

DENEYSSEL ARAŞTIRMA

Sempatektomi Yapılmış Tavşanlarda Omurilik Uyarımının Beyin Kan Akımına Etkisi

The Effect of Spinal Cord Stimulation on Cerebral Blood Flow in Sympathectomized Rabbits

H. MURAT GÖKSEL, MEHMET TATLI, İBRAHİM ÖZTOPRAK,
UĞUR TURAÇLAR, ABDULLAH ARSLAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (HMG, MT),
Radyoloji (İÖ) ve Fizyoloji (UT, AA) Anabilim Dalları, Sivas

Özet: Omuriliğin elektriksel uyarımı ağrı tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Yüksek servikal omurilik uyarımı sonucu beyin kan akımı artışı, deneysel ve klinik olarak kanıtlanmış fakat mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Omurilik uyarımıyla geçici serebrovasküler sempatik inhibisyon olduğu ve sonuçta beyin kan akımının arttığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu varsayımın doğruluğunu araştırmak amacıyla bu çalışmada bir grup tavşana doğrudan, bir grup tavşana servikal sempatik ganglionektomi sonrası omurilik uyarımı yapılmış ve oluşan beyin kan akımı değişiklikleri transkranyal Doppler ultrasonografi ile saptanmıştır. Sonuçlar, omurilik uyarımının beyin kan akımı üzerindeki etkisinin yalnızca sempatik inhibisyon sonucu olmadığını göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Beyin kan akımı, Doppler ultrasonografi, omurilik uyarımı, sempatektomi

Abstract: Spinal cord electrical stimulation is a method of pain treatment. Although an increase of cerebral blood flow after high cervical spinal cord stimulation has been shown in various experimental and clinical studies, the mechanism of this effect is still controversial. Widely accepted explanation is reversible inhibition of cerebrovascular sympathetic activity after high cervical spinal cord stimulation. The aim of this study is to investigate the reliability of this hypothesis. For this purpose, spinal cord stimulation was performed directly in one group of rabbits, and after cervical sympathetic ganglionectomy in another group. Cerebral blood flow changes in experimental groups are studied by transcranial Doppler ultrasonography. The results of this study revealed that cerebral blood flow changes after spinal cord stimulation are not solely dependent on sympathetic inhibition.

Key Words: Cerebral blood flow, Doppler ultrasonography, spinal cord stimulation, sympathectomy

GİRİŞ

Omuriliğin tedavi amaçlı elektriksel uyarımı (OEU) ile beyin kan akımı (BKA) arasındaki ilişki, günümüzde giderek daha çok ilgi çekmektedir. Normal fizyolojik koşullarda, subaraknoid kanama ve fokal beyin iskemisi modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, servikal OEU ile BKA'nın anlamlı artış gösterdiği bildirilmiştir (2,4,7,17,18).

Literatürde bulunan az sayıda iskemik olgu sunumunda da bu bulgu desteklenmektedir (1,2). Omurilik uyarımı sonucu, beyin kan akımının hangi etkilerle arttığı ise tartışmalıdır. Beyin damarlarında sempatik tonusun OEU sonucu geçici inhibisyonu ve nörohumoral mekanizmaların etkisi öne sürülen varsayımlardır (4,9,10,17,18).

Bu tartışmada bir adım atabilmek amacıyla,

beyin damarlarında sempatik kontrolün tam olarak ortadan kaldırıldığı bir deney modelinde, OEU sonrası BKA değişikliklerini araştırmanın yararlı olabileceği düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada her iki cinsten, ağırlıkları 1700-3200 g. (ortalama 2360 g.) arasında değişen 12 tane Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Denekler C.Ü.T.F. Araştırma Laboratuvarından sağlandı ve çalışma süresince aynı ortamda tutuldu. Her birinde 6 tavşan bulunan 2 deney grubu oluşturuldu:

1. grup: OEU grubu,
2. grup: Superior servikal sempatektomi işleminden 2 hafta sonra OEU uygulanan grup.

