

İNTRASEREBRAL HEMATOMDA HAYVAN DENEYLERİ MODELLERİ

81 BÖLÜM

Taner ENGİN
Mehmet Onur YÜKSEL

GİRİŞ

İntraserebral hematomlar (ISH), serebrovas-küler olayların %15' ini oluşturmakta olup yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan klinik durumlardır (1). Amerika Birleşik Devletleri' nde yılda 50000 civarında ISH vakası görülmektedir (1). ISH geçiren hastaların %10' u ilk 1 ayda, %30'u da 6 ay içerisinde eski sağlık durumuna kavuşabilmektedir (2). Bu sonuçlar ISH' ın önemini ortaya koymaktadır. Yapılan tüm araştırmalara rağmen hala tam bir tedavi protokolü ortaya konulamamıştır.

ISH'larda klinik çalışmaların yanında hayvan deneyleri de önemli bir yer tutmaktadır. Bu durum için bir çok hayvan deney modeli geliştirilmiştir. Bu çalışmada deney hayvanlarında İntraserebral Hematomlar ile ilgili deney modelleri gözden geçirilecektir.

TARİHÇE

ISH konusunda hayvan deneyleri 1963 yılında kemirgenlerde başlamıştır. Bunu 1980' lerde rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalar, 1990' larda da domuzlarda gerçekleştirilen çalışmalar izlemiştir. Farelerde yapılan çalışmaların ise 2000' li yılların başında başladığı görülmektedir (3).

Deney modelleri incelendiğinde ise model

bazında bakıldığında ise 1987' de Dr. David Mendelow'un mikrobalon enjeksiyonu, 1990'da Dr. Gary Rosenberg'in bakteriyel kollejenaz enjeksiyonu, 1994 yılında ise Dr. Guo-Yuan Yang'ın da otolog kan enjeksiyon tekniklerini ele alan çalışmaları görülmektedir (4,5).

MODELLER

Mikrobalon Enjeksiyon Tekniği

Sinar ve arkadaşları tarafından 1987 yılında ratlarda intraserebral hematomun kitle etkisinin araştırıldığı çalışmasında tanımlanmıştır (6). Kafa tasında burr hole açılmasını takiben 25 Gauge kalınlığında ve künt mikrobalon sağ kaudat nükleusa yerleştirilir. Burada 0,05 ml olarak 20 saniye de şişirilmesini takiben 10 dakika tutulup daha sonra çekilerek gerçekleştirilir. Yapılan çalışma sonucunda sağ kaudat nükleus etrafında anlamlı derecede hematom ve kitle etkili oluşturulduğunu ifade etmişlerdir (6).

Rojas ve arkadaşları da bu modelin hematomun kitle etkisini iyi bir şekilde yansıttığını belirtmişlerdir (7).

Kollejenaz Enjeksiyon Tekniği

Kollejanaz enzimleri, bazal memrandaki kolajenleri parçalayan enzimleri içerir. Bu model ilk defa 1990'da Dr. Gary Rosenberg tarafından

Xi ve ark. heparinle edilmemiş kan infüzyonunun heparinize olanlara göre daha büyük bir perihematomal ödeme yol açtığını ve trombinin de buna katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (24).

Hematomun boyutu ve yerleşim yerinin fonksiyonel nörolojik kayıplar ve kafa içi basınç artışında önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca Kobari ve ark. da kedilerdeki çalışmalarında basal ganglionda oluşturan hematomlardan kısa bir süre sonra görülen kafa içi basınç artışının serebral kan akımı ve kan hacmindeki düşüşüne yol açtığını ifade etmişlerdir (25).

Kaufman ve ark. tavşanlarda stereotaktik olarak otolog kan infüzyonu tekniğiyle yaptığı çalışmada beyin hacmine göre %3-5 oranında yapılan infüzyonun insanlarda 50 ml hematom hacmine eş değer etki yarattığını belirtmişlerdir (26). Naranyan ve ark. ise ürokinaz enjeksiyonu sonucunda pıhtının %86 oranında lizisinin gerçekleştiğini salin infüzyonuyla yapılan kontrol grubunda ise bu oranın %23 olduğunu belirtmişlerdir (27).

Tedavi modaliteleri olarak bakıldığında Qureshi ve arkadaşları %3 ve %23,4 konsantrasyonlarındaki hipertonic salin ve mannitolü karşılaştırmışlardır. Hipertonic salinin bu konsantrasyonlarda uygulanmasının mannitol kadar etkili olduğunu ve %3 konsantrasyona sahip formunun etkisinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir (17).

Bullock ve ark. ise maymunlarda otolog kan transfüzyonu ile kaudat çekirdeğe enjeksiyon sonucu kafa içi basıncının artışının hemen gerçekleştiğini tespit etmişler ve olaydan 1 saat sonra serebral kan akımında anlamlı düşme saptandığını belirtmişlerdir (28).

Domuzlar geniş beyaz cevhere sahip olmaları, gyral yapılarının sık olması, yapılacak çalışmaların daha az maliyetli olması ve geniş hematom hacimlerine olanak tanımaları nedeniyle özellikle frontal bölgede yapılan çalışmalar günümüzde insandaki intraserebral hematom kliniğine en yakın durumu sağlayabilmektedir.

Ayrıca insanlarda kanamaların en sık beyaz cevher ve basal gangliyalara olması, lobar kanamaların da gençlerde bu bölgelerde gerçekleşmesi, beyaz cevher hasarının posthematomal dönemde morbidite ve mortalite üzerinde belirleyici olması, beyaz cevherin ödematöz değişikliklere gri cevherden daha fazla duyarlı olması bu hayvanları önemli bir role getirmektedir (29).

