

TAVŞANLARDA KAOLİNE BAĞLI HİDROSEFALİDE OLUŞAN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF KAOLIN - INDUCED RABBIT HYDROCEPHALUS

Zeki ŞEKERCİ, Cengiz GÜVEN, Ahmet ERGÜN, Muammer YÜKSEL, Faruk İLDAN, Erhan NALÇACI, Mustafa AVUNDUK

Ankara Numune Hastanesi I. Nöroşirürji Kliniği (ZŞ, Fİ, MY) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji (CG), Fizyoloji (AE, EN), Patoloji A.B.D.'leri

Türk Nöroşirürji Dergisi 2 : 81-85, 1991

ÖZET : Bu çalışmada sisterna magnasına kaolin suspansiyonu enjekte edilerek obstrüktif tip hidro-sefali oluşturulan tavşanlarda ventriküler sistem ve beyin parankiminde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin inceleme sonuçları sunulmaktadır. Tavşanlarda hidrosefali sisterna magna'ya kaolin enjeksiyonundan ortalama 10.5 gün sonra gelişmiştir. Işık mikroskobu inceleme sonuçlarına göre ventriküler sistemi döşeyen ependimal ve subependimal tabakalar hidrosefaliden en sık etkilenmiş olup, silinme ve yassılaşıma özellikle lateral ventriküllerde daha belirgin olarak gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmaların aksine, lateral ventriküllerin koroid pleksusunda hidrosefaliye bağlı aşırı değişiklikler bulunamamıştır. Beyin parankiminde ve özellikle periventriküler beyaz cevherde belirgin ödem saptanmıştır.

Kaolin yalnızca IV. ventrikül içinde, beyin sapı etrafında ve bazal sistemlerde toplanmış olup, konveksitedeki subaraknoid mesafe normal olarak değerlendirilmiştir. Foramen Luschka'dan geçen kesitlerde aşırı skatris dokusu IV. ventrikül lateral reslerini doldurmaktaydı.

Anahtar Kelimeler : Eksperimental hidrosefali, Histopatolojik değişiklikler, Kaolin.

SUMMARY : The results of histopathological changes at the ventricular system and brain parenchima of the rabbits which had obstructive hydrosefalus after caolin injection into cysterna magna are presented. Hydrocephalus occurred meanly 10.5 days after caolin injection. Ependymal layer of ventricular system were affected severely, and erosion and flattening were observed especially at lateral ventricles. In spite of former studies, severe changes because of hydrocephalus were not determined at the choroid plexus of lateral ventricles. Edema were observed at brain parenchima especially at periventricular white matter.

There was caolin only in IVth ventricle, around the brain stem and at basal cysterns; subarachnoid spaces at the convexity were normal. At the level of Foramen Luschka, severe scatris tissue filled the lateral recesses of IVth ventricle.

Key Words : Experimental hydrocephalus, Histopathological changes, Caolin.

GİRİŞ

1914 yılında Dandy ve Blackfan (2), ilk kez köpeklerde "Aquaductus Slyvius"un tıkanması ile hidro-sefali oluşturulabileceğini göstermişlerdir.

Daha sonraları bir çok araştırmacı Dandy ve Blackfan'ın bu orijinal tekniklerinin modifikasyonlarını önermişlerdir (7,8). Bu tekniklerden hiçbirisi, hidro-sefali araştırmalarında üstün bir deneysel model sağlayamamıştır.

1970 yılında Milhorat (11) maymundaki obstrüktif hidrosefali oluşturulmasında yeni ve nisbeten basit bir eksperimental teknik tanımlamıştır. Bu çalışmada 256 hayvanda, 4. ventrikül ve kaudal akuadukt şişirilebilen bir balon yardımı ile tıkanarak obstrüktif tip hidrosefali oluşturulmuştu (12). Sisterna magna-ya kaolin veya silastik enjeksiyonu; eksperimental hidrosefali oluşturulması amacıyla kullanılabilen bir diğer yöntemdir. Bu amaçla kaolin ilk kez 1932 yılın-

da Dixon ve Heler (4) tarafından kullanılmış olup, günümüzde hidrosefali oluşturulmasında en uygun metodlardan biri olarak kullanılmaya devam etmektedir. İnsandaki obstrüktif tip hidrosefaliye (enfeksiyon, subaraknoid kanama vb.) en yakın görünen deneysel model biyolojik inert maddelerin sisterna magna-ya verilmesi ile oluşan hidrosefali gibi gözükmemektedir (3,18). Bu metodun diğer avantajları ise yavaş gelişim, büyük cerrahi girişim gerektirmeme ve balon benzeri yabancı maddelerin 4. ventrikül içine konulmaması olarak özetlenebilir. Bu nedenlerle hidrosefalide farmakolojik ve fizyopatolojik çalışmalar için Kaolin kullanımı en uygun metod olarak görülmektedir (6,9).

