

适配小型动物及临床伽玛刀立体定向头架固定装置的研制*

耿明英,姚一博,沈光建[△],许民辉,李飞鹏,唐琳,刘俊红,周小琴

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

摘要:目的 为了满足小型动物伽玛刀放射外科实验研究的需要,设计和研发一种小型动物和临床伽玛刀立体定向头架的固定装置。方法 该装置取材于高强度无磁性有机玻璃,由动物托盘、适配固定脚、耳和头齿固定等部件组成,以伽玛刀立体定向框架后组支杆作为固定。结果 用 Wistar 大鼠验证了本适配装置的准确性。在 X、Y、Z 方向的平均误差分别为(0.15±0.27)、(0.27±0.33)、(0.26±0.42)mm。应用本装置对 128 只 Wistar 大鼠进行了伽玛刀照射,动物失固定率为 3.7%,死亡率 5.2%,其余动物均准确照射于目标点。结论 该适配固定装置达到了设计要求,为伽玛刀放射外科的实验研究提供了便利条件。

关键词:放射外科手术;立体定位技术;大鼠,Wistar

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.038

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0336-02

Development of the fixation device matching small animals and the clinical gamma knife stereotactic frame*

Geng Mingying, Yao Yibo, Shen Guangjian[△], Xu Minhui, Li Feipeng, Tang Lin, Liu Junhong, Zhou Xiaojin

(Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital,

Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective In order to meet the need of experimental study for gamma knife radiosurgery with small animals, the fixation device matching small animals and clinical gamma knife stereotactic frame was developed. **Methods** The high-strength non-magnetic organic glass was used as base material for the device, and posterior fixed poles from gamma knife stereotactic frame as the foundation of fixation. Its structure included animal tray, matching fixing feet and ear-head fixation device consisting of fixed-ear part and fixed-head part. **Results** In a test of accuracy with Wistar rats, errors in the X, Y, Z direction of (0.15±0.27) mm, (0.27±0.33) mm, (0.26±0.42) mm respectively were observed. Then 128 Wistar rats were radiated by gamma knife with the fixation device, and unfixed rate was 3.7% and mortality rate was 5.2%. **Conclusion** These results indicate that the fixation device meet design requirements, and provide convenience for the experimental study about gamma knife radiosurgery.

Key words: radiosurgery; stereotaxic techniques; rats, Wistar

尽管伽玛刀立体定向放射外科现已经成为神经疾病重要的治疗方式,但仍有许多亟待澄清的问题^[1]。动物实验是解决这些问题的重要手段之一^[2]。不过,目前尚缺乏与临床一致的动物实验专用的伽玛刀立体定向放射外科设备,而临床应用的立体定向头架又不适合小型动物的固定,因而一定程度上限制了相关研究的开展。为此,本研究设计和研发一种适配小型动物及临床伽玛刀立体定向头架的固定装置,现报道如下。

1 适配固定装置的结构和安装

本适配固定装置主要是在实验用鼠立体定向固定架的结构基础上,选用高强度无磁性有机玻璃作为基本材料,利用临床上 Leksell 立体定向框架上后组固定支杆作为固定基础设计而成。其结构包括:(1)动物托盘(图 1A),大小为 230 mm×180 mm×10 mm。其尾部成梯形以适形于 Leksell 架基环,尾部有圆孔以便于动物四肢的线段固定。(2)适配固定脚(图 1B)。分前后两组,每组以中线为轴左右各一,对称固定于托盘底面,其左右距和前后距与 Leksell 立体固定架后组支杆的左右距和中空槽长度相适。每个适配固定脚由圆形支杆($\phi=15$ mm),见图 1Ba,和半槽固定基座连接而成(图 1Bb)。半槽固定基座底部有一固定螺纹孔($\phi=5$ mm),由此以带帽螺杆将

