

# DENEY HAYVANLARINDA SEREBROVASKÜLER OLAY MODELLERİ

## 31 BÖLÜM

Okan ERMİŞ

### GİRİŞ

Serebrovasküler olay, beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği tüm hastalıkları kapsar. Mortalitesi ve morbiditesi nedeniyle küresel bir sorundur. Mortalite açısından iskemik kalp hastalığının ardından ikinci sırada yer almaktadır. Akut inme %80 oranında iskemik inme olarak karşımıza çıkmaktadır. (1) İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama diğer nedenlerdir.(1)

Global Hastalık Yüku, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri Çalışması (GBD 2016) sonucunda toplamda inme geçirmiş 80 milyon hayatta hasta gösterilmiştir. 13 milyon yeni inme ve 5.5 milyon ölüm gösterilmiştir. Çalışma sonucunda 2.8 milyon kanamaya bağlı, 2.7 milyon iskemiye bağlı ölüm olduğu gösterilmiştir.(2)

İnsanda görülen serebrovasküler olayların benzer modelini oluşturabilmek, çeşitli hayvanlarda çeşitli modeller oluşturulmuştur. Bu modellerle patofizyoloji araştırmak ve koruyucu tedaviler geliştirmek için birbiriyle kontrolü sağlanacak farklı modeller ve farklı bir canlı türünde aynı tedavilerin denenmesi ile klinik deneylere bir köprü oluşturmak amaçlanmaktadır.

### DENEY HAYVANLARI

Serebrovasküler olay deneylerinin çoğunu (fare, sıçan) küçük hayvanlar oluşturmaktadır. Gerek maliyetleri, gerek etik izinler, gerekse de uygulanan modelin tekrarlanabilirliği açısından küçük kemirgenlerle çalışmak daha kolay olmaktadır. Serebral damar yapısı, fizyolojik monitorizasyona uygun bedeni, fiksasyon ve saklama için uygun küçük beyinleri vardır. Fareler de genetik modifikasyonlar, transgenik farelerle çalışma olanağı sunması nedeniyle tercih edilebilmektedir. Yapılan deneylerin bağımsız bir laboratuvarında tekrarlanabilir olması önem taşımaktadır.

Nöroprotektif ajanların kliniğe uyarlanması öncesi deneysel modeller için Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) önerileri sunulmuştur. Bu öneriler kullanılacak minimum ilaç dozlaması, teröpatik pencerenin (trombolitik ve nöroprotektif ilaçlar) sağlanması, histolojik inceleme yapılması ve 2-3 haftaya kadar davranış deneylerinin yapılması önerilerini içerir. İşlem sırasında kan basıncı, vücut ısısı, kan gazları ve kan şekeri takibini rutin olarak yapılmasını önerir. STAIR'e göre koruyucu tedavi ile elde edilen olumlu veriler başka bir iskemi modeliyle ve başka bir hayvan türüyle de doğrulama yapılmalıdır. (3)

ark tarafınca modifiye edilerek model oluşturulmuştur.(34)

Koizumi methodunda ana karotis arterin içinden yerleştirilen orta serebral artere giden kanı engelleyecek şekilde internal karotisin içine ilerletilir. Longa yönteminde eksternal karotis artere intraluminal filament konur. Kraniyektomi gerektirmez. Her ikisinde de reperfüzyon filamentin çekilmesiyle sağlanır.

Gerek uygulanabilirliği gerek penumbra oluşturabilmesi nedeniyle özellikle nöral koruma amaçlı çalışmalarda en sık kullanılan model intralüminer sütürasyondur.(35)

## HEMORAJİK İNME MODELLERİ

### Otolog kan nakli

Daha çok farelerde kullanılmaktadır. Protokole göre stereotaktik olarak hemorajik inmeyi taklit edecek şekilde sağ korpus striatuma femoral arterden alınan otolog kan enjekte edilir. İntrakraniyel kanama indüksiyonundan sonra hematoma olması, beyin ödemi olması ve nörolojik defisit beklenir. Bu protokole bağlı modelin oluşması yaklaşık 2 saat almaktadır.(36) Bu teknik farelerde tekrarlanabilir güvenilir akut ve kronik kanama çalışmaları ve patofizyolojisini anlamak için uygun olduğu düşünülmektedir.