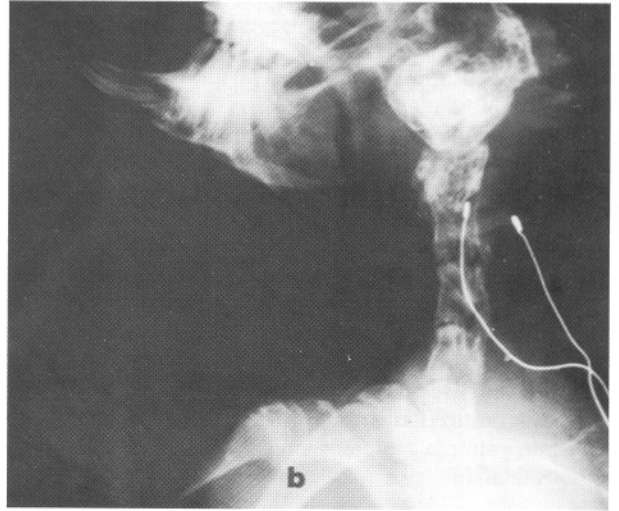
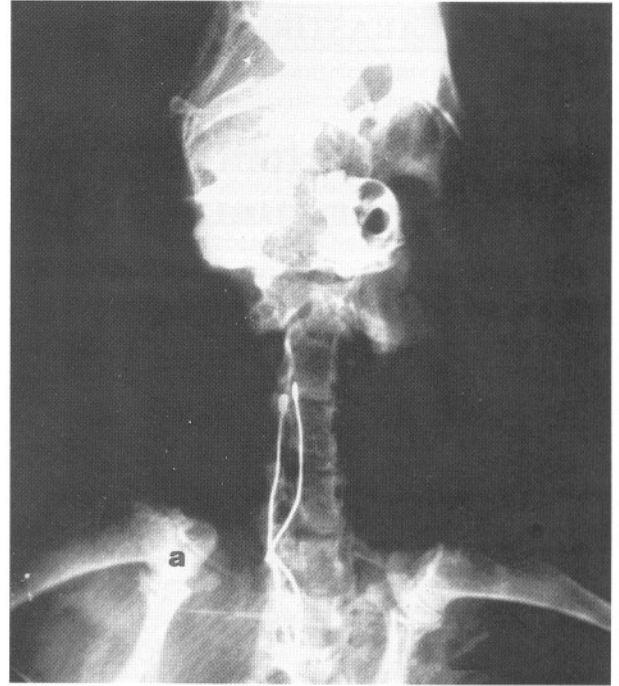
1. grupta, tüm deneklerde OEU işleminden önce ve işlemden 30 dakika sonra; 2. grupta ise sempatektomi öncesi, sempatektomiden 2 hafta sonra ve OEU'ndan 30 dakika sonra transkranyal Doppler ultrasonografi (TKD) yöntemi ile BKA ölçüldü.

Anestezi: Sempatektomi, OEU için elektrod yerleştirilmesi ve TKD ölçümleri genel anestezi altında yapıldı. Tüm deneklere Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun, Bayer, Stuttgart, Almanya) 5 mg/kg dozunda kas içine verildi.

Sempatektomi: 2. gruptaki tüm deneklere tanımlanan anestezi ile sırtüstü yatar durumda, cerrahi mikroskop altında sol superior servikal sempatik ganglionektomi yapıldı.

OEU: Her iki gruptaki tüm deneklere, tanımlanan anestezi ile, yüzüstü yatar durumda cerrahi mikroskop altında C2 kısmi laminektomi yapıldı. C1-C2 aralığı düzeyinde, dorsal epidural bölgeye, sol paramedian konumda elektrod yerleştirildi. Paravertebral kas içine pasif elektrod yerleştirildikten sonra kesi ipek dikişlerle kapatıldı. Tüm deneklerde OEU elektrodunun C1-C2 aralığı düzeyinde olduğu radyolojik olarak saptandı (Şekil 1).

Tüm deneklerde omurilik uyarımı için, 20 dakika süreyle, kare dalga modunda, 80 Hz frekansta, 210 μ s süreli, motor eşiğin 2/3'ü şiddetinde akım verildi (18). Bu uygulama için Nihon Kohden Electronic Stimulator SEN-3301 (Nihon Kohden Corp., Tokyo, Japonya) kullanıldı.