İntraserebral hematomun patofizyolojik ve biyokimyasal basamaklarının araştırıldığı, ödematöz değişikliklerin anlaşılmasının amaçlandığı, kan elemanlarının rolünün anlaşılmasının amaçlandığı çalışmaların yapılmasına olanak sağladığı görülmüştür (30).

Sonuç

İntraserebral hematom, klinik olarak mortallite ve morbiditesi yüksek bir tablodur. Bu durumla ilgili bir çalışma tasarlandığında çalışmanın amacı, incelenecek olan parametreler için uygun ve insan fizyolojisine en uyan model ve denek seçilmesi deneysel çalışmaların sonucu açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Experimental Intracerebral Hemorrhage in the Mouse: Histological, Behavioral, and Hemodynamic Characterization of a Double-Injection Model, Belayev L., Saul I., Curbelo K. Et al. Stroke, 2003; 34:2221-2227.
2. Wagner KR, Broderick JP. Hemorrhagic stroke: pathophysiological mechanisms and neuroprotective treatments. In: Lo EH, Marwah J, eds. Neuroprotection. Scottsdale, Ariz: Permanent Press; 2002:471-508.
3. History of Preclinical Models of Intracerebral Hemorrhage; Qingyi Ma, Nikan Khatibi, Hank Chen, et al. Acta Neurochir Suppl. 2011 ; 111: 3-8.
4. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. Stroke. 1990; 21:801-807. [PubMed: 2160142]
5. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. J Neurosurg. 1994; 81:93-102.
6. Sinar EJ, Mendelow AD, Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. J Neurosurg. 1987; 66:568-576.
7. Rojas H, Zhang JH. Animal models of spontaneous intracerebral hemorrhage. In: Zhang JH (ed) Advances in neurological research. Research SignPost. 2008:39-89.

8. James ML, Warner DS, Laskowitz DT. Preclinical models of intracerebral hemorrhage: a translational perspective. *Neurocrit Care*. 2008; 9:139–152.
9. Ropper AH, Zervas NT. Cerebral blood flow after experimental basal ganglia hemorrhage. *Ann Neurol*. 1982; 11:266–271.
10. Bullock R, Mendelow AD, Teasdale GM, Graham DI. Intracranial haemorrhage induced at arterial pressure in the rat. Part 1: description of technique, ICP changes and neuropathological findings. *Neurol Res*. 1984; 6:184–188.
11. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg*. 1994; 81:93–102.
12. Deinsberger W, Vogel J, Kuschinsky W, Auer LM, Boker DK. Experimental intracerebral hemorrhage: description of a double injection model in rats. *Neurol Res*. 1996; 18:475–477.
13. Segal R, Dujovny M, Nelson D, et al. Local urokinase treatment for spontaneous intracerebral hematoma. *Clin Res*. 1982; 30:412A.
14. Whisnant JP, Sayre GP, Millikan CH. Experimental intracerebral hematoma. *Arch Neurol*. 1963;9(6):586–592.
15. Sugi T, Fujishima M, Omae T. Lactate and pyruvate concentrations, and acid-base balance of cerebrospinal fluid in experimentally induced intracerebral and subarachnoid hemorrhage in dogs. *Stroke*. 1975; 6:715–719.
16. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1999; 52:266–272.
17. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery*. 1999; 44:1055–1063. discussion 1063-1054.
18. Takasugi S, Ueda S, Matsumoto K. Chronological changes in spontaneous intracerebral hematoma— an experimental and clinical study. *Stroke*. 1985; 16:651–658.
19. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholtz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke*. 1996; 27:490–497.
20. Nakamura T, Xi G, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Keep RF. Intracerebral hemorrhage in mice: model characterization and application for genetically modified mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24:487–494.
21. Belayev L, Saul I, Curbelo K, Busto R, Belayev A, Zhang Y, Riyamongkol P, Zhao W, Ginsberg MD. Experimental intracerebral hemorrhage in the mouse: histological, behavioral, and hemodynamic characterization of a double-injection model. *Stroke*. 2003; 34:2221–2227.
22. Choudhri TF, Hoh BL, Solomon RA, Connolly ES Jr, Pinsky DJ. Use of a spectrophotometric hemoglobin assay to objectively quantify intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke*. 1997; 28:2296–2302.
23. Kaufman HH, Schochet SS. Pathology, pathophysiology and modeling. In: Kaufman HH, editor. *Intracerebral hematomas: etiology, pathophysiology, clinical presentation and treatment*. New York: Raven Press; 1992. p. 13–20.
24. Xi G, Wagner KR, Keep RF, et al. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998;29:2580–6.
25. Kobari M, Gotoh F, Tomita M, et al. Bilateral hemispheric reduction of cerebral blood volume and blood flow immediately after experimental hemorrhage in cats. *Stroke* 1988;19:991–6.
26. Kaufman HH, Pruessner JL, Bernstein DP, et al. A rabbit model of intracerebral hematoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;65:318–21.
27. Narayan RK, Narayan TM, Katz DA, et al. Lysis of intracranial hematomas with urokinase in a rabbit model. *J Neurosurg* 1985;62:4:580–6.
28. Bullock R, Brock-Utne J, van Dellen J, et al. Intracerebral hemorrhage in a primate model: effect on regional cerebral blood flow. *Surg Neurol* 1988;29:101–7.
29. Zuccarello M, Dean C, Packard BA, Andaluz N, Broderick JP, Wagner KR. Minimally invasive removal of intracerebral hematomas: experience with the Possis AngioJet catheter in a porcine model. Presented at the 51st Annual Meeting of the Congress of Neurological Surgeons. San Diego, September 29–October 4, 2001.
30. Andaluz N., Zuccarello M., Wagner K. R. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage, *Neurosurg Clin N Am* 13 (2002) 385–393