### Kollajenaz modeli

İntrakraniyel kanamayı takiben oluşan hematoma genişlemesi ve vazojenik ödem oluşumunda hasarlanmış hücrelerden salınan kollajenazın lokal olarak konsantrasyonunda yükselmesinden yola çıkılarak geliştirilmiş modeldir. Rosenberg ve ark tarafından 1990 yılında ilk kez modellenmiştir.(37) Ekspansiyonel büyüme yapması açısından olumlu bir model olmakla birlikte inflamatuvar kaskadı aktifleştirmesi dezavantaj oluşturmaktadır.

MacLellan ve ark tarafından yapılan hemorajik modellerin karşılaştırılmasına yönelik çalışmada kollajenaz modelinde birincil hasar daha fazla, kollajenaz modelinde daha fazla olmak üzere iki

modelde de distal hematoma olduğu, nörolojik defisit kan nakli modelinde daha hızlı ve tamamiyle çözüldüğü ve MR ile bakıldığında kan nakli metodunda hematoma gerilemesi daha hızlı olduğu gösterilmiştir.(38)

### Sonuç

İskemik ve hemorajik inme mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. İnsanlarda oluşan serebrovasküler olaylar tek bir mekanizma ile açıklanamaması nedeniyle ve patofizyolojisini inceleyebilmek için çeşitli modeller geliştirilmiştir. İnsandaki serebrovasküler olaylara en çok benzeyen modeller oluşturulmaya çalışılmaktadır. Hasardan koruma amaçlı çalışmalar için çalışılan ajanlar başka bir hayvan türüyle ve farklı bir serebrovasküler olay modeliyle gösterildikten sonra klinik çalışmalar için zemin hazırlanabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** serebrovasküler olay, iskemik inme, hemorajik inme, deney hayvan modelleri

## KAYNAKLAR

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet (2008) 371(9624):1612-2310.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators, Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18: 439-58
3. Liu S, Zhen G, Meloni BP, Campbell K, Winn HR. Rodent Stroke Model Guidelines For Preclinical Stroke Trials (1st Edition). J Exp Stroke Transl Med. 2009 Jan 1;2(2):2-27.
4. Abe K, Yoshida S, Watson BD et al. Alpha-Tocopherol and ubiquinones in rat brain subjected to decapitation ischemia. Brain Research, 273 (1983) 166-169
5. Yatsu FM, Lindquist P, Graziano C. An Experimental Model of Brain Ischemia Combining Hypotension and Hypoxia. Stroke. 1974;5:32-39
6. Hendrickx HH, Rao GR, Safar P, Gisvold SE. Asphyxia, cardiac arrest and resuscitation in rats. I. Short term recovery. Resuscitation. 1984 Jul;12(2):97-116.
7. Von Planta, I., Weil, M. H., von Planta, M., Bisera, J., Bruno, S., Gazmuri, R. J., & Rackow, E. C. (1988). Cardiopulmonary resuscitation in the rat. Journal of Applied Physiology, 65(6), 2641-2647.
8. Lamoureux L, Radhakrishnan J, Gazmuri RJ. A Rat Model of Ventricular Fibrillation and Resuscitation by Conventional Closed-chest Technique. Journal of Visualized Experiments : Jove. 2015 Apr(98)
9. Dave KR, Della-Morte, D, Saul I. et al. Ventricular Fib-

