

DENEYSEL KAFA TRAVMASI MODELLERİ

83 BÖLÜM

Halil KUL

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı ve sonrasında oluşan beyin ödemi; 1 ile 44 yaş aralığında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Ciddi travmatik beyin hasarının mortalite oranı %30-70 arasındadır.(1, 2)

Travmatik beyin hasarının patofizyolojisini anlamaya yönelik, insandaki fizyolojiye yakın deneysel modeller oluşturularak bu alanda birçok deney yapılmıştır. Travmatik beyin hasarının patogenezi iki aşamayla tarifienebilir. İlk aşama birincil hasar, travmayla aynı zamanda başlar. İkinci aşama ise moleküler ve hücresele değişim kaskadını içeren sekonder hasar olarak adlandırılır(3). Sekonder hasar, iskemik-hipoksik yaralanmayı, artmış kafa içi basıncının sonuçlarını ve beyin ödemi içerir.

Travmatik beyin yaralanmasında cerrahi endikasyonla primer hasarlanmaya neden olan faktörlere müdahale edilmesi, ikincil hasarın şiddetini azaltmak açısından önemlidir. Bu yüzden bilimsel çalışmalar özellikle sekonder hasarlanma aşaması üzerine ağırlık vermektedir.

Bütün hayvan modellerinin başarısı ne yazık ki türler arası farklılıklardan bir miktar etkilenmektedir. Nörotravma araştırmalarında beyin büyüklüğü anlamlıdır. Küçük beyinleri olan

hayvanlar, primatlardan ve insanlardan daha fazla hızlanma / yavaşlama kuvvetlerine tolerans gösterebilir. Bu hayvanlarda kafaya ölümcül ve ölümcül olmayan etkiler arasındaki marj daha dardır.

Dört ayaklı hayvanlarda beyin ve omuriliğin uzun eksenleri paraleldir, insanlarda neredeyse dik açılardadır ve bu durum beyni sarsıntıya karşı daha az savunmasız hale getirebilir. Koyunların nispeten büyük, gyrensefali beyni, küçük ve pürüzsüz kemirgen beyinden daha çok insaninkine benzer. Ancak kemirgenler küçük boyutları, düşük maliyeti ve literatürdeki geniş fizyolojik verileri nedeniyle model olarak popüler kalır(4) İlgili bir başka anatomik faktör, birçok hayvanın beyinin, iyi gelişmiş temporal kaslar ve büyük ön sinüsler tarafından insanlardan daha iyi korunmasıdır.

Doğumdaki miyelinasyon derecesinin nöral dokunun olgunluğunun göstergesidir. Koyun beyinde, örneğin, miyelin, gebeliğin tamamlanmasının ardından beyin çoğu bölgesinde olgunlaşırken, insanlarda miyelinasyon yaşamın ilk birkaç yılında devam eder.(5) Türler beyin matürasyonunun tamamlanma zamanı olarak prenatal (koyun ve kobay) ve postnatal (sıçan, tavşan, domuz ve insan) olarak kategorize edilebilir. Koyunlarda doğumdaki beyin ağırlığı ye-

metreleri incelenebilmeli, kuvvet yoğunluğu ile şiddet sonucu ön görülebilir olmalıdır.

TBH hayvan modelleri değiştirilebilir yönleri göz önünde bulundurularak standartize edilmeye çalışılmıştır. Ancak herhangi bir hayvan modelinin insandaki patofizyolojiye benzer ilerlemesi pek mümkün olmamıştır. Bu durum deneylerde etkinliği gösterilen tedavilerin klinik çalışmalarda neden başarısız olduğuna ışık tutabilir (22, 31).

Günlük hayatta sık görülen TBH'a neden olan olaylara benzer modeller seçilmelidir. Trafik kazalarına benzer akselerasyon deselerasyon kuvvetlerinin etkisine benzer bir yol izlemek için Marmarou modeli veya modifiye formlarını, ya da rotasyonel modeller önerilebilir. Travmatik beyin hasarına yol açabilecek kafa tabanı kırığı ve derin beyin hasarı oluşturmak için ise Maryland modeli, Amerikan futbolu, birebir temas içeren sporlar ve dövüş sporlarındaki yaralanmalara benzer durumlar için KKD modelleri uygulanabilir (17).

Perküsyon modellerinin bazı dezavantajları vardır. Bu modeller insan TBH da duraya penetre olan küçük bir azınlığı (%0.8-3) temsil ettiği bildirilmiştir (31). Marmarou modeli, sıvı çarpma modeliyle birlikte insanda oluşan serebral kontüzyona benzerliği ve diffüz hasarı en fazla gösterilebilen modeldir (4).

TBH'da histopatolojik ve fonksiyonel sonuçları incelemek için hayvan modelleri kullanılması önündeki en önemli engel fizyolojik ve fonksiyonel sekeller arasındaki bağın bire-bir olmayışıdır. Fonksiyon kaybı olması için beyinde lezyon oluşması şart değildir (32). Morfolojik değişiklikler fonksiyonel defisit üretmek için yeterli, ancak gerekli değildir. Patofizyolojik değişiklikler fonksiyonel defisitlerin yokluğunda da oluşabilir (33).

