

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, BARBARA KWIATKOWSKA-PATZER

WPLYW INDOMETACYNY NA NIEDOKRWIENNE USZKODZENIA  
MÓZGU U CHOMIKA MONGOLSKIEGO  
(*MERIONES UNGUICULATUS*)

Zespół Neuropatologii i Pracownia Fizjologii Krążenia Centrum Medycyny  
Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

W licznych badaniach patofizjologicznych i patomorfologicznych wykazano, że jednym z następstw przejściowego niedokrwienia mózgu są zmienne w swoim nasileniu i długotrwałości zaburzenia krążenia mózgowego, występujące w okresie recyrkulacji krwi (Waltz, Sund 1967; Ames i wsp. 1968; Crowell, Olsson 1972; Mchedlishvili i wsp. 1974; Mossakowski 1974; Kapuściński 1974; Kapuściński i wsp. 1975; Mrsulja i wsp. 1975; Kelly, Halsey 1976; Fischer i wsp. 1977; Mossakowski, Gadamski 1979; Crockard i wsp. 1980). Nieprawidłowości te obok pierwotnego czynnika niedokrwienego mogą odgrywać zasadniczą rolę w patogenezie nieodwracalnych uszkodzeń tkanki nerwowej (Mossakowski, Zelman 1975). Mechanizm poniedokrwienych zaburzeń krążenia mózgowego nie jest jednoznacznie wyjaśniony, pomimo że uwzględniano w nim udział licznych czynników o charakterze zarówno ogólnym jak i miejscowym. Wśród tych ostatnich sugerowano między innymi patogenetyczną rolę prostaglandyn, wzrost zawartości których w mózgu stwierdzono w szeregu badań doświadczalnych (Ruszczewski 1977; Gaudet, Levine 1979; Iannotti i wsp. 1981; Bhakoo i wsp. 1982). Supozycje te znalazły poparcie między innymi w spostrzeżeniach Furlowa i Hallenbecka (1978, 1979), którzy wykazali, że podanie indometacyny, znanego inhibitora cyklo-oksigenazy, w okresie poprzedzającym przejściowe niedokrwienie mózgu zapobiega w ogóle lub znacząco zmniejsza poniedokrwienne zaburzenia krążenia mózgowego. W naszych badaniach (Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1982) nad wpływem indometacyny na stan sieci naczyniowej mózgu, po jego przejściowym niedokrwieniu wykazano, że inhibitor syntetazy prostaglandyn zastosowany przed podwiązaniem tętnicy szyjnej zapobiegał wystąpieniu rozsianych drobnych ognisk niedokrwienia tkanki, pozostając bez wpływu na uogólnione przekrwienie żylnie mózgu oraz ogniskowe niedokrwienie zlokalizowane

w obszarach pogranicza unaczynienia przez duże tętnice mózgu. Ponieważ tym właśnie drobnym, rozszanym przede wszystkim w formacjach szarych, ogniskom niedokrwienia, stanowiącym najbardziej powtarzalne i długotrwałe zjawisko, charakterystyczne dla okresu recyrkulacji krwi, przypisywano podstawową rolę w rozwoju poniedokrwiennych nieodwracalnych uszkodzeń tkankowych w mózgu, wydawało się celowe prześledzenie wpływu indometacyny na obraz neuropatologiczny i dynamikę tych zmian.

Założenie to wymagało zastosowania właściwego modelu doświadczalnego niedokrwienia mózgu, prowadzącego do stałych i powtarzalnych w swoim charakterze i topografii uszkodzeń tkankowych. Warunki te spełniało obustronne podwiązanie tętnic szyjnych wspólnych u chomików mongolskich. Zostało ono szczegółowo scharakteryzowane w aspektach patofizjologicznych i patomorfologicznych w naszej poprzedniej pracy (Kapuściński, Mossakowski 1983).

#### MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na chomikach mongolskich (*Meriones unguiculatus*), dorosłych samcach o masie ciała 55—70 g, którym w narkozie eterowej zaciskano przy użyciu klipsów Heifetza obie tętnice szyjne wspólne na okres 30 min. Wszystkim zwierzętom wykonywano tracheosomię, wykorzystywaną w przypadku zaburzeń spontanicznej czynności oddechowej do sztucznej wentylacji powietrzem pokojowym, przy użyciu mechanicznej pompy oddechowej firmy Z. D. „Medipan”. Dokładny opis zabiegu przedstawiono w poprzedniej pracy (Kapuściński, Mossakowski 1983).

Zwierzęta doświadczalne w liczbie 12, na 45 min przed zamknięciem tętnic szyjnych otrzymały dootrzewnowo iniekcję indometacyny (Merck-Sharp and Dohme, Res. Lab. USA) rozpuszczonej w płynie Krebsa-Ringera w dawce 10 mg/1 kg ciężaru ciała. Roztwór indometacyny przygotowywano na świeżo przed każdym doświadczeniem, rozpuszczając proszek w 70% alkoholu etylowym (5 mg/0,3 ml), a następnie rozprowadzając w 5 ml wysyconego CO<sub>2</sub> płynu Krebsa-Ringera.

Zwierzęta kontrolne w liczbie 6 zamiast indometacyny otrzymywały w tym samym czasie dootrzewnową iniekcję rozpuszczalnika. Zwierzęta doświadczalne i kontrolne zabijano przez dekapitację, w grupach po 3 (2 zwierzęta doświadczalne i 1 kontrolne) po upływie 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godz. od zdjęcia zacisku z tętnic szyjnych. Mózgi po natychmiastowym wyjęciu z jamy czaszki utrwalano w całości przez okres 7—10 dni w zobojętnionym do pH 7,2 10% roztworze formaliny. Następnie mózgi krojono w płaszczyźnie czołowej na bloki przechodzące na wysokości przednich i w pełni rozwiniętych zwojów podstawy oraz mostu z mózdzkiem

i przeprowadzano do parafiny. Parafinowe skrawki barwiono hematoxyliną i eozyną i według metody Klüvera-Barrery.

Dla wyłączenia bezpośredniego wpływu indometacyny oraz zabiegu doświadczalnego wprowadzono dodatkowe kontrole. U czterech zwierząt podano identyczną jak u zwierząt doświadczalnych dawkę indometacyny bez wykonywania żadnego zabiegu doświadczalnego, a następnie dekapitowano je, po 2, po upływie 3 i 6 godz., a u dalszych 4 po uprzedniej premedykacji indometacyną wykonano zabieg rzekomy, polegający na wyizolowaniu i odsłonięciu obu tętnic szyjnych bez ich podwiązania. Również w tym przypadku zwierzęta zabijano przez dekapitację po upływie 3 i 6 godz. od zakończenia zabiegu rzekomego. Ostatnią wreszcie kontrolę stanowiły zwierzęta, u których wykonywano zabieg rzekomy bez uprzedniego podania indometacyny. Przygotowanie i opracowanie materiału do badań histopatologicznych we wszystkich dodatkowych grupach kontrolnych było identyczne jak opisano powyżej.

