

Η διαχρονική συμμετοχή της Νευροχειρουργικής

*Οι μελλοντικές προοπτικές στην αντιμετώπιση
των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων και των
χρονίων μη αναστρέψιμων βλαβών του εγκεφάλου*

Dr. med. Κίμων Νανάσης
Αν. Καθηγητής Νευροχειρουργικής
Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Εισαγωγή

Για περίπου έναν αιώνα η ειδικότητα της Νευροχειρουργικής εστίασε το ενδιαφέρον της στην αφαίρεση παθολογικού ιστού –νεοπλασματικού ή φλεγμονώδους–, στην αφαίρεση υλικού μεσοσπονδυλίων δίσκων, αιματωμάτων, ξένων σωμάτων κ.λπ. Σταδιακά ασχολήθηκε με την αντιμετώπιση αγγειακών και άλλων δυσπλασιών, με την αποκατάσταση της αιματικής ροής, την παροχέτευση του ΕΝΥ, την αποκατάσταση περιφερικών νεύρων και την αναδόμηση των προστατευτικών ανατομικών δομών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η Λειτουργική Νευροχειρουργική αναπτύχθηκε τα τελευταία 50 χρόνια και εστιάστηκε στην καταστροφή, αφαίρεση και τελευταία στη διέγερση εν τω βάθει ανατομικών δομών του εγκεφάλου, λόγω του συσχετισμού τους με την επιληψία, με κινητικές νόσους ή παθολογική συμπεριφορά. Στο διάστημα αυτό η ενασχόληση της Νευροχειρουργικής με τις νευροεκφυλιστικές νόσους αφορούσε κατά κύριο λόγο στη νόσο του Πάρκινσον με στόχο την τροποποίηση των συμπτωμάτων της. Τα 20 τελευταία χρόνια τόσο σε πειραματικό όσο και σε κλινικό επίπεδο σημειώθηκαν αξιόλογες προσπάθειες για την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων με τη στερεοτακτική εμφύτευση νευρομοσχευμάτων στις δομές εκείνες που ενοχοποιούνται για καθεμιά από αυτές. Αυτό έγινε εφικτό διότι τα αποτελέσματα της βασικής και της πειραματικής έρευνας ανέτρεψαν την παραδοσιακή αντίληψη ότι ο νευρικός ιστός και δη η βασική

του μονάδα, ο νευρών, δεν αναγεννώνται ή δεν μπορούν να αντικατασταθούν. Έτσι η ραγδαία ανάπτυξη μεταπολεμικής της στερεοταξίας και της λειτουργικής νευροχειρουργικής, καθώς και των νευροαπεικονιστικών μεθόδων, κατέστησαν εφικτή με ακρίβεια χιλιοστών την τρισδιάστατη στόχευση των εν τω βάθει εγκεφαλικών δομών, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν ήπιες χειρουργικές μέθοδοι τροποποίησης ή διέγερσης αυτών, ιδίως στη νόσο του Πάρκινσον και σε άλλες κινητικές νόσους, αλλά και να δοθεί η δυνατότητα προσπέλασης των δομών αυτών προς εμφύτευση νευρομοσχευμάτων σε νευροεκφυλιστικές νόσους, ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα και σε βλάβες απο τραυματισμούς του Κ.Ν.Σ.

Ανάλυση

Με βάση τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα, είναι αδιαμφισβήτητη πλέον η συνεχώς αυξανόμενη σημασία των βλαστικών κυττάρων, σημαντική πηγή των οποίων είναι το ομφαλοπλακουντιακό αίμα (ΟΠ.Α), στην έρευνα και τη θεραπεία ανιάτων ή δυσεπίλυτων ασθενειών. Η εξέλιξη αυτή είναι το αποτέλεσμα των συνεχιζόμενων ερευνητικών ανακαλύψεων, που έχουν ως επακόλουθο τις συνεχώς αυξανόμενες κλινικές εφαρμογές που σχετίζονται με τα βλαστικά κύτταρα. Από την αξιολόγηση των στοιχείων της διεθνούς έρευνας εδραιώνεται η πεποίθηση ότι ο προσεκτικός χειρισμός του επιστημονικού επιτεύγματος των βλαστικών κυττάρων, από ιατρικής, νομικής, πολιτικής, κοινωνικής, οικονομικής και κυρίως βι-

