

NEZGODNE MOŽGANSKE POŠKODBE V PRIHODNOSTI: ZAŠČITA ALI REPARACIJA

TRAUMATIC BRAIN INJURIES IN THE FUTURE: PROTECTION OR REPARATION

Asist. mag. Klemen Grabljevec, dr. med.
Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo, Ljubljana

Povzetek

V prispevku je opisano razmišljanje o načinu zdravljenja možganskih poškodb v prihodnosti kot ga obetajo trenutno opravljene in potekajoče raziskave. Najbolj obetajoče rezultate lahko pričakujemo na področju hormonske nevroprotekcije v akutnem obdobju po poškodbi in na področju presajanje izvornih celic v področje poškodbe. Stimulativno bolnikovo okolje, ki vključuje ustrezne elemente celostne rehabilitacijske obravnave, je ključ do vzpodbujanja nevroplastičnosti centralnega živčevja.

Ključne besede:

možgani, možganska poškodba, rehabilitacija, nevroprotekcija, progesteron, izvorne celice, nevroplastičnost

Summary

Thoughts about the potential future treatment of brain injuries are summarized in this article. Most promising results come from the research in the field of hormonal neuroprotection in the acute phase after an injury as well from the research in the field of stem cells transplantation. Stimulative patient's environment which includes rehabilitation interventions nevertheless remains the key for the enhanced neuroplasticity of the central neural system.

Key words:

brain, brain injury, rehabilitation, neuroprotection, progesterone, stem cells, neuroplasticity

UVOD

Možganske poškodbe ostajajo globalna »tiha epidemija« in v razvitem svetu predstavljajo velik medicinski in socialno-demografski problem. Možganske poškodbe zakrivijo večjo umrljivost moške populacije, mlajše od 35 let, kot vse druge bolezni in poškodbe skupaj. Zaradi kompleksnosti mehanizmov poškodbe in reparacije možganskega tkiva, edinstvenosti in variabilnosti človeških možganov ter etičnih zadržkov so raziskave na področju »možganske medicine« negotove, pogosto podajajo neprepričljive izide in so nenazadnje ravno zaradi tega nepriljubljene za financiranje. Rezultati raziskav o posledicah možganskih poškodb, pridobljenih na živalskih modelih, zaradi edinstvene vloge in funkcije možganov človeka, kot edinega razumskega živega bitja, lahko razložijo le bazične popoškodbene procese, nikakor pa ne učinka le-teh na temeljno funkcijo možganov, torej na kognitivno-vedenjske procese in mentalno funkcioniranje oseb po možganski poškodbi. Ravno ta omejitev, ki jo raziskave drugih organov in organskih sistemov ne poznajo, je povzročila velik zaostanek t.i. medicine možganskih poškodb (angl. »Brain Injury Medicine«) za temeljnimi in kliničnimi vedami o

drugih organskih sistemih. Nekateri ocenjujejo, da je razvoj možganske medicine 50 let za razvojem kardiologije.

ZAŠČITNI KONCEPT KOT TERAPEVTSKI PRISTOP K ZDRAVLJENJU POŠKODBE CENTRALNEGA ŽIVČEVJA – VPLIV PROGESTERONA NA CITOTOKSIČNOST

Sekundarna možganska poškodba pomeni kaskado procesov na celični in sub-celični ravni, ki v navezavi enega z drugim povzročijo odmiranje nevronov. Procesi, ki povzročijo sekundarno možgansko poškodbo, so: sproščanje glutamata in aspartata, citokinov in interlevkinov ter prostih radikalov in peroksidaz, vazogeni medcelični edem z ishemijo, zavrti sproščanje GABA, zavrti mitohondrijska aktivacija, nevro-liza, demielinizacija in apoptoza.

Intenzivnost teh procesov doseže največji vrh v 24 urah po poškodbi, zato je nevroprotektivno zdravljenje smiselno le v akutnem obdobju po poškodbi.