#### WYNIKI

##### *Obraz kliniczny*

Szczegółowy obraz kliniczny zwierząt z 30-minutowym, obustronnym podwiązaniem tętnic szyjnych wspólnych, zarówno w okresie niedokrwienia, jak i w czasie 6-godzinnej recyrkulacji krwi przedstawiono w poprzedniej pracy (Kapuściński, Mossakowski 1983). W obecnym opracowaniu zwrócono przeto uwagę na niektóre tylko jego elementy, które mogły decydować o utrzymaniu zwierząt przy życiu. U wszystkich zwierząt zarówno doświadczalnych, jak i kontrolnych z podwiązaniem tętnic szyjnych, występowały zaburzenia czynności oddechowej. Obecne one były w okresie niedokrwienia i po przywróceniu krążenia w mózgu. Wyrażały się przyspieszeniem oddechu, z następowym jego zwolnieniem, a w znacznej liczbie przypadków zatrzymaniem spontanicznej czynności oddechowej, wymagającym stosowania oddechu kontrolowanego. Przyspieszenie czynności oddechowej w obu grupach występowało we wstępnym okresie po podwiązaniu tętnic szyjnych, osiągając wartości od 200 do 300 oddechów na minutę. Trwało zazwyczaj 2—5 min, ulegając następnie zwolnieniu nierzadko do około 50/min. Tylko u dwóch zwierząt z grupy doświadczalnej przeciągnęło się ono do 20 minuty niedokrwienia. Zatrzymanie czynności oddechowej w grupie doświadczalnej wystąpiło u 5 zwierząt, przy czym było ono jednokrotne w dwóch przypadkach, a dwukrotne w trzech. W grupie doświadczalnej, obejmującej łącznie 6 zwierząt — jednokrotne zatrzymanie oddechu w czasie niedokrwienia mózgu wystąpiło u dwóch, a dwukrotne u trzech zwierząt. W okresie po przywróceniu krążenia krwi w mózgu, zatrzymanie oddechu wystąpiło u 5 zwierząt z grupy doświadczalnej i u 2 z grupy kontrolnej. W okresie poniedokrwinnym u zwierząt obu grup obserwo-

wano drżenia i drgawki kończyn, ruchy rotacyjne i objawy pobudzenia ruchowego.

#### *Obraz patomorfologiczny*

W obrazie makroskopowym ośrodkowego układu nerwowego nie stwierdzono zmian patologicznych w żadnej grupie badanych zwierząt.

Mikroskopowe nieprawidłowości strukturalne ośrodkowego układu nerwowego występowały zarówno u zwierząt kontrolnych, jak i we właściwej grupie doświadczalnej, różniły się one jednak swoją rozległością i dynamiką, a po części również swoim charakterem. Zmiany te w obu grupach zwierząt, a zwłaszcza w grupie kontrolnej wykazywały wyraźną zależność od czasu po niedokrwieniu.

U zwierząt z niedokrwieniem mózgu, którym nie podawano indometacyny, najwcześniejsze uszkodzenia tkankowe występowały już w pierwszej godzinie po udrożnieniu tętnic szyjnych i zlokalizowane były w bocznej lub centralnej części podwzgórza, w przegrodzie oraz w boczno-brzuszej i grzbietowej części wzgórza. Miały one charakter drobnych, słabo odgraniczonych od otoczenia ognisk rozluźnienia neuropilu, związanego z jego wakuolizacją (ryc. 1). Położone w ich obrębie komórki nerwowe zachowywały prawidłowy obraz morfologiczny. W 2 i 3 godz. recyrkulacji krwi w mózgu proces patologiczny ulegał zaawansowaniu. Ogniska zgąbczenia tkanki, jedno- lub obustronne, występujące nadal wyłącznie w przedstawionym powyżej umiejscowieniu, były rozleglejsze

*Ryc. 1.* 1 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Delikatne, nieostre rozluźnienie utkania w jądrach przegrody. H—E. Pow. 100 ×

1 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Delicate, ill-defined tissue rarefaction in the septal nuclei. H—E. × 100

*Ryc. 2.* 2 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Liczne, źle ograniczone, zlewające się ogniska wakuolizacji neuropilu w bocznej części podwzgórza. H—E. Pow. 100 ×

2 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Numerous, confluent, ill-defined foci of neuropil vacuolization in lateral hypothalamus. H—E. × 100

*Ryc. 3.* 3 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Rozległe, dobrze ograniczone ognisko rozluźnienia utkania w brzuszno-bocznej części wzgórza. H—E. Pow. 60 ×