适配固定装置固定于 Leksell 立体固定架后组支杆上。(3)动物头部固定装置。由耳和头齿固定件组成(图 1C)。耳固定件包括一对立杆($\phi=15$ mm)和耳轴($\phi=7$ mm)(图 1Ca)。以托盘中线为轴,立杆固定于托盘上面偏头侧,其上有一螺纹孔,带螺纹耳轴可穿过于其中。头齿固定件置于托盘上面头侧中线(图 1Cb),由以带帽螺杆调节的可前后滑动的立杆和套在立杆上可上下滑动的头齿固定器构成。头齿固定器上有齿咬合孔和以带帽螺杆调节的头顶压板。安装时,腹腔麻醉动物(以睫毛反射消失、呼吸及心律平稳为度)后,将动物置于托盘上。抬起动物头部,使外耳孔位于耳固定件之中,对称转动耳轴固定外耳孔,尽量使动物中轴位于托盘中线。根据头位与水平面成角的要求,调整好头齿固定件立杆的前后距和头齿固定器的高度,以带帽螺杆固定维持。使动物上下齿咬合于齿咬合孔,头顶压板压住动物头顶并以带帽螺杆调整其松紧度。将 Leksell 立体定向框架上后组固定支杆置于最长位以完全暴露其中空槽。置荷动物适配固定装置于后组固定支杆上(头侧向上),半槽固定基座扣住支杆,底部螺纹孔正对中空槽,带帽螺杆固定(图 2)。

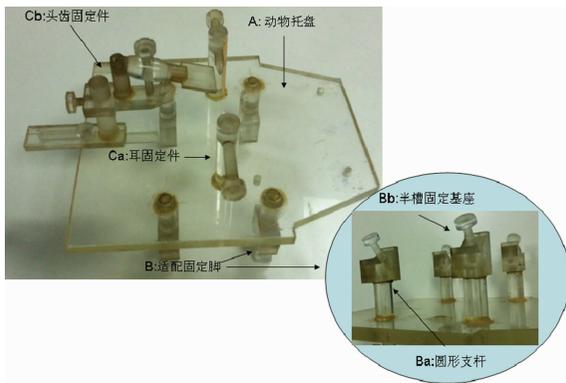
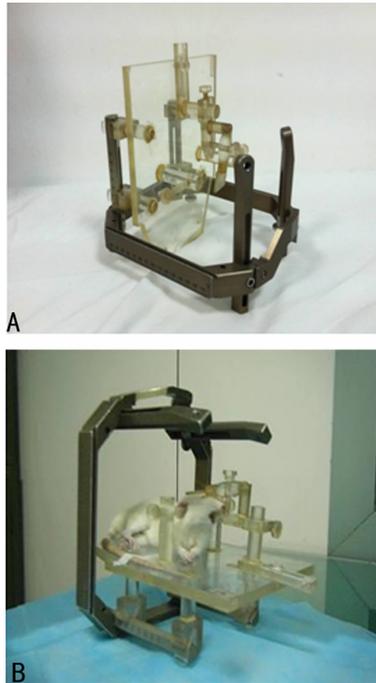


图 1 适配固定装置



A: 将适配固定装置固定在 Leksell 立体定向框架后组支杆上; B: 将大鼠置于动物适配固定装置上。

图 2 适配固定装置的安装

2 适配固定装置的测试和应用

Wistar 大鼠 20 只, 200~250 g, 雌雄不拘, 购自第三军医大学大坪医院实验动物中心, 符合国家二级动物标准。动物经 1% 的戊巴比妥钠腹腔麻醉 (40 mg/kg)。消毒后, 切开头皮, 于一侧颅骨上钻一不透骨孔, 将硫酸铜点于其中。用涂有医用生物胶的自身骨膜封闭骨孔后。按前述要求将动物固定于适配固定装置上, 其头位保持水平 0 度, 然后将适配固定装置连于 Leksell 立体定向固定架后组支杆。行 MRI 冠状扫描, 层间距 1 mm。将图片传至伽玛刀治疗计划系统, 在硫酸铜标记平面确定一目标点, 测定其在 Leksell 立体系统中的三维坐标以及该点与同侧脑顶面和中线的垂直距离。钻透颅骨孔, 伊文蓝染后的细针垂直插入脑内定位脑平面。将 Leksell 导向穿刺系统连于立体定向固定架, 按前确定的三维坐标调整导向穿刺系统, 细针通过骨孔穿刺目标点, 注入伊文蓝 0.2 mL。取下动物, 打开其胸腔暴露心脏。经左心室插管至升主动脉起始处, 剪开右心耳。先用 NS 200~300 mL 快速冲洗血液, 随后用含 4% 多聚甲醛 300 mL 灌流固定 40 min。开颅取脑, 置恒温冰