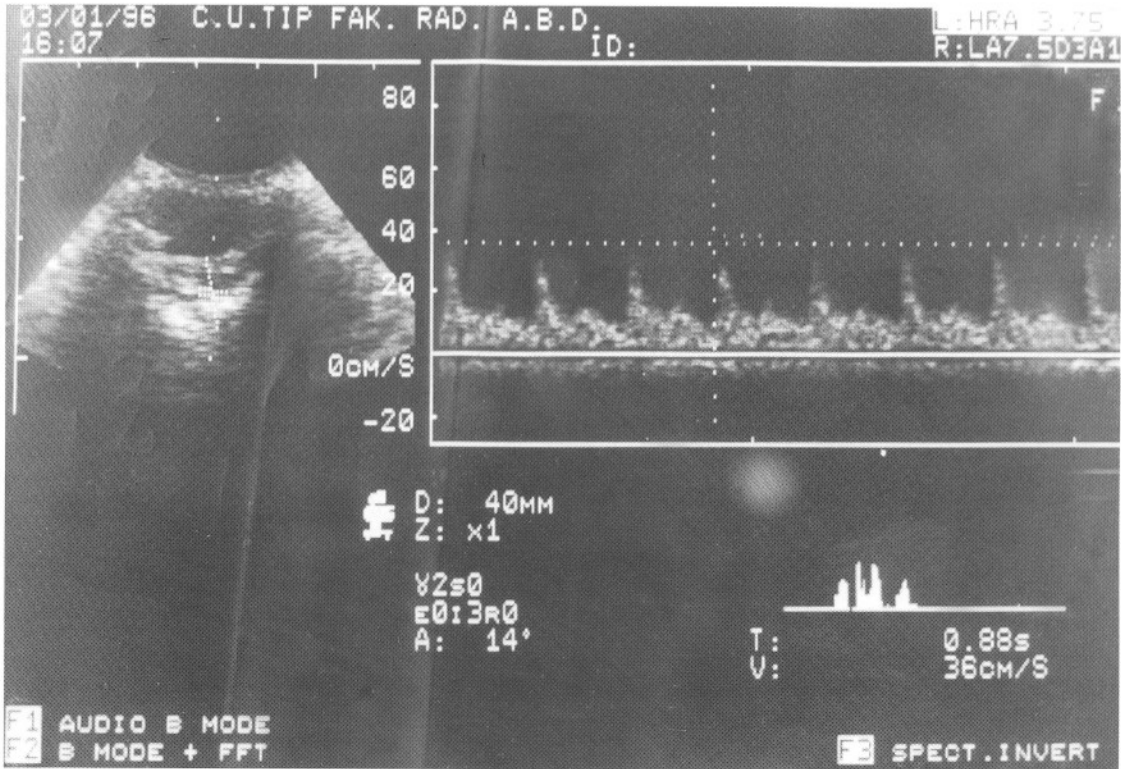


Şekil 1, a) C1-2 düzeyindeki epidural yerleşimli aktif elektrodun ön-arka pozisyonda çekilen grafide görünümü, b) C1-2 düzeyindeki epidural yerleşimli aktif elektrodun ve paravertebral kas dokusu içindeki pasif elektrodun yan pozisyonda çekilen grafide görünümü.

TKD: Tüm deneklerde sol intrakranial internal karotid arter kan akımı Doppler ultrasonografi yöntemiyle ölçüldü (General Electric CGR, Radius; 3.75 Mhz Probe, New York, A.B.D.). Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından yapıldı. Denekler genel anestezi altında sağ yana yatırıldı. Barzo ve ark.'nın

tanımladıkları yöntemle sol transorbital yolla, sol intrakranial internal karotid arter kan akım sinyalleri bulundu (3). Bu sinyaller gerçek zamanlı olarak monitörde izlendi. En kuvvetli ve artefakt içermeyenler kaydedilerek kan akımının piksistolik (SV) ve enddiastolik (DV) hızları cm/s olarak ölçüldü (Şekil 2, 3). Bu ölçümlere dayanarak, rezistif indeks (R), diastolik hız (DR) ve stenoz derecesi (StD) parametreleri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı (8,15).

Rezistif İndeks = piksistolik hız - enddiastolik hız / piksistolik hız



Şekil 2: Uyarım öncesi TKD dalga örneği. Piksistolik ve enddiastolik hız arasındaki belirgin fark görülmektedir.

Diastolik Hız = enddiastolik hız² / piksistolik hız

Stenoz Derecesi (%) = (1 - V₁ / V₂) × 100

(V₁ = işlem öncesi SV)

(V₂ = işlem sonrası SV)

Stenoz derecesi hesaplamasında sonucun (+) bulunması damarın daraldığını, (-) bulunması ise damarın genişlediğini göstermektedir (8).