Sunulan çalışmada; tavşanlarda, sisterna magna-ya kaolin enjeksiyonuyla hidrosefali oluşturularak, hidrosefalinin beyin parankimi, serebral ventrikül ependimi ve koroid pleksuslarda neden olduğu histopatolojik değişiklikler araştırılmıştır. Ayrıca kaoli-

nin bu sürece olan etkisi incelenmiştir

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 2,5-3,5 kg arasında değişen 20 yeni Zelandalı tavşanı deney grubu, 5 adet aynı cins tavşanı ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Deney grubu hayvanlara ketamin HCL (Zamgr/kg) ve xylazine zamgr/kg İM olarak verildikten sonra baş 20 derece fleksiyonda tespit edildi. Eksternal protuberans ve C1'in posterior arkusu anatomik noktalar olarak alınarak sisterna magna lokalize edildi. Cilt traşi ve aseptik solusyonla yıkamayı takiben 5mm'lik bir longitudinal cilt insizyonu yapıldı ve 22 nolu iğne ile sisterna magaya girildi. İğnenin tepesinde berrak BOS'un görülmesinden sonra 1 cc steril kaolin süspan-siyonu 100 MHde 30 gr kaolin bulunan selusyondan, sisterna magnaya enjekte edildikten sonra iğne çeki-lererek cilt anatomik olarak kapatıldı.

Tüm hayvanlar bu prosedürü çok iyi tolere etmişlerdi. Peroperatuvar dönemde kaolinin meningeal iritasyona sebep olmadığı gözlemlendi. Post-operatif erken dönemde vital bulguları ve nörolojik tabloları normal olan hayvanlar takibe alınarak, fizik aktiviteleri, vital bulguları ve beslenmeleri günlük olarak kaydedildi. Hayvanlarda 7 ile 14. günler arasında; oral beslenmenin azalması, adele inkoordinasyonu ve ataksik yürüme (özellikle geniş tabanlı yürüme) gibi hidrosefali semptomları belirgin hale geldi. Hidrosefali semptomları tam olarak yerleştikten sonra hayvanlara 55 mgr/kg IV pentotal anestezisi altında torakotomi yapıldı. İnen aort klempe edildi, sağ ventrikül insizyonla açıldı ve sol ventrikülden %10'luk formolle beyin 15 dakika perfüze edildi. Daha sonra beyinler çıkarılarak bir hafta süreyle formolde tespit edildi. Optik kiazmadan başlayan aksiyal ve koroner kesitler histolojik takibe alındı ve hemotoksilen-eozin boyasıyla boyandı. Kontrol grubundaki deneklerde intrasisternal kaolin uygulanması yapılmaksızın aynı işlemler uygulandı. Işık mikroskopunda beyin parenkimi, serebellum, meninks, ventrikülleri döşeyen epandimal tabaka, koroid pleksus, beyin sapının etrafındaki ve konveksite üzerindeki subaraknoid mesafe ve kaolin depozitleri incelendi. Sonuçlar fotomikroskopla tespit edildi.

BULGULAR

Optik kiazmadan geçen kesitlerde lateral ventrikül genişliği hidrosefali hayvan grubunda 5.8-7.1 mm arasında değişirken kontrol grubunda 4,2-5 mm arasında değişmekteydi (Tablo 1) Direkt incelemede beyin sulkuslarında silinme özellikle beyin sapının çevresinde yaygın kaolin depozitleri vardı. Konveksitede beyin zarları normaldi ve kaoline rastlanmamıştı (Şekil 1). Lateral ventriküller, III. ventrikül,

Tablo I : Hidrosefali grubundaki tüm veriler.