Večina raziskav v zadnjih 30 letih na področju zaščite možganskega tkiva z zdravili v smislu zaviranja sekundarne možganske poškodbe v zgodnjem obdobju ni dala ugodnih rezultatov. Kot neuspešni so se izkazali poizkusi z metilprednisolonom, magnezijevim sulfatom, deksanabinolom, tirilizadom, hiperoksijo in ciklosporini. Nепrepričljive rezultate so dali poizkusi s hiperventilacijo, antagonistami bradikinijskih receptorjev, metilfenidatom in NMDA antagonistami.

Trenutno pod okriljem ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH) potekajo še naslednje študije akutnega (v 24 urah po poškodbi) zdravljenja: učinek hipotermije na preživetje pri odraslih in otrocih; vpliv eritropoetina in sertralina na velikost možganskega edema in poškodbenih lezij; učinek hiperbaričnega okolja na porabo kisika v možganih; učinek hipertonične fiziološke raztopine na intrakranialni pritisk in učinek transkranialne fotonske laserske terapije (pri bolnikih po možganski kapi).

Učinkovito zaščitno zdravljenje v akutnem obdobju po možganski poškodbi bi zahtevalo naravnost idealno učinkovino, ki bi ustrezala naslednjim pogojem:

- prepreči ali vsaj pomembno zmanjša izgubo nevronov,
- ima čim manj ali raje nič stranskih učinkov,
- učinkovito deluje na oba spola,
- deluje hitro in ne zahteva kroničnega zdravljenja,
- ima široko terapevtsko okno,
- omogoča preprosto aplikacijo v urgentni ambulanti,
- je poceni in široko dostopna.

Raziskave na osnovi dolgo znanih dejstev, da podganje samice po umetno povzročeni možganski poškodbi izkazujejo večji napredek na kognitivnem in motoričnem področju kot podganji samci, so vzpodbudile razmišljanja o terapevtskem zaščitnem učinku spolnih hormonov na zgodnje po-poškodbene procese v možganskem tkivu. Pri samicah sesalcev gre slednje očitno na račun višje ravni serumskega progesterona v času poškodbe, kajti avtopsije na žrtvovanih brejih samicah podgan po povzročeni možganski poškodbi so pokazale praktično odsotnost možganskega edema v primerjavi s samci in tudi s samicami v času normalnega menstruacijskega cikla.

Učinek progesterona in drugih nevrosteroidov v kaskadi sekundarne možganske poškodbe na živalskih modelih se kaže predvsem na procesu vnetja, lipidne peroksidacije in apoptoze, kar posredno vpliva na reparacijo po žariščni in globalni hipoksični okvari, znižuje obseg difuzne možganske poškodbe in pospešuje reparacijo mielinskih ovojnica in aksonov.

Vzpodbudni rezultati na živalskih modelih so vzpodbudili študijo Steina in sodelavcev na osebah po hudi in zmerni možganski poškodbi (GCS 4-12). Študija PROTECT (Progesterone for Tbi Experimental Clinical Trial) je vključila 100 bolnikov, sprejetih v t.i. »Level I trauma center« v prvih 11 urah po poškodbi. V študijski skupini je 77 bolnikov pre-

jelo progesteron intravensko v dozi 4 µg / kg TT, povprečno v 4-7 urah po poškodbi, ostali bolniki pa placebo. Umrljivost bolnikov v študijski skupini 30 dni po poškodbi je bila 13,7 %, v kontrolni pa 30,4 %. Upoštevajoč samo umrljivost zaradi možganske poškodbe (brez smrtnosti zaradi pridruženih zapletov) pa je bila le-ta v študijski skupini še nižja, in sicer 6,5 %. Bolniki v študijski skupini so imeli tudi značilno nižji povprečni intrakranialni tlak v opazovalnem obdobju in boljši funkcijski izid 6 mesecev po poškodbi (merjeno z Disability Rating Scale).

Ugodni in obetajoči zaključki študije o vplivu progesterona kot nevroprotektivnega dejavnika v zgodnji fazi po možganski poškodbi obljublajo bistveno ugodnejšo podlago za pričetek in potek celostne rehabilitacijske obravnave odraslih poškodovanih in podobne rezultate smemo pričakovati tudi po opravljeni študiji pri otrocih.