İstatistik Değerlendirme: Bulgular Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi (6). p<0.05 sonucu istatistik açıdan anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

1. grup (OEU) bulguları Tablo I'de 2. Grup (sempatektomi+OEU) grubu bulguları ise Tablo II'de toplu olarak verilmiştir. Her iki grubun işlem öncesi SV ve R değerleri karşılaştırıldığında istatistik anlamlı fark saptanamadı.

OEU grubunda işlem sonrası SV ve R değerlerinde istatistik anlamlı düşme görülürken, DV parametresinde anlamlı değişiklik olmadı (Şekil 4 ve 5).

Sempatektomi+OEU grubunda, sempatektomi sonrası SV değerlerinde istatistik anlamlı düşme görüldü. Bu deneklere OEU uygulandığında, SV değerlerinin daha da düştüğü ve bu düşüşün de istatistik olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 6). DV değerlerinde hiçbir işlem sonrası anlamlı değişiklik saptanamadı.

OEU grubu SV değerleri, sempatektomi+OEU grubu SV değerleri ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlı fark saptanamadı. 1. grup SV değerleri, sadece sempatektomi sonrası SV değerleri ile karşılaştırıldığında, arada anlamlı fark olduğu ve

Tablo I : OEU Grubu TKD Bulguları

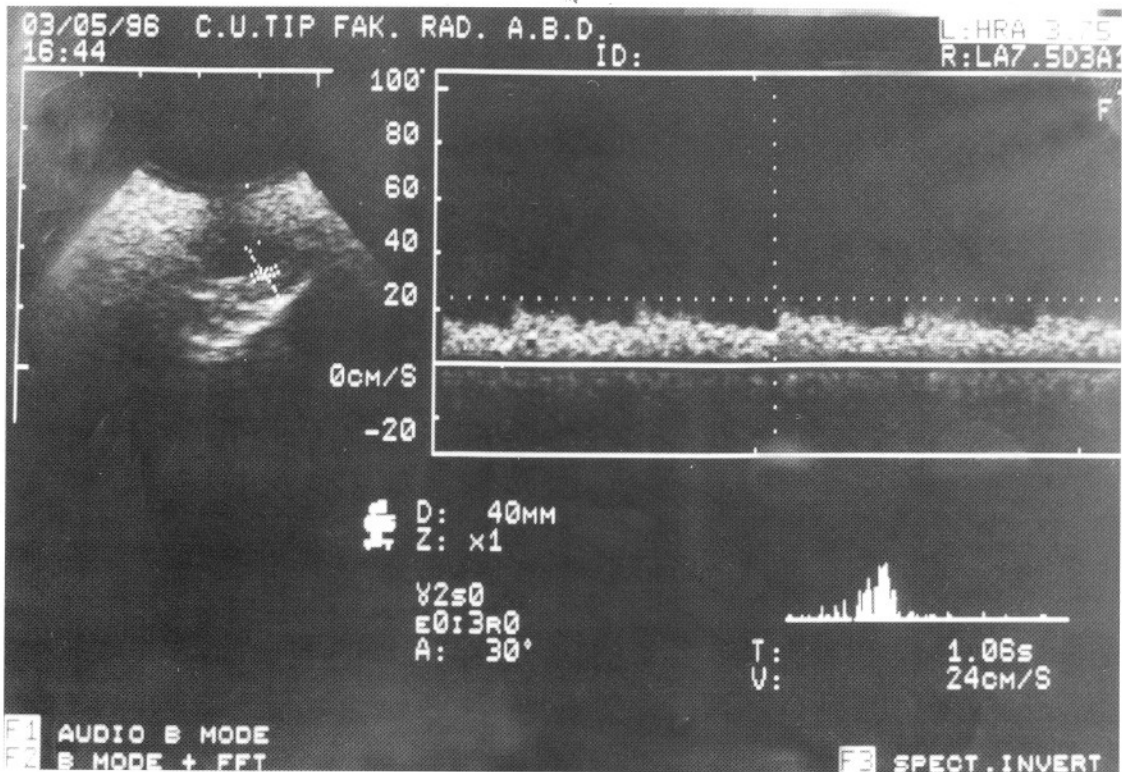
Denek No.	OEU Öncesi				OEU Sonrası			
	SV	DV	R	DR	SV	DV	R	DR
1	42	14	0.66	4.6	23	13	0.43	7.3
2	52.6	21	0.60	8.3	27	12	0.55	5.3
3	44	20	0.54	9	32	15	0.53	7.03
4	48	12	0.75	3	20	10	0.50	5
5	36	13	0.63	4.6	30	17	0.43	9.6
6	36	11	0.69	3.36	24	15	0.37	9.37
Ort.	43.1±6.5	15.1±4.2	0.64±0.07	5.47±2.5	26±4.5	13.6±2.5	0.46±0.06	7.2±1.9