冻切片机中行冰冻切片。切片时, 以标记平面前后 5 mm 作连续冠状切片, 片厚 20 μ m。确定穿刺点伊文蓝浓染点, 测定其与标记平面、同侧脑顶面和中线的垂直距离。发现与 MR 上测定值比较, 在 X、Y、Z 方向的平均误差分别为 (0.15 \pm 0.27)、(0.27 \pm 0.33)、(0.26 \pm 0.42)mm。

依据大鼠立体定向图谱^[3], 应用本装置对 128 只 Wistar 大鼠尾状核头部进行 4 mm 准直器单靶点照射 (照射剂量 100 Gy), 结果发现, 动物失固定率为 3.7%, 死亡率 5.2%, 其余动物均准确照射于目标点。

3 讨论

伽玛刀立体定向放射外科 (GSRNS) 是根据立体定向原理, 使用一次大剂量窄束伽玛射线精确地聚集于颅内靶点, 使之产生局灶性破坏, 而在靶组织边缘剂量锐减, 在靶组织边缘形成一类似刀割样的界面, 进而达到疾病治疗目的的学科。由于放射剂量分布的特殊性, 决定了 GSRNS 能够一次完成对靶区正常或病变的放射毁损, 而又不损害周围正常组织, 也不考虑靶区组织对射线的敏感性, 这与传统的放射有着根本不同; 同时, 它也避免了开放式手术所带来的出血、感染、组织损伤等风险。基于此, GSRNS 已迅速而广泛地用于了颅内疾病的治疗, 成为神经外科一个重要辅助治疗手段。不过, 由于使用历史不长, GSRNS 仍有许多亟待深入探讨的问题, 如对中枢神经系统和病变的影响及机制、量效关系、神经组织放射损伤的防治等, 而动物实验是解决这些问题的重要手段之一。

在 GSRNS 的实验研究中, 大型动物如犬、猴等是一个重要选择^[4-5], 其优点之一在于能直接使用人的 Leksell 立体定向框架, 但同时也具有实验成本高、难以进行大批量样本的实验研究等缺点。小型动物如大鼠能有效克服上述缺点, 但却不能直接应用人的 Leksell 立体定向框架。为此, 加载适配固定装置以适应小型动物的实验研究成为了重要课题。不过, 在已有的鼠立体定向实验研究中^[6-8], 未见有关适配固定装置的详细报道。

本研究显示伽玛刀照射前后大鼠 MRI 定位片与脑切片均准确照射于目标点。在 X、Y、Z 方向的平均误差分别为 (0.15 \pm 0.27)、(0.27 \pm 0.33)、(0.26 \pm 0.42)mm。此后用于多篇研究生论文和博士论文的实验研究中, 均验证了本装置的精确性。本适配固定装置在设计上主要考虑到下列因素: (1) 无磁性、材质便宜、获取容易; (2) 加工便利; (3) 使用方便; (4) 低强度麻醉状态下固定可靠; (5) 头位可调, 以利于使用动物立体定向图谱进行立体定向手术。为此, 本适配固定装置选用了市场上普遍使用的高强度无磁性有机玻璃作为基本材料, 参考了实验用鼠立体定向固定架头齿固定装置, 巧妙地利用了临床上 Leksell 立体定向框架上后组固定支杆作为适配固定基础。经测试和实际应用, 证实该适配固定达到了设计要求, 为放射外科的实验研究提供了便利条件^[9-11]。

参考文献:

[1] Monaco EA, Grandhi R, Niranjana A, Lunsford LD. The past, present and future of Gamma Knife radiosurgery for brain tumors: the Pittsburgh experience[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(4): 437-445. (下转第 347 页)