οηθικής σκοπιάς, είναι θεμελιώδους σημασίας και δεν πρέπει να ακυρωθεί η αξία του στην πράξη από άστοχες επιλογές. Κάτι τέτοιο θα στερούσε την επιστημονική κοινότητα από σημαντικά θεραπευτικά και ερευνητικά μέσα. Τα βλαστικά κύτταρα είναι αρχέγονα, μη εξειδικευμένα, κύτταρα, που διαιρούνται διαρκώς και έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε οποιοδήποτε άλλο είδος κυττάρου. Αποστολή τους είναι να δημιουργήσουν όλους τους ιστούς και όλα τα όργανα του σώματος. Οι κυριότερες ιδιότητές τους, που τα διαφοροποιούν από τα υπόλοιπα είδη κυττάρων, είναι οι εξής: (1) είναι μη εξειδικευμένα κύτταρα, (2) έχουν την ιδιότητα της αυτοανανέωσης και (3) έχουν την ιδιότητα της διαφοροποίησης, ώστε υπό συγκεκριμένες φυσιολογικές ή πειραματικές συνθήκες μπορούν να προσχθούν σε διαφοροποιημένα κύτταρα, με ειδικές λειτουργίες, όπως καρδιακά, νευρικά, μυϊκά κ.λπ. Η ιδιότητα αυτή ονομάζεται πλαστικότητα. Τα βλαστικά κύτταρα, βάσει της προέλευσής τους και των δυνατοτήτων διαφοροποίησης που παρουσιάζουν, διακρίνονται στους εξής τύπους: (α) εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα, τα οποία είναι ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από έμβρυα μετά τη διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Είναι τα πιο ισχυρά, «τεχνικά» με τις μεγαλύτερες δυνατότητες διαφοροποίησης και προοπτικές. Η εμβρυϊκή τους όμως προέλευση εγείρει πολλαπλά ηθικά και νομικά διλήμματα, (β) βλαστικά κύτταρα ιστών ενηλίκων, τα οποία είναι πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, που προέρχονται από διάφορους ιστούς ενηλίκων. Την κύρια πηγή τους αποτελεί ο μυελός των οστών, όμως υποπληθυσμοί τους βρίσκονται επίσης στο αίμα, στον εγκέφαλο, το ήπαρ κ.α. Είναι γηραιότερα κύτταρα, με ασθενέστερο δυναμικό και απαιτούν ιδιαίτερη επεξεργασία συμβατότητας, ώστε να αποφευχθεί πιθανή απόρριψη του μοσχεύματος και (γ) βλαστικά κύτταρα ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠ.Α), τα οποία ταξινομούνται ως βλαστοκύτταρα ενηλίκων, είναι όμως μόνον 9 μηνών και έχουν δυναμικό πλαστικότητας ανάλογο με αυτό των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται εκτεταμένες έρευνες και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της βιολογίας των βλαστικών κυττάρων, υποσχόμενη ολοένα αυξανόμενες θεραπευτικές δυνατότητες, με τις ακόλουθες κλινικές ε-

φαρμογές:

(i) Μεταμοσχεύσεις. Μέχρι σήμερα πραγματοποιήθηκαν παγκοσμίως πάνω από 6.000 μεταμοσχεύσεις, καλύπτοντας ένα μεγάλο φάσμα ιατρικών εφαρμογών, όπως τις οξείες και χρόνιες λευχαιμίες, τις διαταραχές βλαστοκυττάρων, φαγοκυττάρων, αιμοπεταλίων, διάφορα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λεμφοϋπερπλασίες, αιμοσφαιρινοπάθειες, το νευροβλάστωμα, τις μυελοϋπερπλασίες, τις ιστοκυτταρικές διαταραχές, τις ανοσοανεπάρκειες και τις συγγενείς διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος. (ii) Αναγεννητική Ιατρική. Η ιδιότητα των βλαστοκυττάρων να διαφοροποιούνται, υπό κατάλληλες συνθήκες, σε διάφορους τύπους κυττάρων (πλαστικότητα), δημιουργεί την ελπίδα ότι τα βλαστικά κύτταρα θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αντικαταστήσουν ή για να ανανεώσουν ιστούς που νοσούν ή έχουν τραυματιστεί στη νόσο του Parkinson, όπου τα βλαστοκύτταρα θα μπορούν να ανανεώσουν ή να ανεφοδιάσουν τα κατεστραμμένα βλαστικά κύτταρα, στη Σκλήρυνση κατά πλάκας, με τη χρήση των βλαστοκυττάρων για την επιβράδυνση και την αναστροφή της νόσου, στον Σακχαρώδη διαβήτη με την εφαρμογή των βλαστοκυττάρων για την αναγέννηση της παγκρεατικής λειτουργίας και την παραγωγή ινσουλίνης, όπως και για την αναγέννηση του καρδιακού ιστού για τη θεραπεία διαφόρων καρδιακών παθήσεων. (iii) Γονιδιακή Θεραπεία, η οποία αναπτύσσεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια, ως ένας νέος τομέας της βιοτεχνολογίας. Η γονιδιακή θεραπεία αφορά στην παρεμβολή νέων γονιδίων στους ιστούς των κυττάρων, με την εφαρμογή της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, αντικαθιστώντας ουσιαστικά ένα ελαττωματικό γονίδιο με ένα λειτουργικό. Ως φορείς των υγιών γονιδίων χρησιμοποιούνται αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία μεταμοσχεύονται στους ασθενείς. Η πλειονότητα των κλινικών δοκιμών γονιδιακής θεραπείας επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καρκίνου (μαστού, ωθηκών, λευχαιμία, λέμφωμα) και σε μονογονιδιακές ασθένειες, όπως ορισμένες ανοσοανεπάρκειες και αναιμίες (π.χ., μεσογειακή αναιμία), αλλά και σε όγκους του Κ.Ν.Σ.