Ort.: Ortalama

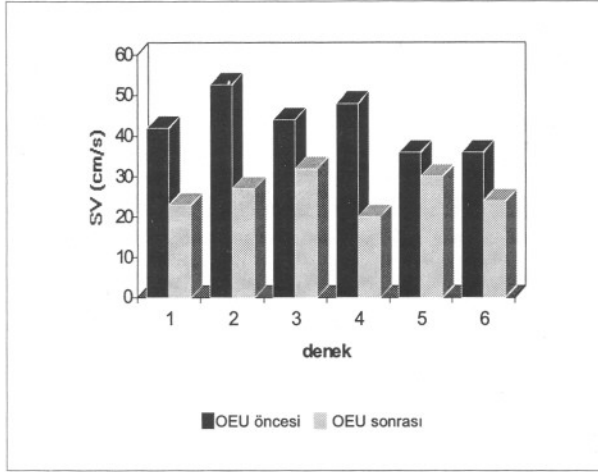
Tablo II: Sempatektomi + OEU Grubu TKD Bulguları

Denek No	Sempatektomi Öncesi				Sempatektomi Sonrası				Sempatektomi+OEU Sonrası			
	SV	DV	R	DR	SV	DV	R	DR	SV	DV	R	DR
1	45	14	0.68	4.35	23	14	0.39	8.5	20	10	0.50	5.0
2	43	11.7	0.72	3.18	30	17	0.43	9.6	27	15	0.44	8.3
3	40.3	11.2	0.72	3.11	26	10	0.61	3.8	23	12	0.47	6.2
4	34.9	9	0.74	2.3	27	12	0.55	5.3	21	11	0.47	5.7
5	37.6	8.5	0.77	1.92	30	13	0.56	5.6	24	10	0.58	4.1
6	34.4	10.7	0.68	3.3	27	16	0.40	9.6	21	10	0.52	4.7
Ort.	39.2±4.3	10.8±4.3	0.71±0.03	3.02±0.84	27.1±2.6	13.66±2.5	0.49±0.09	7.06±2.4	22.6±2.5	11.3±1.9	0.49±0.04	5.6±1.4

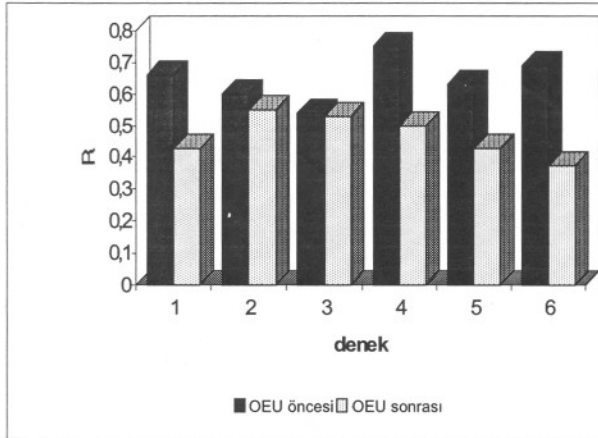
Ort.: Ortalama



Şekil 3: Uyarım sonrası TKD dalga örneği. Piksistolik ve enddiastolik hız arasındaki farkta azalma dikkat çekicidir.



