

УДК 616-001: 611.81]: 611.08

Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы**Цымбалюк В.И., Кочин О.В.****ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины», г. Киев**

Представлены современные данные о моделировании черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в эксперименте. Рассмотрены основные виды моделей, их особенности и характеристики. Особое внимание уделено устройствам для моделирования ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, механизмы патогенеза, моделирование, эксперимент.

Проблема диагностики и эффективного лечения ЧМТ является одной из важнейших в современной медицинской науке. Любой житель Земли подвергается риску ЧМТ независимо от его возраста, места жительства и общественного положения. В последние десятилетия наблюдают пандемическое распространение ЧМТ в связи с повышением темпа жизни человечества, увеличением количества скоростных транспортных средств, индустриализацией, а также такими явлениями как терроризм, локальные военные конфликты. По данным М. Peden [22], в мире ежегодно погибают вследствие ЧМТ около 5 млн. человек. Таким образом, смертность от ЧМТ составляет 83 на 1 млн. населения, что составляет 9% всех причин смерти. Стойкая утрата трудоспособности вследствие ЧМТ составляет 12% всех причин инвалидизации [14, 22].

Несмотря на значительные достижения в исследованиях, посвященных патогенезу и лечению ЧМТ, многие аспекты данной проблемы требуют углубленного изучения. В связи с этим актуальным вопросом является моделирование ЧМТ у лабораторных животных.

ЧМТ возникает вследствие удара по голове движущимся объектом или столкновения головы с неподвижным препятствием (контактный феномен), ускорения-замедления движения головы, обуславливающего смещение головного мозга внутри черепа (феномен ускорения-замедления, или инерционный феномен), сочетания описанных механических процессов [5, 6, 9].

В большинстве моделей ЧМТ механическое воздействие на голову (головной мозг животного) однородно и контролировано в целях обеспечения репрезентативности полученных результатов. Однако в связи с этим с помощью ни одной из существующих моделей невозможно воспроизвести весь спектр этиологических предпосылок и патогенетических механизмов, сопровождающих реальную ЧМТ [5, 20, 21, 24].

J.W. Finnie и соавторы [5] предлагают классифицировать модели ЧМТ в зависимости от способа воздействия на головной мозг. Выделяют три основных вида моделей:

- ударные;
- инерционные;
- с непосредственной деформацией мозга.

Ударные модели предусматривают непосредственный удар по голове животного свободно падающим грузом (weight drop method), различными пружинными устройствами или калиброванным маятником. Биомеханической основой травмы является локальная деформация черепа и головного мозга от удара [7, 15, 26]. Однако, по нашему мнению, об ударных моделях в чистом виде можно говорить лишь в том случае, если голова животного жестко фиксирована, поскольку при ударе по нефиксированной голове возникают такие

составляющие механизма травмы, как линейное или угловое ускорение. В связи с этим, подобную модель можно скорее отнести к группе моделей ускорения или рассматривать ее как смешанную. Справедливо все же отметить, что смешанные модели по биомеханическим и патогенетическим характеристикам в большей степени приближены к реальной ЧМТ, но их морфофункциональные последствия менее предсказуемы.

Наиболее распространенным методом воспроизведения и ударной моделью ЧМТ считают weight drop method. Груз определенной массы падает на голову животного с установленной высоты, что позволяет рассчитать энергию удара. В качестве примера устройства для воспроизведения модели Y. Tang и соавторами [29] предложен аппарат, использованный в исследованиях С. Creely и соавторов [2, 28]. Аппарат представляет горизонтальную станину с закрепленным на ней столиком для фиксации животного. Над столиком вертикально установлена труба, внутри которой свободно перемещается груз установленной массы. В стенках трубы на равном расстоянии одно от другого расположены отверстия, через которые груз можно фиксировать в трубе на разных уровнях, что позволяет регулировать силу удара. В нижнем конце трубы имеется подвижный стержень, нижний конец которого накладывают на голову животного. В стержень вмонтирован сенсор, предназначенный для измерения силы удара и соединенный с осциллографом или ЭВМ через аналого-цифровой преобразователь (рис. 1). При моделировании ЧМТ груз, закрепленный в трубе, освобождают, и, падая, он наносит удар по стержню, через который энергия удара передается на голову животного. Сенсор, смонтированный на стержне, измеряет силу удара. Ударные модели ЧМТ успешно воспроизведены на приматах [19, 27], овцах [7, 15], крысах [17], кролях [10].