Tavşan No	Ağırlık (gm)	Gün*	Gün**	Ağırlık kaybı (gm)	Kesit*** (mm)
1	3000	8	14	900	6,9
2	2500	5	7	600	6
3	2500	9	13	500	5,8
4	2600	7	12	700	6,1
5	2500	6	10	400	7
6	2700	6	9	300	6,6
7	3000	6	8	800	6,8
8	2400	9	13	800	5,9
9	2900	6	11	700	6,6
10	2800	6	8	800	6,9
11	2700	5	9	600	6,1
12	2200	6	11	500	7,1
13	2900	6	10	600	6,9
14	2100	5	12	500	6,5
15	2100	5	10	300	6,4
16	2500	8	11	900	6,6
17	2600	7	14	700	6,4
18	2400	9	13	900	6,3
19	2300	6	12	900	5,9
20	2200	7	12	700	5,9

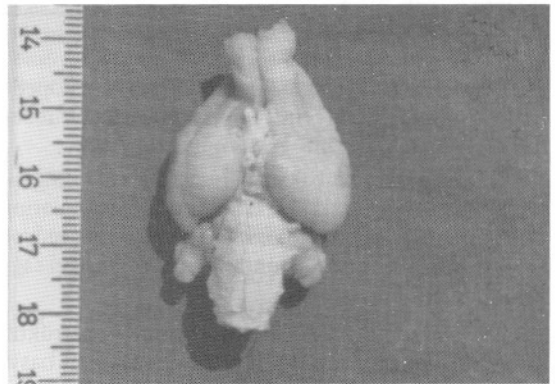
* Hidrosefali semptomların başlangıcı

** Hidrosefali semptomların yerleşmesi

*** Kiazmadan geçen kesitte lateral ventrikül genişliği

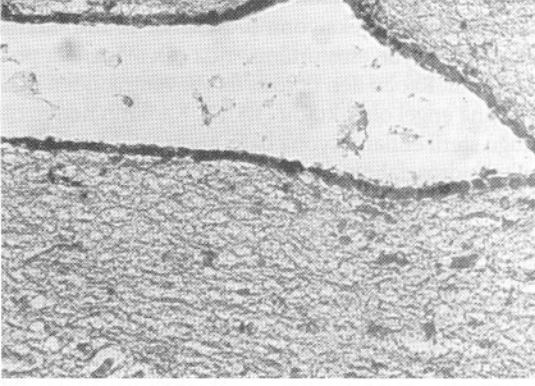
Tablo II : Kontrol grubundaki tüm veriler.

Tavşan No	Ağırlık (gm)	Kesitler* (mm)
1	2600	5
2	2900	4,4
3	2400	4,7
4	2700	4,5
5	2100	4,2



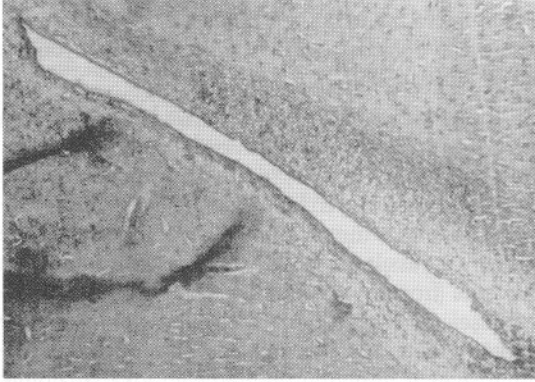
Şekil 1 : Kaolin injeksiyonunu takiben 21 günde hidrosefali gelişen tavşanı beyni. Beyin sapı çevresinde ileri fibrozis ve kaolin birikimi görülmektedir.

Aqueductus Sylvius'ta orta veya ileri genişleme vardı



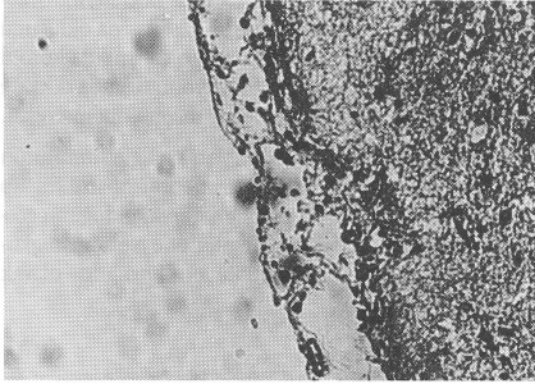
Şekil 2 : Normal tavşanda lateral ventrikülü döşeyen epandim tabakası. Yükseklik kaybı ve devamlılıkla bozulma gözlenmemektedir. Subepandimal doku normaldir (HEx250)

Işık mikroskopisinde hidrosefali gelişen hayvanların tamamında periventriküler bölgede özellikle frontal horn'da ödem saptanmıştır. (Şekil 3). Ventriküler