Şekil 4: OEU uygulanan grupta piksistolik hız değerleri. SV: piksistolik hız

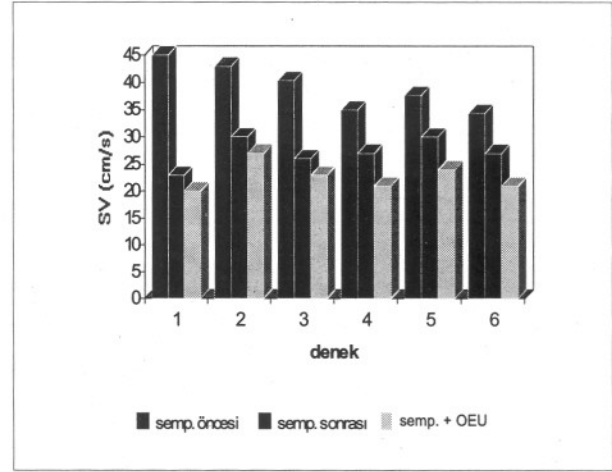


Şekil 5: OEU uygulanan grupta rezistif indeks değerleri. R: rezistif indeks

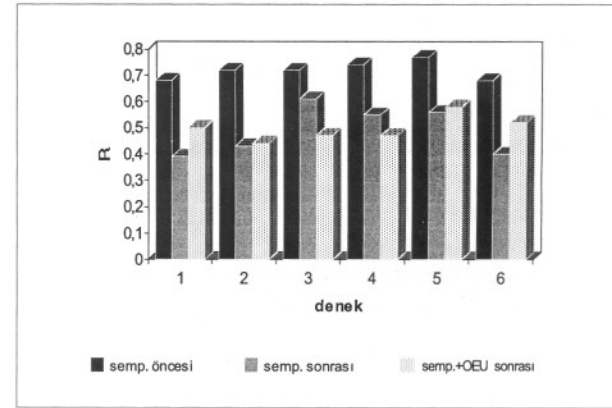
OEU ile piksistolik hızın daha fazla düşüş gösterdiği saptandı.

OEU grubu ile sempatektomi+OEU grubu R değerleri arasında istatistik anlamlı fark yoktu. İkinci grupta işlem öncesi R ortalaması 0.71 iken, sempatektomi sonrası ve bunu izleyen OEU sonrası R ortalamaları 0.49 olarak hesaplandı (Şekil 7). İşlem öncesine göre R değerinde anlamlı düşme görülmekle birlikte her iki işlem sonrası R değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

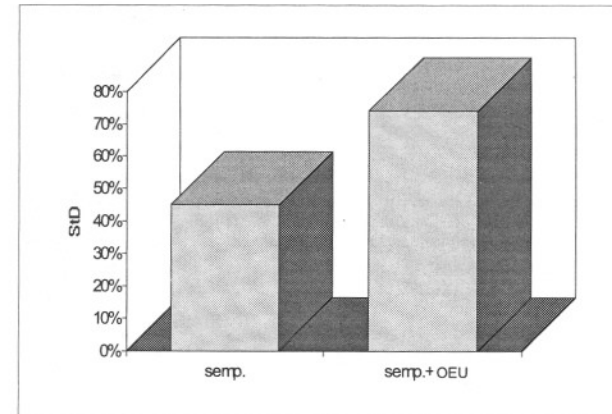
Damar çapı değişikliği (StD) açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İkinci grupta, sempatektomi sonrası damar çapında ortalama % 45 genişleme olurken aynı deneklere uygulanan OEU sonrası ortalama % 74 genişleme saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 8).



Şekil 6: Sempatektomi ve OEU uygulanan grupta piksistolik hız değerleri. SV: piksistolik hız, semp.: sempatektomi



Şekil 7: Sempatektomi ve OEU uygulanan grupta rezistif indeks değerleri. R: rezistif indeks, semp.: sempatektomi



Şekil 8: Sempatektomi uygulanan grupta stenoz derecesi değerlerinin karşılaştırması. StD: stenoz derecesi, semp.: sempatektomi

DR değerleri gözden geçirildiğinde, her iki grupta işlem öncesi ve her iki işlem sonrası hesaplanan değerler arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Beyin kan akımının klinik ve deneysel çalışmalarda ölçümünde pozitron emisyon tomografisi, radyoizotop yöntemler (Xenon klirens, C14-iodoantipirin) ve mikrosfer yöntemlerine göre TKD ucuzluğu, noninvaziv olma özelliği ve sürekli izleme olanak vermesiyle üstün bir yöntemdir (3,5,8,12).

BKA akımı ölçümünde TKD ile diğer yöntemler arasındaki korelasyon daha önce araştırılmıştır. Erişkinde bu katsayı 0.85 - 0.90, yenidoğanda 0.41 - 0.82, köpek ve domuz çalışmalarında 0.65 - 0.75 bulunmuştur. Sorteberg ve ark. 17 normal olguda bölgesel BKA ile BKA hızı arasındaki ilişkiyi araştırmış, korelasyonu orta serebral arterde 0.63, arka serebral arterde 0.73 olarak bildirmiştir (3). Bu sonuçlardan da anlaşıldığı gibi beyin kan akımı çalışmalarında TKD güvenilir bir yöntemdir.