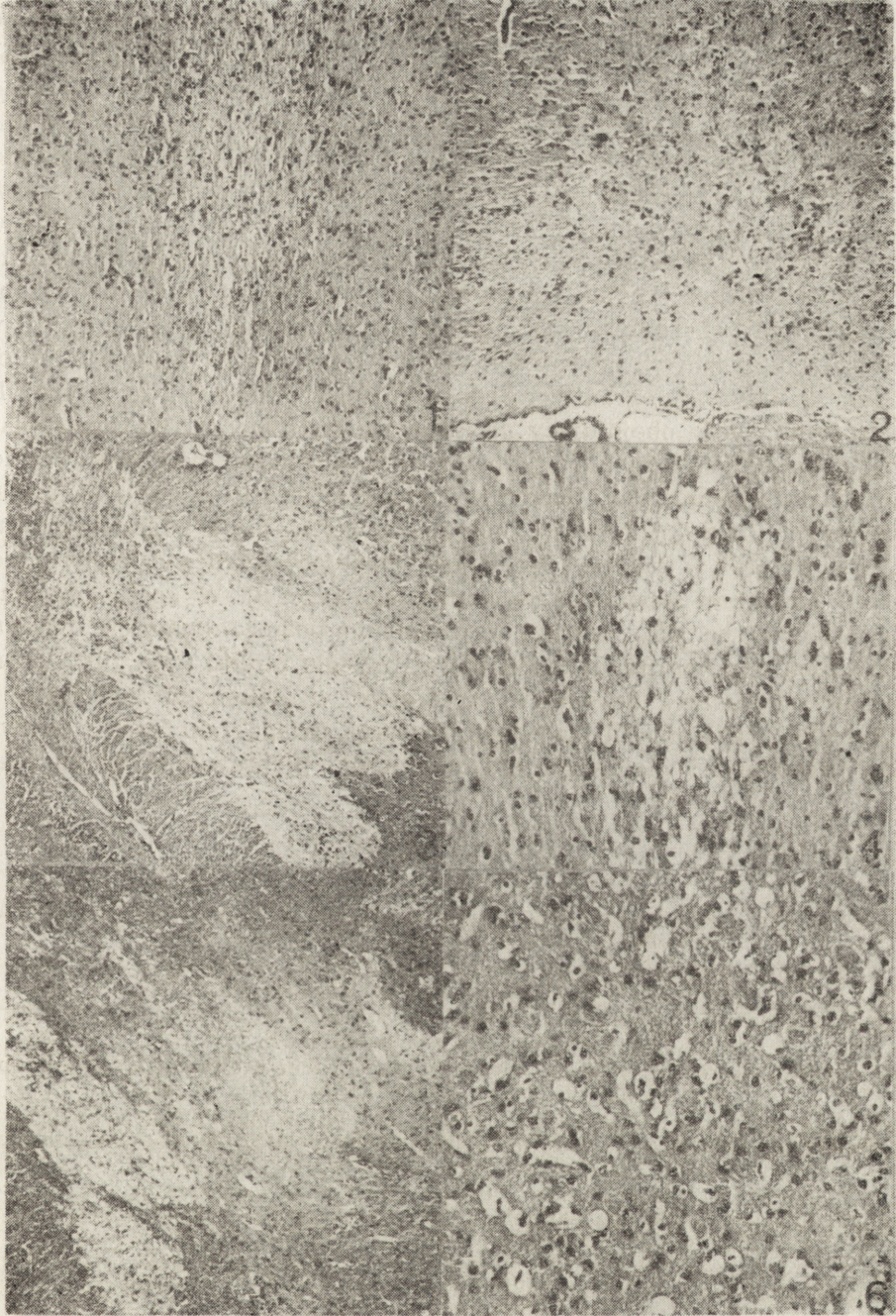
3 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Large, well defined focus of tissue rarefaction in ventro-lateral portion of the thalamus. H—E. × 60

*Ryc. 4.* 3 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Ognisko zaawansowanego zgąbczenia tkanki w przegrodzie. Zachowane neurony ciemne i obkurczone. H—E. Pow. 200 ×

3 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Focus of advanced tissue spongiosis in septal nuclei. Remaining neurons are dark and shrunken. H—E. × 200

*Ryc. 5.* 6 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Dobrze ograniczone ognisko selektywnej martwicy w bocznej części wzgórza. Przyśrodkowo rozległe zblednięcie i wakuolizacja tkanki. H—E. Pow. 60 ×