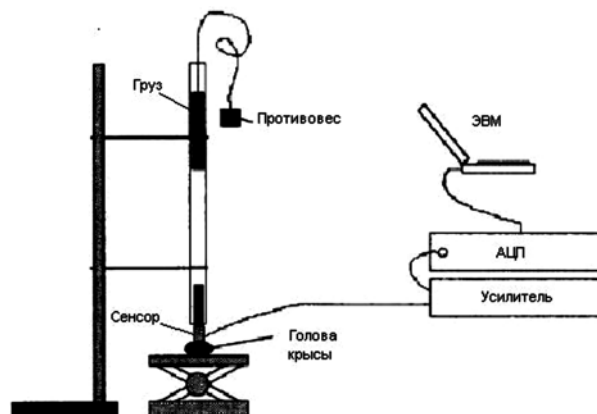


Рис. 1. Схема устройства для моделирования ЧМТ методом weight drop (по С. Creely и соавторам [2]).

Травматические модели характеризуются разнообразием морфологических изменений черепа и головного мозга животных, в частности, формирования очагов контузии, субарахноидального кровоизлияния, гематомы оболочек, линейных и вдавленных переломов [5, 17]. Недостатком указанной модели, по нашему мнению, является сложность прогнозирования характера и тяжести морфологических изменений черепа и головного мозга, обусловленных травмой, в связи с различной плотностью костей черепа и мягких тканей у разных животных.

Сутью инерционных моделей является сообщение голове значительного ускорения с последующим резким замедлением без прямого удара. Наиболее травматичным авторы считают угловое ускорение в коронарной проекции [5, 23,31].

Инерционные модели у различных лабораторных животных воспроизводят с помощью различных устройств. У приматов, поросят и кошек ЧМТ воспроизводили инерционным методом с использованием станка с подвижной рамой. Туловище животного жестко фиксировали на раме, голову не фиксировали. Травму наносили путем резкого замедления движения рамы после ее значительного поступательного ускорения. ЧМТ в виде диффузного аксонального повреждения, полюсных контузионных очагов и субдуральных гематом возникала вследствие резкого хлыстового движения головы [9, 13, 18, 19, 23]. J. Meythaler и соавторами [1] предложено оригинальное устройство для моделирования диффузного аксонального повреждения у крыс инерционным способом.

Устройство состоит из станины с закрепленным на нем электроприводом, и соединенной с ним системой шестерней. Вращательное движение шестерней трансформируется в возвратно-поступательное движение платформы, на которой закреплен контейнер с животным, посредством коленчатого рычага с регулируемой длиной (рис. 2).

Запуск электропривода приводит в движение систему шестерней и коленчатый рычаг, который, воздействуя на платформу с закрепленным в ней контейнером с животным, вызывает ее быстрое возвратно-поступательное движение по полозьям, что обуславливает возникновение диффузного аксонального повреждения. Тяжесть травмы определяется амплитудой движения платформы. Животное в контейнере размещают так, чтобы направление движения платформы было перпендикулярно горизонтальной плоскости его тела.

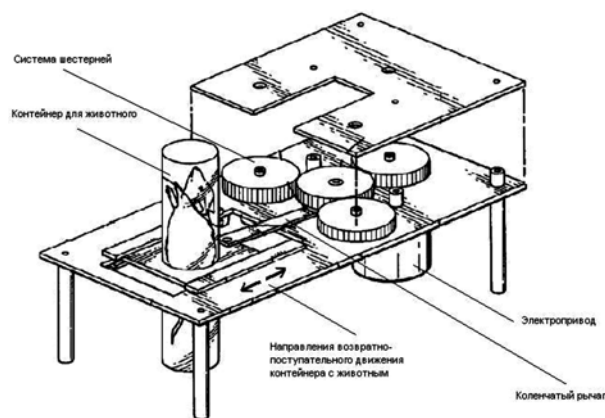


Рис. 2. Схема устройства для моделирования ЧМТ инерционным методом (по J. Meythaler и соавторам [1]).

Как правило, инерционные методики используют для моделирования диффузного аксонального повреждения мозга [5, 13].

Биомеханической основой воспроизведения моделей с непосредственной деформацией головного мозга является его кратковременное сдавление посредством гидродинамического удара (fluid percussion model — FPM) или с использованием различных механизмов, при этом сдавление мозга осуществляется с помощью жестких поршней. Воздействуют на мозг через трепанационное отверстие [12, 16, 25]. Такие модели позволяют с наибольшей точностью наносить дозированное локальное повреждение головного мозга, в связи с чем их обычно используют для моделирования контузионных очагов [3, 5, 16, 29, 30].

Модели с непосредственной деформацией головного мозга используют в экспериментах на крысах [3, 8, 16], кошках [11], хорьках [15].