TKD ile belirlenen parametrelerden SV, R ve StD damar çapındaki değişiklikleri doğrudan yansıtıran; DR damardan geçen kan hacminin ölçüsü olarak kabul edilmektedir (2,5,10,15).

Beyin kan akım hızı (BKAH), damar çapına bağlıdır. Klinik TKD çalışmalarının sonuçlarına göre, orta serebral arter akım hızının 120 cm/s'nin üstüne çıkması stenoz, 200 cm/s'nin üstüne çıkması ise ağır stenoz belirtisidir (3,8,12). Damar çapındaki değişiklik, akan kan hacmini ve damar direncini de değiştirir. Direnç artışı vazokonstriksiyon, direnç azalışı vazodilatasyon belirtisidir (3,8,11,12,13).

Bu çalışmanın sonucunda, servikal sempatektomi ve OEU'nun gerek tek başına gerekse birlikte uygulama ile intrakranial internal karotid arterde piksistolik kan akım hızında ve dirençte anlamlı azalmaya, kan hacminde anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu veriler internal karotid arterde vazodilatasyonu kanıtlamaktadır. Elde edilen verilere göre, OEU ister tek başına ister sempatektomi sonrası uygulansın internal karotid arterde aynı derecede genişlemeye yol açıyor gibi görünmektedir.

Çalışmanın önemli bir sonucu, sempatektomi sonrası OEU uygulanan grubun verilerinin

yorumuyla elde edilmektedir. Buna göre sempatektomi ile internal karotid arterde belirgin vazodilatasyon oluşmaktadır. Aynı deneklere daha sonra OEU uygulandığında arter daha da genişlemektedir.

OEU'nun BKA üzerindeki etkileri 1990'lı yıllarda fark edilmiştir. Bir periferik sinirin elektriksel uyarımı ile sağlanan analjezi ilk kez Wall ve Sweet tarafından bildirilmiştir (14). 1960'larda başlayan bu uygulama giderek omurilik uyarımı ile analjezi sağlanmasına dönüşmüştür. Günümüzde OEU iskemik periferik damar hastalıklarına bağlı ağrıların tedavisinde, omurilik , spinal kök ve periferik sinir lezyonlarına bağlı ağrılarda ve angina pectoris ağrılarında kullanılmaktadır (2).

OEU'nun etki mekanizması tartışmalıdır. Bu konuda öne sürülen varsayımlar şunlardır:

1. primer afferentlerin antidromik aktivasyonu,
2. sempatik aktivitenin inhibisyonu,
3. vazoaaktif maddelerin salınımı,
4. segmenter otonomik faaliyet ve sempatik vazokonstriktör etkinin azalması ve
5. supraspinal mekanizmaların etkinliği (2,4,9,10,13,17,18)

Beyin iskemisi, OEU uygulamaları için önemli bir alan olabilir. OEU'nun BKA üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma vardır (2,4,7,13,16,17). Hosobuchi, servikal OEU'nun insanda BKA'nı arttırdığını ilk olarak bildirmiştir (7).

Meglio ve ark. servikal ve torakal elektrod ile OEU uyguladıkları 33 olguda BKA'nı TKD ile ölçmüşler, servikal OEU uygulanan olguların % 61'inde, torakal OEU uygulanan olguların %26'sında BKA artışı bildirmişlerdir (13).

Sanchez-Ledesma ve ark. subaraknoid kanama ile vazospazm oluşturdukları sıçanlarda, anjiyografi ile OEU sonrası baziler arter çapında ortalama % 49 artış bildirmişlerdir (16).

Visocchi ve ark. yaptıkları bir ön çalışmada, servikal dorsal elektrod yerleştirilen tavşanlarda, OEU sonrası beyin kan akımının arttığı ve sempatik tonusun azaldığı sonucuna varmışlardır (17). Bu grubun bir başka çalışmasında, üst servikal OEU uygulanan tavşanların % 52.5'inde beyin kan akımında artma saptanmıştır (18). Bu araştırmacılar

servikal sempatik trunkusun uyarılması ile tüm deneklerde beyin kan akımının azaldığını bildirmişler ve OEU etkisini tersinebilir işlevsel sempatektomi ile açıklamışlardır (18).

