WC: Restoration of High Affinity Choline Uptake in the Hippocampal Formation Following Septal Cell Suspension Transplants in Rats with Fimbria-Fornix Lesions. *J Neurochem* 53:482-488, 1989
13. Korfalı E, Doygun M, Bekar A, et al: Parkinson Hastalığında Fötal Ventral Mezensefalon Transplantasyonu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 3:507-513 ,1991
14. Korfalı E, DOYGUN M, Rakunt C, et al: The Effects of Neuronotrophic Factors on Adrenal Medulla Grafts Implanted into Adult Rat Brains. *Neurosurg* 22(6): 994-998, 1988
15. Low WC, Lewis PR, Bunch ST, et al: Function recovery following neural transplantation of embryonic septal nuclei in adult rats with septohippocampal lesions. *Nature* 300:260-262, 1982
16. Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F, et al: Fetal Homotransplants (Ventral Mesensefalon and Adrenal Tissue) to the Striatum of Parkinsonian Subjects. *Arch Neurol* 47:1281-1285, 1990
17. Marion DW, Pollack IF, Lund RD: Patterns of immune rejection of mouse neocortex transplanted into neonatal rat brain and effects of host immunosuppression. *Brain Res* 519:133-143, 1990
18. Nilson OG, Kalen P, Rosengren E, et al: Achetyl-choline release from intrahippocampal septal grafts is under control of the host brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:2647-2651, 1990
19. Penn RD, Goetz CG, Tanner CM, 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
20. Perry VH, Lund RD: Microglia in retinae transplanted to the central nervous system. *Neuroscience* 31:453-462, 1989
21. Poltorak M, Freed WJ: Immunological reactions induced by intracerebral transplantation: evidence that host microglia but not astroglia are the antigen presenting cells. *Exp Neurol* 103:222-133,1989
22. Reinikainen KJ, Riekkinen PJ, Halonen T, et al: Decreased Muscarinic Receptor Binding in Cerebral Cortex and Hippocampus in Alzheimer's Disease. *Life Sci* 41:453-461, 1987
23. Segal M, Greenberg V, Milgram NW: A Functional Analysis of Connections between Grafted Septal Neurons and Host Hippocampus. *Prog Brain Res* 71:349-358, 1987
24. Sloan DJ, Wood MJ, Charlton HM: The immuno response to intracerebral neural grafts. *TINS* 14:341-346, 1991
25. Wechesler D: The psychological corporation. *Wechesler Memory Scale(WMS)* 1974, pp6-11.
26. Widner H, Brundin P, Björklund A, et al: Survival and immunogenicity of dissociated allogeneic fetal neural dopamine-rich grafts when implanted into the brain of adult mice. *Exp Brain Res* 76:187-197,1989