6 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Well defined focus of selective necrosis in the lateral portion of the thalamus. Medially diffuse palor and tissue vacuolization. H—E. × 60



Ryc. 6. 5 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Rozległe rozluźnienie utkania skorupy. H—E. Pow. 200 ×  
 5 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Diffuse disintegration of the putamen. H—E. × 200

i ostro obrysowane (ryc. 2 i 3). Znajdujące się w nich komórki nerwowe wykazywały cechy chromatolizy lub były obkurczone i ciemno wybarwione (ryc. 4). Od 4 godz. po niedokrwieniu proces patologiczny ulegał uogólnieniu. Obok zlokalizowanych jak uprzednio, rozległych, wyraźnie zdemarkowanych ognisk zgębczenia tkanki pozbawionych komórek nerwowych lub zawierających ich ciemne, obkurczone profile (ryc. 5), występowały zmiany w innych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. W zwojach podstawy, przede wszystkim skorupie oraz w korze nowej na sklepiści półkul pojawiały się ogniska rozrzedzenia utkania, o podobnym charakterze jak opisane w podwzgórzu i wzgórzu we wczesnych godzinach po niedokrwieniu (ryc. 6). W korze miały one układ warstwowy, ograniczony do jej jednej warstwy, zazwyczaj III, bądź festonowaty obejmujący po kilka warstw (ryc. 7). W istocie białej obserwowano rozluźnienie utkania z porozsuwanymi pęczkami włókien, pomiędzy którymi były widoczne oligodendrocyty z cechami ostrego obrzmienia (ryc. 8). W korze nowej, zwłaszcza w jej warstwach piramidowych oraz w zakręcie hipokampa występowały liczne komórki nerwowe z cechami schorzenia ischemicznego (ryc. 9). W korze amonalnej występowało ponadto znaczne rozluźnienie podłoża komórek dwupiramidowych oraz ich mniej lub bardziej rozległe ubytki (ryc. 10). Opisane zmiany zwiększały nasilenie i rozległość w kolejnych godzinach po wznowieniu krążenia mózgowego. Zwracał uwagę fakt braku odczynu hematogenego i glejowego towarzyszącego nieprawidłowościom tkan-

*Ryc. 7.* 6 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Wakuolizacja III warstwy kory mózgu. H—E. Pow. 200 ×

6 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Laminar vacuolization of the IIIrd cortical layer. H—E. × 200

*Ryc. 8.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Rozluźnienie utkania podkorowej istoty białej. H—E. Pow. 200 ×

5 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Loosen pattern of the subcortical white matter. H—E. × 200

*Ryc. 9.* 4 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Liczne kwasochłonne neurony w warstwie piramidowej rogu Amona oraz rozluźnione utkanie podkorowej istoty białej. H—E. Pow. 100 ×