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi ilgili literatür OEU'nun BKA üzerindeki etkisini ağırlıklı olarak sempatik inhibisyonla açıklamaya çalışmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları ise internal karotid arter akım parametrelerinin, sempatektomi sonrasında da OEU ile değiştiğini ve OEU ile sağlanan akım artışının, sempatektomi ile sağlanan artıştan fazla olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, OEU ile sağlanan beyin kan akımı artışını yalnızca beyin damarlarındaki sempatik inhibisyonla açıklamak yeterli görünmemektedir. Bu konuda başka nörohumoral mekanizmaların aktivasyon ya da inhibisyonunun katkısı araştırılmalıdır.

Yazışma Adresi: H. Murat Göksel
C.Ü.T.F. Hastanesi
Nöroşirürji ABD
58140 Sivas

KAYNAKLAR

1. Barcia-Albacar JA, Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Roldan P, Barcia-Salorio JL, Broseta J: Does high cervical spinal cord stimulation improve cerebral blood flow conditions in brain infarction? Abstracts of the 9th European Congress of Neurosurgery, Moskova, 1991:392
2. Barolat G: Current status of epidural spinal cord stimulation. *Neurosurg Quart* 5: 98-124, 1995
3. Barzo P, Doczi T, Csete K, Buza Z, Bodosi M: Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: Infusion via cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery* 28:821-825, 1991
4. Garcia-March G, Sanchez-Ledesma MJ, Anaya J, Broseta J: Cerebral and carotid hemodynamic changes following cervical spinal cord stimulation. An experimental study. *Acta Neurochirurgica* 46:102-104, 1989
5. Haley EC, Kassell NF, Torner JC and the participants: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 78:548-553, 1993
6. Hayran M, Özdemir O: Bilgisayar İstatistik ve Tıp, Ankara: Medikomat Basım Yayın, 1995, 294 s.
7. Hosobuchi Y: Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans. *Appl Neurophysiol* 48: 372-376, 1985
8. Landwehr P: Basic hemodynamics. Wolf KJ, Fobbe F (ed), *Color Duplex Sonography. Principles and Clinical Applications*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1995:20-36 içinde
9. Linderoth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Franck J, Gazelius B, Brodin E: Release of neurotransmitters in the CNS by spinal cord stimulation: Survey of present state of knowledge and recent experimental studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 61:157-170, 1993
10. Linderoth B, Gherardini G, Ren B, Lundeberg T: Pre-emptive spinal cord stimulation reduces ischemia in an animal model of vasospasm. *Neurosurgery* 37:1-5, 1995
11. Martin N, Khanna R, Rodts G: The intensive care management of patients with subarachnoid hemorrhage. Andrews BT (ed), *Neurosurgical Intensive Care, USA: McGraw-Hill*, 1993: 291-310 içinde
12. Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas KI, Becker DP: Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow and angiographic findings. *J Neurosurg* 77:575-583, 1992
13. Meglio M, Cioni B, Visocchi M: Cerebral hemodynamics during spinal cord stimulation. *PACE* 14:127-130, 1991
14. Meyerson BA: Electric stimulation of the spinal cord and brain. Bonica JJ (ed), *The Management of Pain*, ikinci baskı, Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 1862-1877 içinde
15. Pertuiset B, Ancrì D, Arthuis F, Siddiqui SA: Radical open surgery of supratentorial arteriovenous malformations. Suzuki J (ed), *Advances in Surgery for Cerebral Stroke*, Tokyo:Springer-Verlag, 1988:475-480 içinde
16. Sanchez-Ledesma MJ, Garcia-March G, Gonçalves J, Broseta J: Effect of high cervical spinal cord electric stimulation on cerebral blood flow in experimental vasospasm. Abstracts of the XIth Congress of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Ixtapa, 1993: 80
17. Visocchi M, Cioni B, Meglio M, Puca A, Vergari A, Argiolas L: Modulation of cerebrovascular sympathetic tone during spinal cord stimulation: An experimental study. Abstracts of the First Meeting of the International Neuromodulation Society, Roma, 1992: 23
18. Visocchi M, Cioni B, Vergari S, Marano G, Pentimalli L, Meglio M: Spinal cord stimulation and cerebral blood flow: An experimental study. Abstracts of the XIth Congress of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Ixtapa, 1993: 99-100