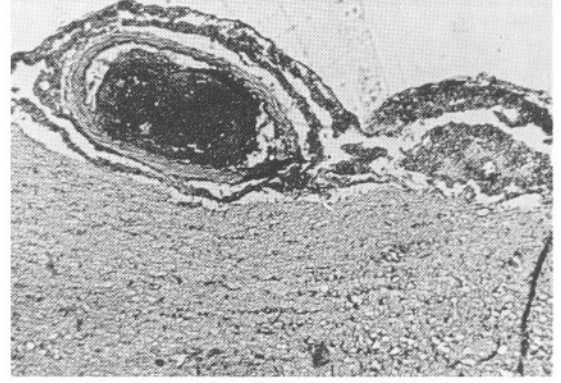
Şekil 3 : 7 günlük hidrosefali gelişen hayvanda periventriküler ödem ve yer yer epandim kaybı (HEx50)

sistem içindeki koroid pleksustavimal lökosit infiltrasyonu dışında anormallik yoktu. Konveksitede subaraknoid mesafede kaoline rastlanmadığı gibi, enflamasyona ait bulguda yoktu (Şekil 4). Kaolinin özellikle bazalde subaraknoid aralıkta yoğun olarak beyin



Şekil 4 : 20 günlük hidrosefali gelişen tavşanda konveksitede normal subaraknoid mesafeye ait görünüm (HEx250).

sapının önünde prepontin ve interpedinküler sisternde daha az olarak, sisterna magnada ve çepeçevre beyin sapının üzerinde yerleştiği ve ileri derecede fibrine neden olduğu gözlenmişti (Şekil 5). Hayvanların yarısında IV ventrikül içinde kaolin depozitlerinin varlığı bulundu. İleri fibrozis nedeniyle IV ventrikül çıkışları oblitere ve lateral resesler kapalıydı.



Şekil 5 : Beyin sapında subaraknoid aralıkta kaolin birikimi (HEx60).

Işık mikroskopisinde ventriküler sistemi örten epandimin incelenmesinde; hayvanların tamamında epandimin yassılaştığı, yer yer silinip döküldüğü saptanmıştır. Bu epandimal değişiklikler özellikle lateral ventrikülde ve frontal boynuzda belirgin olup, bazı hayvanlarda frontal boynuzda yırtılma vardı. Aynı değişiklikler orta ve az derecede III ve IV ventriküller ve aqueductus Sylvius'u döşeyen epandim tabakasında da gözlenmişti (Tablo III).

Tablo III : Hidrosefalik grupta ışık mikroskopundaki histopatolojik değişiklikler.

	*	**	***	****	*****	*****	*****
Epandim hücrelerin yassılaşması	+++	++	++	++	+++	-	-
Epandimin yırtılması	++	-	-	-	-	-	-
Subepandimal hücre toplanması	++	++	++	++	+	-	-
Koroid pleksus değişiklikleri	-	-	-	+	-	-	-
Kaolin toplanması	-	-	-	+	-	-	++
İnflamasyon hücreleri ve reaktif membran	-	-	-	-	-	-	++

* Lateral ventrikül.

** Üçüncü ventrikül.

*** Aqueductus Sylvius.

**** Dördüncü ventrikül.

***** Olfaktor kanal.

***** Konveksite.

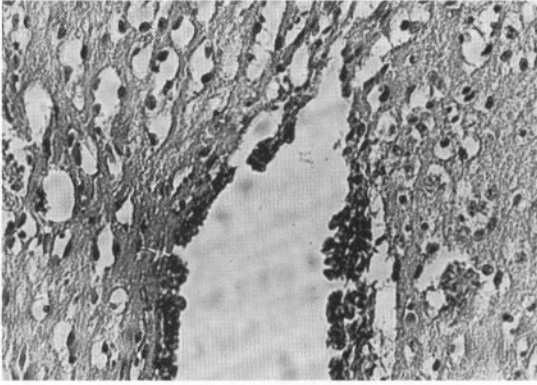
***** Bazal sistemler.

+ Hafif.

++ Orta.