В эксперименте для моделирования ЧМТ методом гидродинамического удара наиболее часто используют установку, описанную С. Dixon и соавторами [3]. Подготовка животного к воспроизведению модели предусматривает трепанацию черепа с фиксацией специальной канюли в трепанационном отверстии с помощью зубного цемента. Канюлю размещают так, чтобы ее внутричерепной конец вплотную прилегал к твердой оболочке головного мозга. Установка представляет собой шприц-резервуар, заполненный изотоническим раствором натрия хлорида, закрепленный на станине. Шприц-резервуар соединяют с канюлей, закрепленной на черепе животного. На канюле смонтирован датчик давления. Для осуществления гидродинамического удара используют маятниковый ударник, который при падении наносит удар по поршню шприца-резервуара, при этом в нем резко повышается давление, что передается во внутричерепное пространство, обуславливая локальную деформацию мозга в области расположения канюли.

Датчик, смонтированный на канюле, регистрирует величину перепада давления, которую можно визуализировать с помощью осциллографа (рис. 3). Степень повреждения зависит от уровня повышения давления, которое обычно находится в пределах 1,8–2,2 атм. и регулируется углом отклонения маятникового ударника.

В зависимости от расположения вживленной канюли выделяют модели, позволяющие наносить центральный и латеральный гидродинамический удар [5]. Нанесение центрального гидродинамического удара позволяет моделировать контузию срединных структур головного мозга лабораторных животных с

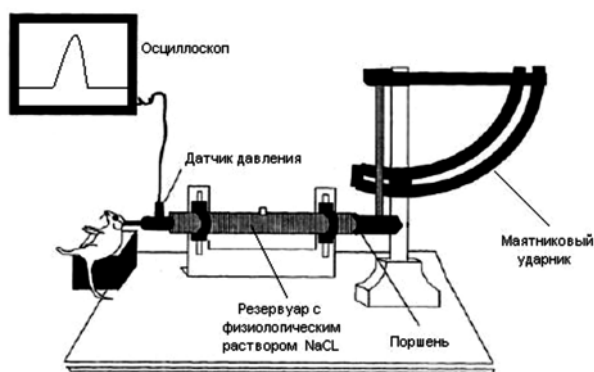


Рис. 3. Схема устройства для моделирования ЧМТ методом гидродинамического удара (по С. Dixon и соавторам [3]).

минимальным повреждением вещества полушарий большого мозга [4, 24]. Латеральный гидродинамический удар обычно используют для моделирования травматического повреждения коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа [23].

Таким образом, ни одна экспериментальная модель ЧМТ не может в полном объеме отразить весь спектр патофизиологических механизмов, свойственных ЧМТ у человека. Однако экспериментальные модели вполне пригодны для воспроизведения определенных деталей патогенеза ЧМТ, которые с успехом можно исследовать.