Η χρήση των βλαστικών κυττάρων για θεραπευτικούς σκοπούς έχει αποκτήσει ήδη μεγάλο κύρος στην επιστημονική κοινότητα και αναμένεται να αυξάνει διαρκώς ο αριθμός των ασθενειών

που θα αντιμετωπίζονται μέσω αυτών. Πειραματικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε θεραπείες για τις καρδιοπάθειες, την παράλυση, τις μετατραυματικές ή ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες, τον σακχαρώδη διαβήτη, ορισμένες γενετικές ασθένειες, καθώς και για την αναγέννηση των δοντιών σε ενήλικες. Τα βλαστικά κύτταρα που απομονώνονται από έμβρυα στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης μπορούν να καλλιεργηθούν στο εργαστήριο για να δώσουν μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών ιστών για μεταμόσχευση. Η διαδικασία αυτή προκαλεί τις αντιδράσεις όσων εναντιώνονται στις αμβλώσεις, ακόμα και αν τα έμβρυα αυτά πλεονάζουν από κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και πρόκειται ούτως ή άλλως να καταστραφούν. Βλαστικά κύτταρα είναι δυνατόν να απομονωθούν και από ενήλικες, χωρίς όμως αυτά να διαθέτουν όλες τις δυνατότητες των αντιστοιχών εμβρυϊκών κυττάρων. Το ΟΠ.Α είναι πλούσιο σε αρχέγονα, βλαστικά κύτταρα, τα οποία μπορεί εύκολα να συλλεχθούν, να υποστούν επεξεργασία και να κρυσταλλωθούν για πιθανή μελλοντική χρήση, ενώ για τη χρήση τους δεν εγείρονται ηθικά διλήμματα. Τα βλαστοκύτταρα που συλλέγονται είναι αρχέγονα, πρωτόγονα κύτταρα του αίματος και έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα μόνο για τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, με αποδεδειγμένη επιτυχία. Η διαπίστωση από διάφορα πειραματικά μοντέλα ότι τα κύτταρα αυτά μπορούν να εξελιχθούν στο μέλλον με τις κατάλληλες εργαστηριακές συνθήκες και σε άλλες κυτταρικές σειρές, όπως, για παράδειγμα, σε νευρικά κύτταρα, δημιουργεί βάσιμες προοπτικές για την εξέλιξη νέων και αποτελεσματικότερων θεραπειών σε διάφορα νευροεκφυλιστικά κυρίως νοσήματα, αλλά και σε χρόνιες μη αναστρέψιμες βλάβες του Κ.Ν.Σ., απότοκες μετατραυματικών, ισχαιμικών και άλλων επιβλαβών παραγόντων σε επίπεδο αρχιτεκτονικής δομής του νευρικού ιστού. Παρομοίως διανοίγεται η προοπτική για την αναπαραγωγή κυττάρων του καρδιακού μυός, του παγκρέατος, του ήπατος κ.ά. Στις δημόσιες τράπεζες φυλάσσονται τα βλαστικά κύτταρα, που δωρίζονται από τους γονείς, για να χρησιμοποιηθούν από οποιονδήποτε συμβατό αποδέκτη, οπουδήποτε στη γη. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται μια παγκόσμια δεξαμενή βλαστικών κυττάρων. Ταυτόχρονα αναπτύσσονται και οι ιδιωτικές τράπεζες. Δύο ανεξάρτητες μεταξύ τους ερευνητικές ομάδες στις