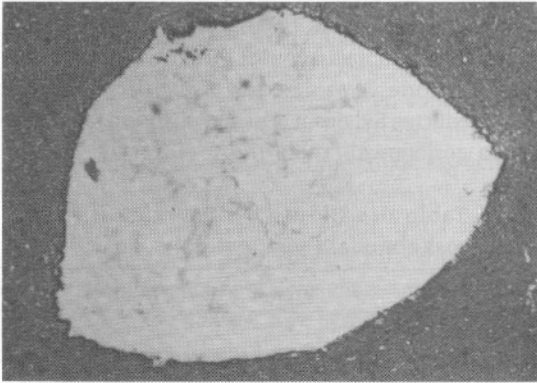
+++ Şiddetli

Subependimal dokunun histopatolojik incelemesinde ise subependimal bölgede hücre proliferasyonunun arttığı, bu artmanın lateral ventrikülde ependim değişikliklerinin belirgin, ödemin en fazla olduğu frontal horn'da ortaya çıktığı saptanmıştır. (Şekil 6).



Şekil 6 : 14 günde hidrosefali gelişen hayvanda subependimal hücre proliferasyonu, ependim devamlılığında bozulma ve periventriküler ödem izlenmektedir (HEx250).

Hidrosefalili hayvanların tamamında olfaktor kanal genişlemiş ve ependim tabakasında yüksekliği



Şekil 7 : Kaolin enjeksiyonunu takiben 14. günde olfaktor kanalda genişleme, ependim tabakasında yassılaşıma görülmektedir (HEx50).

TARTIŞMA

Komünike hidrosefali oluşturulması amacıyla bir çok hayvan modelleri önerilmektedir (16,17). Bunlardan bir kısmı meninkslerde enflamasyona sebep olmakta ve hayvanların bir bölümü bu uygulama sonrası ölmektedir (16). Yaşayan hayvanlarda ise enflamasyona sekonder histolojik ve ultra yapısal değişimlerin komünike hidrosefaliye ait olan değişimlerden ayırd edilmesi zordur. Daha sıklıkla ventriküler çıkışlar tıkanmakta ve non-komünike hidrosefali oluşmaktadır. Venöz dönüşüm oklüzyonu gibi diğer modeller, ise orta dereceli, progressif olmayan komünikan hid-

rosefali oluşturmaktadır (1). Kaolin suspansiyonunun intrasisternal enjeksiyonu hidrosefali ve intrakraniyal hipertansiyon oluşturulmasında çok bilinen bir prosedürdür. Kaolin ileri fibrozis ile IV. ventrikülden BOS çıkışına engel olmaktadır (3,5,17). Kaolinin neden olduğu steril enflamasyona bağlı anormallikleri, komünike hidrosefalinin hidrodinamik değişikliklerle yol açtığı anormalliklerden ayırd etmek zordur (13,16,19).

Çalışmamızda kaolin enjeksiyonunu takiben ventriküllerin progressif olarak genişlemesi, daha önceki çalışmalarda da rapor edildiği gibi, hidrosefali oluşumunu göstermektedir (5,14,15). Kaolin kristallerinin intrasisternal enjeksiyonu klinik olarak dökümente edilebilen, ekperimental olarak doğrulanabilen bir progressif tablo oluşturmaktadır. Histolojik bulgular kaolinin sebep olduğu enflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak ilgili bölgelerde makrofajların toplandığını göstermektedir. Böylece oluşturulan hidrosefali direkt mekanik obstrüksiyondan çok bir enflamatuvar zeminde gelişmektedir. IV. ventrikülün lateral girintilerinde ve koroid pleksusdaki enflamasyona yalnızca kaolin kristallerinin varlığından ibaret olmayıp, yabancı materyalin ilgili bölgeden geçişi esnasındaki irritasyondan da kaynaklanabilir.

Intraventriküler sıvının volüm ve basıncının artışı bir çok spesifik ependimal değişikliklere neden olur. Yapılan çalışmada ilginç olarak ventriküler sistemin keskin köşe içermeyen bölümlerinde (oksipital ve temporal boynuzlar tüm ependimal tabaka ileri derecede gergin ve yassılaşımtı. Keskin köşelerin bulunduğu yerlerde (frontal boynuzlarda) ise, gerginliğin yanı sıra köşelerin ekspansiyonuna bağlı olarak açılma ve rüptür gözlenmişti. Ventriküler sistemin bazı bölgelelerinin selektif tutulumu muhtemelen lokal anatomik özelliklerle ilgilidir.

Subependimal glial kılıfın kalınlaşması, ependimal tabakanın hidrosefaliden daha çok etkilendiği yerlerde daha fazladır. Normalde bulunan hücre grupları hidrosefalide artarak subependimal tabakada toplanma gösterirler. Bu muhtemelen basınç artımına bir reaksiyon olarak görülmektedir (12).