Ob ugodnem odzivu farmacevtske industrije in nizki proizvodni ceni lahko pričakujemo široko dostopnost progesterona kot bodočega osnovnega nevroprotektivnega zdravila po travmatski in hipoksični možganski poškodbi. Razširjena uporaba in uvrstitev progesterona v smernice zdravljenja bi lahko pomembno izboljšala preživetje in izid zdravljenja po hudi možganski poškodbi.

REPARATIVNI KONCEPT KOT TERAPEVTSKI PRISTOP K ZDRAVLJENJU POŠKODBE CENTRALNEGA ŽIVČEVJA – PRESAJANJE IZVORNIH MATIČNIH CELIC

Velik napredek v razumevanju značilnosti in uporabnosti izvornih celic vzbuja določeno upanje za uporabo slednjih na področju zdravljenja možganskih poškodb in omejevanja posledic le-teh. Bolniki po možganski poškodbi so primerni kandidati za zdravljenje s presajanjem izvornih celic zaradi prilagodljivosti in heterogenosti živčnega tkiva. Znano je, da so v človeških možganih stalno prisotne specializirane izvorne celice, ki se lahko po potrebi razvijejo v različne tipe celic v centralnem živčevju. Kot najverjetnejši vir pravih izvornih celic tkiva centralnega živčevja so trenutno omenjene ependimalne celice možganskih ventriklov. Poznavanje lokacije teh celic bo omogočilo manj invazivno metodo pridobivanja slednjih, predvsem v primerjavi s starim prepričanjem, da se prave izvorne celice nahajajo v težje dostopnih subventrikularnih conah. Večje število študij na živalskih modelih je podalo obetavne rezultate, kjer je presaditev različnih vrst progenitornih celic privedlo do izboljšanja, tako tkivnega preživetja kot tudi kognitivno-vedenjskega funkcioniranja. Stromalne celice kostnega mozga, ki v normalnih razmerah vzpodbujajo delitev kostnih, hrustančnih in hematopoetičnih celic, so se sposobne v *in-vitro* in *in-vivo* pogojih diferencirati v nevralske celice. Pomembno je, da je tako intracerebralna, intraarterialna in intravenska aplikacija izvornih celic kostnega mozga prikazala funkcionalno izboljšanje na živalskih modelih.

Že odobrena študija Gleasona na 10 otrocih po možganski poškodbi v starosti od 5 do 14 let za presaditev avtolognih celic kostnega mozga v področja poškodovane možganovine še ni dala rezultatov. Raziskave na živalskih modelih so že potrdile, da se presajene živčne izvorne celice lahko obdržijo v področju poškodovanega možganskega tkiva, se diferencirajo v možganske ali glialne celice in klinično zmanjšajo motorično okvaro po možganski poškodbi. Presaditev embrionalnih podganjih izvornih celic v področje poškodbe možganskega tkiva je privedlo le do izboljšanja senzorično-motorične, ne pa tudi kognitivne funkcije pri podganah. Humane celice iz popkovnične krvi, injicirane neposredno v poškodovano možgansko tkivo podgan je pomembno izboljšalo motorične in nevrološke deficite 28. dan po poškodbi. Zaradi lahke dostopnosti so ravno celice popkovnične krvi verjetno eden ključnih elementov reparativnega zdravljenja možganskih poškodb.

Do rutinske uporabe presajanja izvornih matičnih celic, z namenom reparativnega zdravljenja možganskih poškodb, so potrebne še številne raziskave na živalskih modelih in seveda izdelava smernic ter kriterijev za izbiro bolnikov, primernih za takšno zdravljenje. Sklepamo lahko, da bodo za takšno zdravljenje primerni bolniki z žariščnimi kontuzijskimi in hipoksičnimi lezijami ter manj primerni bolniki z difuzno aksonsko poškodbo. Ob uporabi stereotaktične možganske navigacije, lokacija in dostop do same lezije možganovine najverjetneje ne bo pomemben omejujoč dejavnik za izvajanje te terapije.