Η.Π.Α. και την Ιαπωνία ανακοίνωσαν το 2007 ότι κατάφεραν να μετατρέψουν κύτταρα δέρματος σε πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, εφαρμόζοντας μια μέθοδο επαναπρογραμματισμού των κυττάρων, ώστε να «μιμηθούν» τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα. Η νέα μέθοδος παρακάμπτει έτσι τη χρήση των ανθρώπινων εμβryών και τα σχετικά ηθικά διλήμματα. Η μέθοδος εκτιμάται ότι θα καθυστερήσει πολύ μέχρι να δώσει πρακτικά αποτελέσματα. Στην παρούσα φάση τα κύτταρα αυτά δεν θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς δεδομένου ότι έχουν τροποποιηθεί γενετικά και θα μπορούσαν θεωρητικά να προκαλέσουν καρκίνο. Η Μ. Βρετανία έγινε η πρώτη χώρα του κόσμου που ίδρυσε το 2004 τράπεζα για την αποθήκευση βλαστικών κυττάρων. Ο νέος φορέας προκαλεί αντιδράσεις από πολέμιους των αμβλώσεων, καθώς συλλέγει κύτταρα που προέρχονται από ανθρώπινα έμβρυα. Το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ενέκρινε τον Απρίλιο του 2007 νέο κανονισμό για την αδειοδότηση νέων ιατρικών τεχνολογιών, όπως τα βλαστικά κύτταρα, παρά την αντίθεση πολλών βουλευτών για λόγους ηθικής. Ο νέος κανονισμός δημιουργεί μια κεντρική υποχρεωτική διαδικασία για την έγκριση νέων ιατρικών μεθόδων, που βασίζονται στη μηχανική ιστών και κυττάρων, όπως οι γονιδιακές θεραπείες και τα βλαστοκύτταρα. Στην Ελλάδα η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής τάσσεται υπέρ της έρευνας στα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα.

Νευροχειρουργικές παρεμβάσεις στη νόσο του Parkinson

Η νευροχειρουργική θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον στηρίχθηκε αρχικά στη στερεοτακτική πρόκληση βλάβης στον θάλαμο με ιδιαίτερη επιτυχία στην αντιμετώπιση του τρόμου. Η χρήση της θαλαμοτομής παρά τον αρχικό ενθουσιασμό υποχώρησε σημαντικά με την εισαγωγή το 1968 της Levodopa στη φαρμακευτική θεραπεία της νόσου. Η ανάπτυξη της νευροφυσιολογίας και των νευροαπεικονιστικών μεθόδων έδωσαν νέα ώθηση στη λειτουργική Νευροχειρουργική. Έτσι σήμερα γίνεται κατά προτίμηση η διέγερση του υποθαλαμικού πυρήνος ή της έσω ωχράς σφαίρας με εμφύτευση ηλεκτροδίων στις εν λόγω περιοχές, ενώ η ωχροτομή και η θαλαμοτομή έχουν πλέον παρηγορικού χαρακτήρος ένδειξη σε ορισμένες μόνον περιπτώσεις. Μέχρι το 1975

έγιναν παγκοσμίως περί τις 75.000 θαλαμοτομές, αρχής γενομένης από τη δεκαετία του '50. Μετά τις θεαματικές προόδους στη φαρμακευτική αγωγή περιορίστηκε η χρήση της θαλαμοτομής, όπως και της ωχροτομής, για τις περιπτώσεις εκείνες που δεν ανταποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή και σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους η χρήση της Levodopa προκαλούσε κλινικά προβλήματα, όπως δυσκινησία και κινητικές διαταραχές. Η αυξανόμενη εμπειρία της Λειτουργικής Νευροχειρουργικής και η καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας των βασικών γαγγλίων ανέδειξαν νέους ανατομικούς στόχους, οι οποίοι καθορίζονται με μεγαλύτερη σαφήνεια και ακρίβεια και μπορούν να προσφέρουν σημαντικά κλινικά οφέλη χρησιμοποιούμενοι ως στόχοι ανατομικής τροποποίησης ή διέγερσης στις νευροεκφυλιστικές νόσους. Η χρήση της νέας γενεάς στερεοτακτικών πλαισίων προσφέρει ακρίβεια υπολογισμών της τάξεως του 1 mm. Έχει αναφερθεί σε πολλαπλές εργασίες σημαντική βελτίωση της βραδυκινησίας, της δυσκαμψίας και του τρόμου μετά ωχροτομή. Επιπλοκές παρατηρούνται στο 4% των ασθενών και αφορούν την ισορροπία, την ομιλία και τον ψυχισμό. Η θνητότητα των μεθόδων αυτών κυμαίνεται μεταξύ 0-1%. Κατά τη διάρκεια της ωχροτομής οι μεταβολές της κλινικής συμπτωματολογίας κατά τη διεγχειρητική εφαρμογή της διέγερσης του στόχου αξιολογούνται πριν προκληθεί η τελεσίδικη βλάβη στον προεπιλεγέντα στόχο. Τόσο οι παράμετροι διέγερσης, όσο και της πρόκλησης της βλάβης είναι διεθνώς καθορισμένες. Αν κατά τη διάρκεια πρόκλησης της βλάβης παρατηρηθεί οιαδήποτε επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, η επέμβαση διακόπτεται αμέσως. Για τους παραπάνω λόγους οι επεμβάσεις αυτές γίνονται χωρίς νάρκωση με την ομάδα αξιολόγησης του ασθενούς –νευρολόγος, νευροφυσιολόγος, ψυχίατρος– παρούσα στο χειρουργείο. Η θαλαμοτομή και η ωχροτομή τείνουν τώρα να αντικατασταθούν από μεθόδους που δεν προϋποθέτουν την πρόκληση τελεσίδικης ανατομικής βλάβης, αλλά βασίζονται στη συνεχή διέγερση μετά τη στερεοτακτική τοποθέτηση ηλεκτροδίου στις εν τω βάθει δομές του εγκεφάλου, όπως στον υποθαλαμικό πυρήνα και στην έσω ωχρά σφαίρα. Η μέθοδος είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς και τα αποτελέσματα ενθαρρυντικά. Αφού γίνουν δοκιμασίες με παροδικό εξωτερικό διεγέρτη και