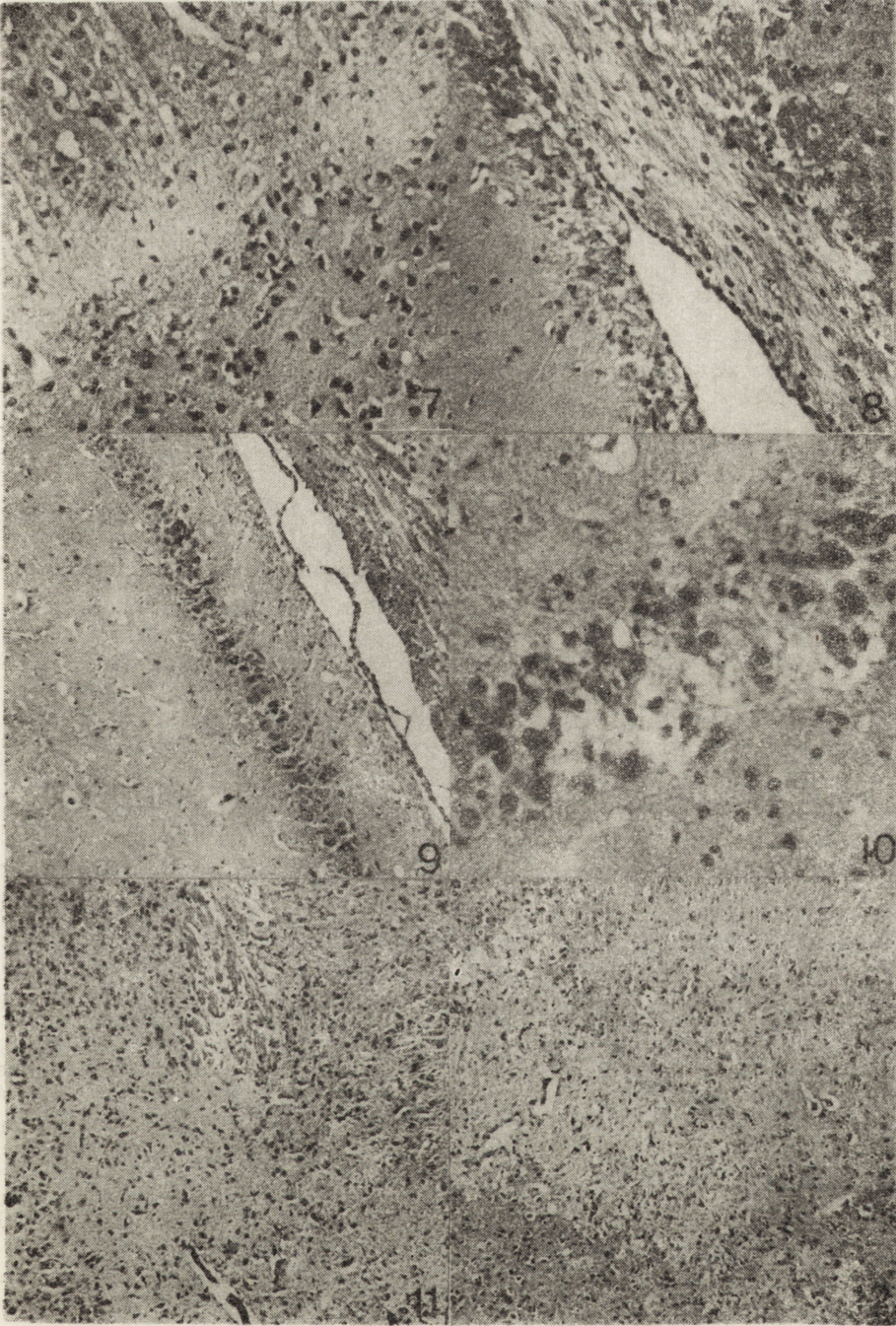
4 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Numerous eosinophilic neurons in the pyramidal layer of Ammon's horn and loose texture of the subcortical white matter. H—E. × 100

*Ryc. 10.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu bez stosowania indometacyny. Rozluźnienie neuropilu, zwyrodnienie i ubytki komórek nerwowych warstwy piramidowej rogu Amona. H—E. Pow. 400 ×

5 h following cerebral ischemia without indomethacin pretreatment. Tissue rarefaction and neuronal degeneration and loss in the pyramidal layer of Ammon's horn. H—E. × 400

*Ryc. 11.* 2 godz. po niedokrwieniu mózgu, poprzedzonym podaniem indometacyny. Delikatne rozluźnienie utkania tkanki w bocznej części podwzgórza. H—E. Pow. 100 ×

2 h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. Delicate tissue rarefaction in lateral portion of hypothalamus. H—E. × 100



Ryc. 12. 2 godz. po niedokrwieniu mózgu, poprzedzonym podaniem indometacyny. Zle ograniczone ognisko delikatnej wakuolizacji tkanki w bocznej części wzgórza. H—E. Pow. 100 ×

h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. II-defined focus of delicate tissue vacuolization in the lateral portion of thalamus. H—E. × 100