Marlin ve ark., (10) koroid pleksus hücrelerinde hidrosefaliye bağlı şiddetli silinme ve yassılaşıma olduğunu ileri sürmektedirler. Ancak sunulan çalışmada koroid pleksusda minimal hücre infiltrasyonu dışında dikkate değer histopatolojik değişiklikler tespit edilememiştir.

Yukarıdaki inceleme sonuçları ve ilgili literatürün ışığında halen kaolinin ekperimental obstrüktif tip hidrosefali oluşturmada en iyi materyal olduğunu göstermektedir. Hidrosefali ile ilgili deneysel çalışmalarda deneysel şartları en az etkileyen bir madde olarak kullanılabilir (3,10).

Yazışma Adresi : Dr. Zeki ŞEKERCI

Öndokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşürüri A. B. D. Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Bering E A, Salibi B: Production of hydrocephalus by increased cephalic-venous pressure. *Arch Neurol Psychiat* 81:693-698, 1959
2. Dandy W E, Blackfan K D: Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 8:406-482, 1914
3. DeFeo D R, Myers P, Foltz E L et al: Histological examination of kaolin induced hydrocephalus its implications in the therapy of animals with experimentally induced hydrocephalus. *J Neurosurg* 50:70-74, 1979
4. Dixon W E, Heller H: Experimentelle Hypertonie durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 166:266-275, 1932
5. Edvinsson, L, West K A: Relation between intracranial pressure and ventricular size at various stages of experimental hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 47:451-457, 1971
6. Hochwald G M, Sahar A, Sadik A R et al: Cerebrospinal fluid production and histological observations in animals with experimental obstructive hydrocephalus. *Exp Neurol* 25:190-199, 1969
7. Hoen T I: The choroid plexus as a dialyzing membrane observations in experimental hydrocephalus. *Archs Neurol Psychiat* 26:496-500, 1931
8. Ingraham F D, Alexander E, Matson D D: Experimental hydrocephalus. *J Neurosurg* 4:164-176, 1947
9. Levin VA, Milhorat T H, Fenstermacher J D et al: Physiological studies on the development of obstructive hydrocephalus in the monkey. *Neurology* 21:238-246, 1971
10. Marlin A E, Hochwald G M, Wald A: Function of the choroid plexus in experimental hydrocephalus: Concepts in Pediatric Neurosurgery. American Society for pediatric Neurosurgery 1-S Karger, Basel Newyork pp 128-146, 1987
11. Milhorat T H: Experimental Hydrocephalus Part 1:A Technique for Producing Obstructive Hydrocephalus in the Monkey. *J Neurosurg* 32:385-389, 1970
12. Milhorat T H, Clark R G, Hammock M K: Experimental Hydrocephalus Part 2: Gross pathological findings in acute and subacute obstructive hydrocephalus in the dog and monkey. *J Neurosurg* 32:390-399, 1970
13. Millen J W, Woolam D H M, Lamming G F: Congenital hydrocephalus due to experimental hypovitaminosis. *A Lancet* 267:679-683, 1954
14. Miwa S, Inagaki C, Fujiwara M, Takaori S: The activities of noradrenergic and dopaminergic neuron systems in experimental hydrocephalus. *J Neurosurg* 57:67-73, 1982
15. Owman C, Rosengren E, West K A: Influence of various intracranial pressure levels on the concentration of certain arylethylamines in rabbit brain. *Experientia* 27:1036-1037, 1971
16. Sahar A, Hochwald G M, Ransoff: Alternative pathways of cerebrospinal fluid absorption in animals with experimental obstructive hydrocephalus. *Exp Neurol* 25:200-206, 1969
17. Schurr PH, Mc Lauring RL, Ingraham FD: Experimental studies on the circulation of the cerebrospinal fluid and methods of producing communicating hydrocephalus in the dog. *J Neurosurg* 10:515-525, 1953
18. Weller R O, Wisniewski H, Shulman K et al: Experimental hydrocephalus in young dogs: Histological and ultrastructural study of the brain tissue damage. *J Neuropathol Exp Neurol* 30:613-626, 1971
19. Wisniewski Hy Weller R O, Terry R D: Experimental hydrocephalus produced by the subarachnoid infusion of silicone oil. *J Neurosurg* 31:10-14, 1969