καθορισθούν οι πλέον ευνοϊκές παράμετροι διέγερσης, τα ηλεκτρόδια συνδέονται με γεννήτρια διέγερσης, που τοποθετείται στην υποκλείδιο χώρα. Τώρα με τις μπαταρίες λιθίου ο χρόνος ζωής αυτών των γεννητριών φθάνει τα 12 χρόνια. Αν καταστεί αναγκαίο υπάρχει η δυνατότητα έξωθεν τροποποίησης των παραμέτρων διέγερσης. Οι περισσότερες επιστημονικές ομάδες δίνουν τώρα το προβάδισμα σε αυτή τη μέθοδο και χρησιμοποιούν τη θαλαμοτομή και την ωχροτομή παρηγορικά σε ειδικές μόνον περιπτώσεις. Δεν υπάρχει αμφιβολία ως προς το ότι η Λειτουργική Νευροχειρουργική με τους νέους ανατομικούς στόχους και τις νέες τεχνικές μπορεί στα χέρια έμπειρης ομάδας να βοηθήσει σημαντικά στη θεραπεία επιλεγμένων περιπτώσεων με νόσο του Πάρκινσον. Από το 1990 μέχρι σήμερα δημοσιεύτηκαν περί τις 500 εργασίες επί του θέματος και συμπεριλαμβάνουν περί τους 10.000 χειρουργηθέντες ασθενείς. Δυστυχώς λίγες είναι οι προοπτικές μελέτες με παρακολούθηση για μεγάλο χρονικό διάστημα και με ύπαρξη ομάδος συγκριτικού ελέγχου. Τέτοιες πλήρεις μελέτες περιλαμβάνουν μόνον 196 ασθενείς. Για να εκτιμηθεί λοιπόν η μακροχρόνια επίδραση των επεμβάσεων αυτών σε σχέση με την ποιότητα ζωής των ασθενών και την απόδοσή τους σε σχέση με το κόστος χρειάζονται μεγαλύτερες ελεγχόμενες μελέτες. Η εντατική βασική έρευνα της τελευταίας 20ετίας με πειράματα σε επίμυες με τη μεταμόσχευση εμβρυϊκών ή προερχομένων από καλλιέργεια ή γενετικά τροποποιημένων κυττάρων μέσα στον εγκέφαλό τους αύξησε τις γνώσεις μας σε σχέση με την αναγεννητική ικανότητα και την πλαστικότητα του νευρικού ιστού και εδραίωσε την πεποίθηση ότι υπάρχει προοπτική για παρεμβάσεις που σκοπό έχουν την αναδόμηση του νευρικού ιστού. Πρώτος στόχος υπήρξε η αντικατάσταση των απωλεσθέντων ντοπαμινεργικών νευρώνων στη νόσο του Πάρκινσον. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν εμβρυϊκά μοσχεύματα με ντοπαμινεργικά κύτταρα που τοποθετήθηκαν στερεοτακτικά στο ραβδωτό σώμα των ασθενών. Ενώ στην αρχή παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση, συν τω χρόνω αυτή εξανεμίσθη. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι αυτό οφείλετο στο χαμηλό ποσοστό επιβίωσης των μεταμοσχευθέντων κυττάρων, που υπολογίζεται στο 5-10%. Εναλλακτικά αντί των εμβρυϊκών κυττάρων χρησιμοποιήθηκε αυτόλογο μόσχευμα μυελού των επινεφριδίων,