KAYNAKLAR

1. Korfali E IZ. Temel Nörosirürji. Altınörs N BK, Sekerc Z, Özyurt E, Caner H, editor. TND basımevi: Ankara 1997.

2. Dehghan F, Hadad MK, Asadikram G, Najafipour H, Shahrokhi N. Effect of melatonin on intracranial pressure and brain edema following traumatic brain injury: role of oxidative stresses. Archives of Medical Research. 2013;44(4):251-8.
3. Eldadah BA, Faden AI. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. Journal of neurotrauma. 2000;17(10):811-29.
4. Gennarelli TA. Animate models of human head injury. Journal of neurotrauma. 1994;11(4):357-68.
5. Summers B, Cummings J, De Lahunta A. Veterinary Neuropathology, Mosby, St. Louis, MO, USA. 1995.
6. McIntosh G, BAGHURST KI, Potter B, Hetzel B. Fetal thyroidectomy and brain development in the sheep. Neuropathology and applied neurobiology. 1979;5(5):363-76.
7. Dobbing J. The later development of the brain and its vulnerability. Scientific foundations of pediatrics. 1981;744-59.
8. Bullock R, Reilly PL. Head injury: pathophysiology and management of severe closed injury: Chapman & Hall; 1997.
9. Graham DI, Lontos P. Greenfield's neuropathology. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. 2002;9(6):705-.
10. Cernak I. Animal models of head trauma. NeuroRx. 2005;2(3):410-22.
11. Marmarou A, Foda MAA-E, Van Den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadiou K. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. Journal of neurosurgery. 1994;80(2):291-300.
12. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, Murray HM, Dail WG. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. Brain research. 1981;211(1):67-77.
13. Holmin S, Schalling M, Höjeberg B, Nordqvist A-CS, Skefruna A-K, Mathiesen T. Delayed cytokine expression in rat brain following experimental contusion. Journal of neurosurgery. 1997;86(3):493-504.
14. LIGHTHALL JW, GOSHGARIAN HG, PINDERSKI CR. Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact. Journal of neurotrauma. 1990;7(2):65-76.
15. Dixon C, Kochanek P, Yan H, Schiding J, Griffith R, Baum E, et al. One-year study of spatial memory performance, brain morphology, and cholinergic markers after moderate controlled cortical impact in rats. Journal of neurotrauma. 1999;16(2):109-22.
16. Marklund N, Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? British journal of pharmacology. 2011;164(4):1207-29.
17. Albert-Weissenberger C, Sirén A-L. Experimental traumatic brain injury. Experimental & translational stroke medicine. 2010;2(1):16.
18. Bilgen M. A new device for experimental modeling of central nervous system injuries. Neurorehabilitation and neural repair. 2005;19(3):219-26.
19. GOODMAN JC, CHERIAN L, BRYAN Jr RM, Robertson CS. Lateral cortical impact injury in rats: patho-

- logic effects of varying cortical compression and impact velocity. *Journal of neurotrauma*. 1994;11(5):587-97.
20. Mao H, Zhang L, Yang KH, King AI. Application of a finite element model of the brain to study traumatic brain injury mechanisms in the rat. *SAE Technical Paper*; 2006.
21. SCHMIDT RH, GRADY MS. Regional patterns of blood-brain barrier breakdown following central and lateral fluid percussion injury in rodents. *Journal of neurotrauma*. 1993;10(4):415-30.
22. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(2):128-42.
23. Ross D, Brasko J, Graham D. Axonal injury produced by moderate lateral fluid percussion in adult rats. I. Comparison of silver staining and neurofilament labelling patterns of damaged axons. *J Neurotrauma*. 1994;11:124.
24. Williams AJ, Hartings JA, Lu X-CM, Rolli ML, Dave JR, Tortella FC. Characterization of a new rat model of penetrating ballistic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(2):313-31.
25. Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, Zhang X-L, Velisek L, Sullivan JA, et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Science translational medicine*. 2012;4(134):134ra60-ra60.
26. Antona-Makoshi J, Eliasson E, Davidsson J, Ejima S, Ono K. Effect of aging on brain injury prediction in rotational head trauma—a parameter study with a rat finite element model. *Traffic injury prevention*. 2015;16(sup1):S91-S9.
27. Eriskat J, Fürst M, Stoffel M, Baethmann A. Correlation of lesion volume and brain swelling from a focal brain trauma. *Brain Edema XII*: Springer; 2003. p. 265-6.
28. Nelson SR. Effect of drugs on experimental brain edema in mice. *Journal of neurosurgery*. 1974;41(2):193-9.
29. Jenkins A, Maxwell W, Graham D. Experimental intracerebral haematoma in the rat: sequential light microscopical changes. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1989;15(5):477-86.
30. Schouten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: a complex struggle against the biology of nature. *Current opinion in critical care*. 2007;13(2):134-42.
31. Namjoshi DR, Good C, Cheng WH, Panenka W, Richards D, Crompton PA, et al. Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(6):1325-38.
32. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(23):1834-48.
33. Holmin S, Mathiesen T. Long-term intracerebral inflammatory response after experimental focal brain injury in rat. *Neuroreport*. 1999;10(9):1889-91.