Список литературы

1. Пат. 4601572 США, МКИ А6 В1 19/00. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducing spinal cord injury / М. Meythaler, J. Peduzzi, E. Elftneriou. — №09/913, 017. — Заявл. 08.02.2000; Опубл. 10.08.2000. НКИ 128/897. — 11 с.
2. Creeley C.E., Wozniak D.F., Philip V. et al. Multiple episodes of mild traumatic brain injury result in impaired cognitive performance in mice // *Acad. Emerg. Med.* — 2004. — V.11, N8. — P.809-819.
3. Dixon C.E., Clifton C.L., Lighthall J.W. et al. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat // *J. Neurosci. Methods.* — 1991. — V.39. — P.253-262.
4. Dixon C.E., Lyeth B.G., Povlishock J.T. et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat // *J. Neurosurg.* — 1989. — V.67. — P.110-119.
5. Finnie J.W., Blumbergs P.C. Animal models. Traumatic brain injury // *Vet. Pathol.* — 2002. — V.39. — P.679-689.
6. Finnie J.W., Lewis S.B., Manavis J. et al. Traumatic axonal injury in lambs: a model for pediatric axonal damage // *J. Clin. Neurosci.* — 1999. — V.6. — P.38-42.
7. Finnie J.W., Van den Heuvel C., Gebbski V. et al. Effect of impact on different regions of the head of lambs // *J. Comp. Pathol.* — 2001. — V.124. — P.159-164.
8. Gennarelli T.A. Animate models of human head injury // *J. Neurotrauma.* — 1994. — V.11. — P.357-368.
9. Graham D.I., Gennarelli T.A. Trauma // *Greenfield's Neuropathology* / Eds. D.I. Graham, P.L. Lantos. — 6th ed. — London, UK: Arnold, 1997. — V.1. — P.197-262.
10. Gutierrez E., Huang Y., Haglid K. et al. A new model for diffuse brain injury by rotational acceleration. I. Model, gross appearance, and astrocytosis // *J. Neurotrauma.* — 2001. — V.8. — P.247-257.
11. Hayes R.L., Stalhammar D., Povlishock J.T. et al. A new model of concussive brain injury in the cat produced by extradural fluid volume loading. II. Physiological and neuropathological observations // *Brain Injury.* — 1987. — V.1. — P.93-112.
12. Hicks R.R., Baldwin S.A., Scheff S.W. Serum extravasation and cytoskeletal alterations following traumatic brain injury in rats. Comparison of lateral fluid percussion and cortical impact models // *Mol. Chem. Neuropathol.* — 1997. — V.32. — P.1-16.
13. Jane J.A., Steward O., Gennarelli T.A. Axonal degeneration induced by experimental noninvasive minor head injury // *J. Neurosurg.* — 1985. — V.62. — P.96-100.
14. Kauvar D.S., Wade C.E. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives // *Crit. Care.* — 2005. — V.9. — P.1-9.
15. Lewis S.B., Finnie J.W., Blumbergs P.C. et al. A head impact model of early axonal injury in the sheep // *J. Neurotrauma.* — 1996. — V.13. — P.505-514.
16. Lighthall J.W., Anderson T.E. In vivo models of experimental brain and spinal cord trauma // *The Neurobiology of Central Nervous System Trauma* / Eds. S.K. Salzman, A.I. Faden. — NY: Oxford University Press, 1994. — P.3-11.
17. Maegele M., Lippert-Gruener M., Ester-Bode T.H. et al. Multimodal early onset stimulation combined with enriched environment is associated with reduced CNS scar formation and enhanced reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats // *Eur. J. Neurosci.* — 2005. — V.21. — P.2406-2418.
18. Marmarou A., Montasser A., Foda A.-E. et al. A new model of diffuse brain injury in rats. I. Pathophysiology and biomechanics // *J. Neurosurg.* — 1994. — V.80. — P.291-300.
19. Nelson L.R., Auen E.L., Bourke R.S., Barron K.D. A new head injury model for evaluation of treatment modalities // *Neurosci. Abst.* — 1979. — V.5. — P.516.
20. Ommaya A.K., Gennarelli T.A. Correlation between the biomechanics and pathophysiology of head injury // *Neural Trauma* / Eds. K. Sano, S. Ischii. — NY: American Elsevier, 1974. — P.275-289.
21. Park H.K., Fernandez I.I., Dujovny M., Diaz F.G. Experimental animal models of traumatic brain injury: medical and biomechanical mechanism // *Crit. Rev. Neurosurg.* — 1999. — V.9. — P.44-52.
22. Peden M. World report on road traffic injury prevention: Summary. — Geneva: World Health Organization, 2004. — 120 p.
23. Povlishock J.T., Erb D.E., Astruc J. Axonal response to traumatic brain injury. Reactive axonal change, deafferentation, and neuroplasticity // *J. Neurotrauma.* — 1992. — V.9. — P.189.
24. Povlishock J.T., Becker D.P., Cheng C.L.Y., Vaughan G.W. Axonal change in minor head injury // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1983. — V.42. — P.225-242.
25. Ross D.T., Meaney D.F., Sabol M. et al. Distribution of diffuse axonal injury following inertial closed head injury in miniature swine // *Exp. Neurol.* — 1994. — V.126. — P.1-10.
26. Schmidt R.H., Grady M.S. Regional patterns of bloodbrain barrier breakdown following central and lateral fluid percussion injury in rodents // *J. Neurotrauma.* — 1993. — V.10. — P.415-430.
27. Sekino H., Nakamura N., Kanda R. et al. Experimental head injury in monkeys using rotational acceleration impact // *Neurol. Med. Chir.* — 1979. — V.20. — P.127-136.
28. Shapiro K., Smith L.P. Special considerations for the pediatric age group // *Head Injury* / Eds. P.R. Cooper. — 3rd ed. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. — P.427-458.
29. Tang Y.P., Noda Y., Hasegawa T., Nabeshima T. A concussive-like brain injury model in mice (I): impairment in learning and memory // *J. Neurotrauma.* — 1997. — V.14. — P.851-862.
30. Toth Z., Hollrigel G.S., Gorcs T., Soltesz I. Instantaneous perturbation of dentate interneuronal networks by a pressure wave-transient delivered to the neocortex // *J. Neurosci.* — 1997. — V.17, N21. — P.8106-8117.
31. Will B., Galani R., Kelche C., Rosenzweig M.R. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002) // *Prog. Neurobiol.* — 2004. — V.72. — P.167-182.

Експериментальне моделювання черепно-мозкової травми

Цимбалюк В.І., Кочин О.В.

Наведені сучасні дані про моделювання черепно-мозкової травми в експерименті. Розглянуті основні види моделей, їх особливості та характеристики. Особливу увагу приділено пристроям для моделювання черепно-мозкової травми.

Experimental modeling of head injury

Tsybalyuk V.I., Kochin O.V.

The modern data about the experimental modeling of head injury are quoted. The main types of models, their features and descriptions are given. The special attention has been devoted to the head injury modeling devices.