*Ryc. 13.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu poprzedzonym podaniem indometacyny. Symetryczne ogniska rozrzedzenia utkania tkanki w tylnej części podwzgórza. H—E. Pow. 60 ×

5 h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. Well defined foci of tissue rarefaction in the posterior portion of the hypothalamus. H—E. × 60

*Ryc. 14.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu poprzedzonym podaniem indometacyny. Rozległe ogniska zgębczenia utkania wzgórza z niezmiennymi komórkami nerwowymi. H—E. Pow. 200 ×

5 h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. Diffuse tissue rarefaction in thalamus with normal appearance of the remaining nerve cells. H—E. × 200

*Ryc. 15.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu poprzedzonym podaniem indometacyny. Prawidłowy wygląd podkorowej istoty białej i dolnych warstw kory mózgu. H—E. Pow. 400 ×

5 h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. Normal appearance of the subcortical white matter and lower cortical layers. H—E. × 400

*Ryc. 16.* 5 godz. po niedokrwieniu mózgu poprzedzonym podaniem indometacyny. Prawidłowo utrzymane komórki piramidowe rogu Amona. H—E. Pow. 400 ×

5 h following cerebral ischemia with indomethacin pretreatment. Unchanged pyramidal neurons of Ammon's horn. H—E. × 400



kowym we wszystkich okresach obserwacji. W żadnym natomiast przypadku nie stwierdzono uszkodzeń tkankowych w strukturach pnia mózgu i mózdzku.

U zwierząt, u których podanie indometacyny poprzedzało uniedroźnienie tętnic szyjnych, po upływie 1 godz. recyrkulacji krwi w mózgu, nie spostrzegano zmian tkankowych. Najwcześniej pojawiały się one po 2 godz. od zwolnienia tętnic szyjnych. Miały one charakter drobnych, źle odgraniczonych ognisk delikatnej wakuolizacji neuropilu z prawidłowym obrazem morfologicznym zawartych wśród niej neuronów (ryc. 11). Ogniska te podobnie jak w grupie bez podawania indometacyny, zlokalizowane były w podwzgórze, przegrodzie oraz w brzuszno-bocznych i grzbietowych okolicach wzgórza (ryc. 12). Zmiany o identycznej lokalizacji, obu- lub częściej jednostronne występowały u wszystkich zwierząt w późniejszych okresach obserwacji. Były one w porównaniu do zwierząt, które nie otrzymywały indometacyny mniej rozległe (z wyjątkiem jednego zwierzęcia uśpionego w 3 godz. po niedokrwieniu) i mniej zaawansowane. W żadnym przypadku i w żadnym czasie po niedokrwieniu wakuolizacja neuropilu nie prowadziła do rozległego zgąbczenia tkanki (ryc. 13). We wszystkich czasach w ogniskach rozluźnionego utkania, nawet ostrzej demarkowanych, zachowane były komórki nerwowe o niezmiennym lub prawie niezmiennym obrazie morfologicznym (ryc. 14). Podobnie w żadnym czasie po niedokrwieniu nie stwierdzono zajęcia innych struktur półkul mózgowych. Istota biała zachowywała swój prawidłowy obraz morfologiczny (ryc. 15). Niezmienione były również komórki nerwowe kory nowej i amonalnej oraz jąder podstawy (ryc. 16). Podobnie jak w grupie poprzedniej w żadnym przypadku nie spostrzegano odczynu hematogenego i glejowego, towarzyszącego nieprawidłowościom tkankowym oraz zmian patologicznych w pniu mózgu i w mózdzku.

W dodatkowych grupach kontrolnych zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym nie występowały. Dotyczyło to zarówno zwierząt z wykonanym zabiegiem rzekomym, poprzedzonym i nie poprzedzonym podaniem indometacyny, jak i zwierząt nie poddanych żadnym zabiegom operacyjnym, którym podano indometacynę w dawce identycznej z zastosowaną w grupie z 30-minutowym niedokrwieniem mózgu.