OKOLJE IN NEVROSENZORIČNA STIMULACIJA KOT DEJAVNIK NEVROPLASTIČNOSTI

Na podlagi potrebe po preprečevanju senzorične deprivacije in znanja, ki je na voljo o vlogi stimulacije retikularnega aktivacijskega sistema pri vzpodbujanju zavesti in zavedanja, so znani številni programi intenzivne nevrosenzorične stimulacije bolnikov v vegetativnem stanju po možganski poškodbi. Taki programi povečujejo verjetnost zbujanja bolnikov iz vegetativnega stanja in stanja minimalne odzivnosti do stopnje zavedanja, ki omogoča vključevanje v regularne programe celostne rehabilitacije.

Podporo tem opažanjem nudijo raziskave na živalskih modelih, v katerih je izpostavljanje podgan po možganski poškodbi kompleksnemu, stimulativnemu in socialnemu okolju ekvivalentno zagotavljanju nevrosenzorično stimulativnega okolja bolnikom po možganski poškodbi. Takšno »obogateno okolje« (angl. »Enriched environment«) pri podganah je v študijah povzročilo povečanje teže možganov, povečan kortikalni volumen, širše dendritično razvejanje, sinaptogenezo in tudi preživetje nevronov. Podgane, ki so jim zagotovili bivanje 30 dni v obogatenem okolju, so imele veliko večjo količino mRNA za živčni rastni faktor v

optičnem korteksu, kot podgane živeče v praznih standardnih kletkah.

ZAKLJUČEK

Trenutno opravljene raziskave na področju nevroprotekcije in nevroreparacije in tiste, ki še tečejo, ponujajo le delne odgovore na vprašanje, ali bo v prihodnosti možganska poškodba manj katastrofalna okvara za posameznika in njegovo okolico. Glavni dejavnik za omejeno možnost prenosa pridobljenih informacij z živalskih eksperimentalnih modelov na klinično humano uporabo je edinstvenost človeških možganov, ki človeško bitje determinirajo kot edinstveni razumni subjekt. V prispevku opisani modeli so le nekateri oz. tisti, ki nakazujejo najbolj verjeten uspeh in prihodnjo klinično uporabo. Najbolj zaželeni model zdravljenja možganske poškodbe je seveda zaporedna kombinacija omenjenih terapij. Idealni model zdravljenja bolnika po hudi možganski poškodbi bi takoj po zaključeni diagnostični obravnavi zagotovil nevroprotektivno medikamentozno zdravljenje s progesteronom, po stabilizaciji vitalnih funkcij in s slikovno diagnostiko potrjeni končni omejitvi možganskih poškodb pa invazivno nevroreparatorno zdravljenje z nevralskimi matičnimi izvornimi celicami, celicami kostnega mozga ali popkovnične krvi. Že v akutni fazi po poškodbi in kasneje ves čas zdravljenja bi bolnik moral biti vključen v nevrosenzorično terapevtsko obravnavo, ki bi zagotavljala stimulatивно okolje, s tem pa zunanjo podlago za pospešene procese nevroplastičnosti.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. Nathanu Zaslerju z Oddelka za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Univerze v Virginiji in prof. Donaldu Steinu z Oddelka za urgentno medicino Medicinske fakultete Univerze Emory v Atlanti za pripravljenost na pogovor in nasvete pri pisanju tega prispevka.

Priporočena literatura:

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. The changing brain. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, McNamara JO, Williams SM, eds. Neuroscience. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2004.
2. Herdegen T, Delgado-Garcia J, eds. Brain damage and repair: from molecular research to clinical therapy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004.
3. Stein DG, Brailowsky S, Will B. Brain repair. Oxford: OUP, 1995.

4. Wright DW, Kellerman AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 2007; 49(4): 391-402.
5. Dixon CE, Kline AE. Advances in innovative therapies to enhance neural recovery. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD, eds. *Brain injury medicine: principles and practice*. New York: Demos, 2007.
6. www.ncbi.nlm.nih.gov
7. Lu D, Sanberg PR, Mahmood A, Li Y, Wang L, Sanchez-Ramos J, Chopp M. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. *Cell Transplant* 2002; 11(3): 275-281.