- memory for sensory-discriminative components of capsaicin-induced pain: Immediate and delayed ratings [J]. *Pain*, 2009, 143(1/2): 97-105.
- [9] Howell J, Xu M, Duncan CP, et al. A comparison between patient recall and concurrent measurement of preoperative quality of life outcome in total hip arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2008, 23(6): 843-849.
- [10] Rocha E, Marche T. Pain in children: psychosocial children's recollection of pain; effect of individual differences [J]. *J Pain*, 2004, 5(3 Suppl): S101.
- [11] Terry R, Nivena C, Brodieb E, et al. An exploration of the relationship between anxiety, expectations and memory for postoperative pain[J]. *Acute Pain*, 2007, 9(3): 135-143.
- [12] McNeil DW, Helfer AJ, Weaver BD, et al. Memory of pain and anxiety associated with tooth extraction[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(2): 220-224.
- [13] Gedney JJ, Logan H. Pain related recall predicts future pain report[J]. *Pain*, 2006, 121(1/2): 69-76.
- [14] Waldenström U, Schytt E. A longitudinal study of women's memory of labour pain—from 2 months to 5 years after the birth[J]. *BJOG*, 2009, 116(4): 577-583.
- [15] 岳剑宁. 心理因素对疼痛认知的调控[J]. *中国全科医学*, 2008, 11(3): 236-238.
- [16] 罗艳琳, 李俊发, 陈昭然. 疼痛注意研究的实验范式[J]. *重庆医学*, 2010, 39(22): 3125-3128.
- [17] Stone AA, Schwartz JE, Broderick JE, et al. Variability of momentary pain predicts recall of weekly pain: A consequence of the peak (or salience) memory heuristic [J]. *Pers Soc Psychol Bull*, 2005, 31(10): 1340-1346.
- [18] Jensen MP, Mardekian J, Lakshminarayanan M, et al. Validity of 24-h recall ratings of pain severity: Biasing effects of "Peak" and "End" pain[J]. *Pain*, 2008, 137(2): 422-427.
- [19] Perrot S, Rozenberg S, Moyses D, et al. Comparison of daily, weekly or monthly pain assessments in hip and knee osteoarthritis: A 29-day prospective study[J]. *Joint Bone Spine*, 2011, 78(5): 510-515.
- [20] Schneider S, Stone AA, Schwartz JE, et al. Peak and end effects in patients' daily recall of pain and fatigue: A within-subjects analysis[J]. *J Pain*, 2011, 12(2): 228-235.
- [21] Gedney JJ, Logan H. Memory for stress-associated acute pain[J]. *J Pain*, 2004, 5(2): 83-91.
- [22] Schwegler K, Ettlin D, Buser I, et al. Cortisol reduces recall of explicit contextual pain memory in healthy young men[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35(8): 1270-1273.
- [23] Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, et al. Sex-based differences in pain perception and treatment[J]. *J Pain*, 2009, 10(2): 289-299.
- [24] Rhudy JL, Williams AE. Gender differences in pain: Do emotions play a role? [J]. *Gender Med*, 2005, 2(4): 208-226.
- [25] Hechler T, Chalkiadis GA, Hasan C, et al. Sex differences in pain intensity in adolescents suffering from cancer: Differences in pain memories[J]. *J Pain*, 2009, 10(6): 586-593.

(收稿日期: 2012-09-26 修回日期: 2012-11-21)

(上接第 337 页)

- [2] Yong SI, Do HN, Jong SK, et al. Stereotactic Device for Gamma Knife Radiosurgery in Experimental Animals: Technical Note[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2006, 84(2/3): 97-102.
- [3] Paxinos G, Watson C. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 诸葛启钊, 译. 3 版. 北京人民卫生出版社, 2005.
- [4] 沈光建, 唐文渊. 立体定向放射神经外科的一些实验研究概况[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2007, 20(4): 249-252.
- [5] Zhao ZF, Yang LZ, Jiang, et al. Gamma Knife irradiation-induced histopathological changes in the trigeminal nerves of rhesus monkeys [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(1): 39-44.
- [6] 梁军潮, 徐波涛, 杨红军, 等. 低剂量伽玛刀照射对致大鼠皮质及海马神经元 C-foc 和 nNOS 表达的影响[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2008, 13(1): 22-24.
- [7] Herynek V, Burian M, Jirak D, et al. Metabolite and diffusion changes in the rat brain after leksel gamma knife irradiation[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(2): 397-402.
- [8] Osamu T, Motohiro H, Yoko K, et al. Gamma Knife Radiosurgery Targeting Protocols for the Experiments with Small Animals[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2007, 85(4): 135-143.
- [9] 沈光建, 唐文渊, 许民辉, 等. 大鼠伽玛刀照射后 AQP4 的表达及其与脑水肿的相关性研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(6): 552-554.
- [10] 耿明英, 程远, 许民辉, 等. 伽玛刀对红藻酸致痛大鼠学习记忆能力的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(13): 1227-1230.
- [11] 耿明英, 程远, 许民辉, 等. 伽玛刀对红藻氨酸模型大鼠海马形态学及苔藓纤维变化的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 27(10): 959-962.

(收稿日期: 2012-08-09 修回日期: 2012-11-21)