τα κύτταρα χρωμαφίνης του οποίου παράγουν κατεχολαμίνες, αλλά δεν επιβιώνουν επί μακρόν στο νέο περιβάλλον. Ως άλλη εναλλακτική λύση προτείνονται τα εμβρυικά χοίρια ξενομοσχεύματα για τα οποία δεν τίθενται ηθικά διλήμματα, αλλά στην περίπτωση τους είναι αναγκαία η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή του δέκτη. Πλέον πρόσφατες και ελκυστικές εναλλακτικές λύσεις είναι τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα προς παραγωγή ντοπαμίνης ή η χρήση νευροτροφικών αυξητικών παραγόντων καθώς και τα στελεχιαία νευρικά κύτταρα, που υποκείμενα σε καλλιέργεια αναπτύσσουν μεγάλο αριθμό νευρώνων, αστροκυττάρων και ολιγοδενδροκυττάρων. Η νόσος του Πάρκινσον απετέλεσε την αρχέτυπο νόσο για θεραπεία με νευρομεταμόσχευση. Περιορισμένες απόπειρες έγιναν στη νόσο του Huntington και μόλις την τελευταία πενταετία στη νόσο του Alzheimer. Πολλά θα χρειαστεί ακόμη να διευκρινιστούν και να εξελιχθούν στον τομέα αυτό για να περάσει η μεταμόσχευση νευρικού ιστού από το πειραματικό στο ευρύ κλινικό πεδίο.

Νευροχειρουργικές παρεμβάσεις στη νόσο του Alzheimer

1. Παροχέτευση ENY

Στο πανεπιστήμιο του Stanford ο Silverberg με τους συνεργάτες του σχεδίασαν μία προοπτική ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη για να διερευνήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας παροχέτευσης του ENY σε πάσχοντες από τη νόσο του Alzheimer. Χρησιμοποιήθηκε κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση χαμηλής ροής. Επιλέχθηκαν 29 ασθενείς με νόσο του Alzheimer στους οποίους αποκλείστηκαν ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσεως και άλλα αίτια της άνοιας. Έγινε τυχαία επιλογή ως προς το ποιοι θα υποστούν την κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση. Ακολούθησαν και για τις 2 ομάδες ψυχομετρικές δοκιμασίες ανά τρίμηνο για έναν χρόνο. Στους παροχετευθέντες ασθενείς γίνονταν μετρήσεις στα ίδια χρονικά διαστήματα στο ENY για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των MAP-tau και Αβ(1-42) AD biomarkers-βιοδεικτών, οι οποίοι βρέθηκαν σημαντικά και σταθερά μειωμένοι στο ENY του κοιλιακού συστήματος. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η εκτίμηση της κλινικής πορείας έγινε βάσει της κλίμακας κατάταξης

της άνοιας κατά Mattis. Η ομάδα με την παροχέτευση δεν παρουσίασε μεταβολή στη διάρκεια του έτους, εν αντιθέσει με την ομάδα ελέγχου που είχε σαφή επιδείνωση. Η θετική επίδραση της παροχέτευσης αποδίδεται στη μείωση της συγκέντρωσης και άρα της τοξικής δράσης των πεπτιδίων που αναφέρθηκαν. Λόγω των αισιόδοξων αυτών αρχικών διαπιστώσεων ξεκίνησε μία νέα ελεγχόμενη διπλή τυφλή μελέτη τυχαίας επιλογής με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη.

2. Διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου

Σε μία πιλοτική μελέτη ο Sjogren με τους συνεργάτες του στη Σουηδία τοποθέτησαν σε 10 ασθενείς με ελαφράς έως μετρίου βαρύτητας νόσο του Alzheimer ένα σύστημα διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου στην αριστερά αυχενική χώρα, όπως αυτό που χρησιμοποιείται την τελευταία 15ετία για την αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας και σπανίως στη βαριά κατάθλιψη. Ανταπόκριση στη θεραπεία θεωρήθηκαν η βελτίωση και η στασιμότητα των συμπτωμάτων με βάση την κλίμακα ADAS-cognitive. Έτσι 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας 7 από τους 10 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση σε σχέση με τις τιμές εκκίνησης πάντα κατά την κλίμακα ADAS-cognitive. Συνολικά οι 10 ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο βελτίωση κατά 2.5 μονάδες 6 μήνες μετά την έναρξη της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου. Δεδομένου ότι η τυπική ετήσια επιδείνωση στους πάσχοντες από τη νόσο του Alzheimer βάσει της ίδιας κλίμακας αξιολόγησης είναι 9 μονάδες, προκύπτει ότι η ανταπόκριση ήταν σημαντική. Οι 3 από τους 7 βελτιωθέντες ασθενείς ήταν υπό αγωγή με αναστολείς της χολινεστεράσης, ενώ οι 4 όχι. Οι παρενέργειες που κατεγράφησαν ήταν ήπιες και παροδικές. Ο μηχανισμός δράσης της εν λόγω μεθόδου δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Γνωρίζουμε ότι το 90% των ιών του πνευμονογαστρικού νεύρου είναι κεντρομόλο και ότι η διέγερσή του προκαλεί αλλαγή του καθεστώτος μεταφοράς πάνω από το επίπεδο του δικτυωτού σχηματισμού, διεγείρει το νοραδρενεργικό σύστημα, προκαλεί αύξηση του μεταβολίτη της σεροτονίνης-5, υδροξυινδολεϊκό οξύ, στο ENY, αύξηση της αιμάτωσης στον ραχιαίο προμήκη, θάλαμο, υποθάλαμο, νήσο και οπισθία έλικα. Πέραν αυτών το πνευμονογαστρικό νεύρο καταλήγει

στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδος η οποία στέλνει ίνες στον ραφαίο πυρήνα που ελέγχει το επίπεδο εγρήγορσης και στον οποίο σχεδόν αποκλειστικά ευρίσκεται η σεροτονίνη. Τα αρχικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ίσως η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου (VNS) να αποτελέσει στο μέλλον μία χρήσιμη συμπληρωματική θεραπεία στους λαμβάνοντες χολινεργική θεραπεία ή την εναλλακτική θεραπευτική λύση σε όσους δεν την ανέχονται.

3. Νευρομεταμόσχευση

Σε μία πρωτοποριακή διαδικασία από τον Απρίλιο του 2002 η ομάδα του Tuszyński στο πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας εμφύτευσε στερεοτακτικά γενετικά τροποποιημένο ιστό στον εγκέφαλο ασθενούς ευρισκομένης στο αρχικό στάδιο της νόσου του Alzheimer. Είχε προηγηθεί 12χρονη πειραματική μελέτη σε πιθήκους στους οποίους διαπιστώθηκε ότι το 40% των χολινεργικών νευρώνων υποστρέφεται με την πρόοδο της ηλικίας, αλλά επανέρχονται σχεδόν στο φυσιολογικό και ως προς το μέγεθος και ως προς την ποσότητά τους, αν εμφυτευθούν χειρουργικά κύτταρα που υπέστησαν γενετική τροποποίηση, ώστε να παράγουν τον νευροαυξητικό παράγοντα (NGF).

Στη συγκεκριμένη ασθενή και σε άλλους 7 ασθενείς που ακολούθησαν έγινε στερεοτακτική τοποθέτηση 5 εμφυτευμάτων στη βάση του μετωπιαίου λοβού και συγκεκριμένα στον βασικό πυρήνα του Meynert, ο οποίος περιέχει χολινεργικά κύτταρα και υποστρέφεται στη νόσο του Alzheimer. Τα εμφυτεύματα παρασκευάστηκαν από τον νευρικό ιστό του δέρματος των ιδίων των ασθενών και υπέστησαν γενετική τροποποίηση και καλλιέργεια επί τρίμηνο, ώστε να φθάσουν σε σημείο παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων NGF. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες και σε δοκιμασίες μνήμης που συνεχίζονται. Τα αποτελέσματα της 1ης φάσης της κλινικής αυτής δοκιμασίας, μετά από μετεγχειρητική παρακολούθηση 22 μηνών κατά Μ.Ο., εξήχθησαν βάσει των διεθνώς αναγνωρισμένων κλιμάκων κλινικής εκτίμησης της νόσου MMSE (Mini-Mental Status Examination) και ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive) καθώς και με τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Έτσι ενώ δεν παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση, διαπιστώθη-

κε μια σημαντική επιβράδυνση της ταχύτητας επιδείνωσης της νόσου. Από τις εξετάσεις των ασθενών με PET προέκυψε μια σαφής βελτίωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου μετεγχειρητικά. Είναι πρόωρο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από την αξιολογη αυτή προσπάθεια, τόσο λόγω του ότι ευρίσκεται σε μακροχρόνια εξέλιξη, όσο και λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και της απουσίας ομάδας ελέγχου.