- illation-Induced Cardiac Arrest in the Rat as a Model of Global Cerebral Ischemia. *Transl. Stroke Res.* 4, 571–578 (2013).
10. Kofler J, Hattori K, Sawada M et al. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *Journal of Neuroscience Methods*, Volume 136, Issue 1, 33-44(2004)
  11. Frick T, Springe D, Grandgirard D et al. An improved simple rat model for global cerebral ischaemia by induced cardiac arrest, *Neurological Research*, 38:4, 373-380,(2016)
  12. Pulsinelli WA, Brierley JB. 1979. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke* 10:267-272.
  13. Pulsinelli WA, Buchan AM. 1988. The four-vessel occlusion rat model: Method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke* 19:913-914.
  14. Pulsinelli WA, Duffy TE. 1983. Regional energy balance in rat brain after transient forebrain ischemia. *J Neurochem* 40:1500-1503.
  15. Traystman RJ. Animal Models of Focal and Global Cerebral Ischemia, *ILAR Journal*, Volume 44, Issue 2, 2003, Pages 85–95
  16. Eklof B, Siesjo B. The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and energy state of the rat brain. *ActaPhysiol.Scand.*,86,155-165 (1972)
  17. Smith ML, Bendek G, Dahlgren N, Rosen I, Wieloch T, Siesjo BK (1984), Models for studying long- term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2. A 2-vessel occlusion model. *Acta Neurol Scand* 69(6):385-401.
  18. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol* 17(5):497-504 (1985).
  19. Kuroiwa T, Xi G, Hua Y, Nagaraja TNet al. Development of a rat model of photothrombotic ischemia and infarction within the caudoputamen. *Stroke*. 2009;40(1):248–253.
  20. Kleinschnitz C, Braeuninger S, Pham M, et al. Blocking of platelets or intrinsic coagulation pathway–driven thrombosis does not prevent cerebral infarctions induced by photothrombosis. *Stroke*. 2008;39(4):1262–1268.
  21. Macrae, I. (2011), Preclinical stroke research – advantages and disadvantages of the most common rodent models of focal ischaemia. *British Journal of Pharmacology*, 164: 1062-1078.
  22. Braeuninger S, Kleinschnitz C. Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems. *Exp Transl Stroke Med.* 2009 Nov 25;1:8.
  23. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. et al. A novel patent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411 -5.
  24. Robinson MJ, Macrae IM, Todd M, Reid JL, McCulloch J (1990), Reduction of local cerebral blood flow to pathological levels by endothelin-1 applied to the middle cerebral artery in the rat. *Neurosci Lett* 118(2):269-272.
  25. Hughes PM, Anthony DC, Ruddin M, et al. Focal lesions in the rat central nervous system induced by endothelin-1. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62(12):1276–1286.
  26. Fuxe K, Bjelke B, Andbjør B, Grahn H, Rimondini R, Agnati LF. Endothelin-1 induced lesions of the frontoparietal cortex of the rat. A possible model of focal cortical ischemia. *Neuroreport.* 1997; 8(11):2623–2629.
  27. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):53–60.
  28. Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Xue J-H, Zhang Z, Kikuchi H. Evaluation of MCAO stroke models in normotensive rats: standardized neocortical infarction by the 3VO technique. *Exp Neurol.* 2003;182(2): 261–274.
  29. Hossmann K-A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. *Neuropharmacology.* 2008;55(3):257–270.
  30. Gerriets T, Li F, Silva MD, et al. The macrosphere model: evaluation of a new stroke model for permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosci Methods.* 2003;122(2):201–211.
  31. Niessen F, Hilger T, Hoehn M, Hossmann K-A. Differences in clot preparation determine outcome of recombinant tissue plasminogen activator treatment in experimental thromboembolic. *Stroke.* 2003; 34(8):2019–2024
  32. Ansar S, Chatzikonstantinou E, Wistuba-Schier A, et al. Characterization of a new model of thromboembolic stroke in C57 black/6J mice. *Transl Stroke Res.* 2013;5(4):526–533.
  33. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in which recirculation can be introduced into the ischemic area. *Jpn J Stroke.* 1986;8(1):1–8.
  34. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1):84–91.
  35. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SS, et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(8):1412–1431.
  36. Rynkowski MA, Kim GH, Komotar RJ et al. A mouse model of intracerebral hemorrhage using autologous blood infusion. *Nature Protocols* 3, 122–128 (2008).
  37. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M et al. Collagenase induced intracerebral hemorrhage in rats *Stroke* Vol 21, No 5, May 1990
  38. MacLellan, C. L., Silasi, G., Poon, C. C., Edmundson, C. L., Buist, R., Peeling, J., & Colbourne, F. (2008). Intracerebral Hemorrhage Models in Rat: Comparing Collagenase to Blood Infusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(3), 516–525.