Επίλογος

Τα μέχρι τώρα διεθνή δεδομένα, που σε αδρές γραμμές αναφέρθηκαν, αλλά και η έντονη κινητικότητα που παρατηρείται στη βασική και εφαρμοσμένη έρευνα των νευροεπιστημών, της γενετικής και της μοριακής βιολογίας καθώς και η αλματώδης βιοτεχνολογική πρόοδος, φαίνεται να προοιωνίζονται σημαντικές εξελίξεις στις ήδη γνωστές μεθόδους, καθώς και την εμφάνιση νέων δυνατοτήτων και στη νευροχειρουργική αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νόσων και των χρονίων μη αναστρέψιμων βλαβών του εγκεφάλου.

Βιβλιογραφία

1. Νανάσης Κίμων: Τράπεζες κρυσταλλοποίησης οφθαλμοκραυτικού αίματος. Οι διεθνείς εξελίξεις και η ελληνική πραγματικότητα. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Ιανουάριος 2008.
2. Nanassis K.: Neurosurgical Interventions in Neurodegenerative Diseases. 13th Alzheimer Europe Conference and 3rd Hellenic National Alzheimer Disease and Related Disorders, 12-15.6.2003, Thessaloniki.
3. Breeze RE, Wang MC: An overview of central nervous system transplantation in human disease. *Neurosurg Focus* 7 (3):Article 1, 1999.
4. Damian M, Davis TL, Konrad PE, et al: Deep brain stimulation: a new treatment for Parkinson's disease. *Tenn Med* 2003 Jan; 96(1):33-5.
5. Date I, Ohmoto T: Neural transplantation for Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 19: 78-78, 1999.
6. Deacon T, Shumacher J, Dinsmore J, et al: Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat Med* 3: 350-353, 1997.
7. Defer GL, Geny C, Ricolfi F, et al: Long-term outcome of unilaterally transplanted parkinsonian patients. I. Clinical approach. *Brain* 119: 41-50, 1996.
8. Gross RE, Lozano AM: Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurological Research* 2000; 22: 247-58.
9. Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, et al: Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 56: 179-187, 1999.
10. Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, et al: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 464-470.
11. Kumar K, Kelly M, Toth C: Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for control of tremors in Parkinson's disease and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 47-6.

12. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002; 72: 53-58.
13. Limousin P, Krack P, Pollack P, et al.: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998; 339: 1105-11.
14. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, study collaborators: Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 289-296.
15. Lindvall O, Hagell P: Role of cell therapy in Parkinson disease. Neurosurg Focus 13(5): Article 2, 2002.
16. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. Neurology 2001; 56: 552-4.
17. Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R: Long term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus for parkinsonian tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 682-684.
18. Maurer C, Mergner T, Xie J, et al: Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease Brain, Vol. 126, No. 5, 1146-1163, May 2003.
19. Silverberg GD, Levinthal E, Sullivan EV: Assessment of low-flow CSF drainage as a treatment for AD. Results of a randomized pilot study Neurology 2002; 59: 1139-1145.
20. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, et al: Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. J Clin Psychiatry. 2002 Nov; 63(11): 972-80.
21. Tuszynski MH, Sang H, Alksne J, et al: Growth factor gene therapy for Alzheimer disease. Neurosurg Focus 13(5): Article 5, 2002.
22. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, et al: A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. Nat Med. 2005 Jun; 11(6): 551-5.
23. Κολιάκος Γ. Βλαστικά κύτταρα από τον πλακούντα-ομφάλιο λώρο: νεότερα δεδομένα και αντιπαραθέσεις ΙΘ, τεύχος 47: 24-30, 2007.
24. Lee OK, Kuo TK, Chen WM et al. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. Blood. 2004; 103: 1669-1675.
25. Kurtzberg J, Lysterly AD, Sugarman J. Untying the Gordian knot: policies, practices and ethical issues related to banking of umbilical cord blood. J Clin Invest. 2005 Oct; 115(10): 2592-7.
26. Gluckman E. Hematopoietic Stem-Cell Transplants Using Umbilical-Cord Blood N Engl Med 2001; 344: 1860-1861.
27. Katz-Benichou G. Umbilical cord blood banking: economic and therapeutic challenges. International Journal of Healthcare Technology and Management, Vol. 8, No. 5, 2007.
28. European Group on Ethics EGE: Opinion No 19.
29. Οδηγία 2004/23/EK για τη διαμόρφωση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας βιολογικού υλικού, 31.03.2004.
30. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής: Γνώμη για τις συλλογές ομφαλοπλακουντιακού αίματος, 02.02.2007.
31. Νανάσης Κίμων: Νευροχειρουργικές παρεμβάσεις στις νευροεκφυλιστικές νόσους. Ιστορική εξέλιξη και νέοι προσανατολισμοί. Perspectives in Neurosciences, Ed. By S. Baloyannis In Memory of Prof. A. Diakoyannis, GOL, ISBN: 960-88852-0-5, 2005; 491-496.