#### OMÓWIENIE

Porównanie obrazu patomorfologicznego ośrodkowego układu nerwowego u zwierząt z 30-minutowym obustronnym uniedroźnieniem tętnic szyjnych wspólnych, u których niedokrwienie mózgu poprzedzone było podaniem inhibitora cyklo-oksigenazy, z nieprawidłowościami tkankowymi występującymi u zwierząt bez premedykacji pozwala na uchwycenie

cenie cech wspólnych dla obu grup i występujących między nimi różnic. Podobieństwa te i odrębności dotyczą zarówno lokalizacji i charakteru zmian, jak i ewolucji procesu patologicznego we wczesnym, obejmującym 6 godz. okresie poniedokrwiennym. Cechą wspólną dla obu grup zwierząt jest umiejscowienie i charakter lokalnych uszkodzeń tkankowych, występujących powtarzalnie w podwzgórzcu, strukturach przegrody i w boczno-brzusznym oraz grzbietowym okolicach wzgórza. W obu grupach zmiany te występują zarówno jednostronnie, jak i obustronnie, nie wykazując nawet w tym przypadku pełnej symetrii. Mimo że brak jest szczegółowych opracowań angioarchitektoniki mózgu chomika mongolskiego, można przypuszczać, że zmiany te położone są w obszarach pogranicza unaczynienia dużych pni tętniczych odchodzących od tętnicy szyjnej wewnętrznej bądź też na styku zaopatrywania w krew z dorzecza kręgowo-podstawnego i szyjno-tętniczego. Ten właśnie obszar unaczynienia u chomika mongolskiego jest najslabiej rozwinięty i najbardziej niestabilny (Levy, Brierley 1974; Tamura i wsp. 1981). Z tym też wiązać należy zapewne podwzgórzową lokalizację miejscowych uszkodzeń mózgu, a z jego zmiennością ich jedno- lub dwustronny charakter. Z drugiej strony zajęte okolice wzgórza stanowią predylekcyjną lokalizację głębokich zaburzeń mikrokrążenia po jednostronnym nawet podwiązaniu tętnic szyjnych u chomika mongolskiego (Mossakowski, Gadamski 1978; Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1982). Okolice pogranicza unaczynienia są obszarami mózgu najbardziej podatnymi na uszkodzenie w następstwie układowych zaburzeń hemodynamicznych (Zülch 1955). Obniżenie układowego ciśnienia tętniczego występujące w okresie poniedokrwiennym u wszystkich zwierząt z czasową niedrożnością tętnic szyjnych (Kapuściński, Mossakowski 1983), mogło bez wątpienia stanowić czynnik sprzyjający rozwojowi najwcześniejszych, nieodwracalnych uszkodzeń tkankowych w tych właśnie obszarach. Należy przy tym zwrócić uwagę, że indometacyna pozostawała bez wpływu na występowanie tu ognisk wtórnego niedokrwienia w okresie recyrkulacji krwi po podwiązaniu tętnic szyjnych (Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1982). Z tym też zapewne wiązać należy brak różnic między zwierzętami premedykowanymi indometacyną i niepremedykowanymi. Podobny był również charakter tkankowy uszkodzeń. Miały one postać ograniczonej wakuolizacji neuropilu, uznanej za morfologiczny wykładnik cytotoksycznego obrzęku tkanki (Klatzo 1975). Struktura uszkodzenia podlegała dalszej ewolucji w czasie i u zwierząt niepremedykowanych poprzez fazę zgąbczenia tkanki przechodziła do stadium martwicy selektywnej. Tu jednakże pojawiały się wyraźne różnice między obydwoma grupami zwierząt, dotyczące zarówno rozległości zmian, jak i stopnia ich zaawansowania. U zwierząt premedykowanych inhibitorem cyklo-oxygenazy nieprawidłowości tkankowe były mniej rozległe i nie osiągały stadium martwicy. Nawet w ogniskach najbardziej zaawansowane-

go zgałczenia zachowane neurony utrzymywały prawidłowy obraz morfologiczny. Usprawiedliwione wydaje się przypuszczenie, że osłaniające działanie indometacyny mogło polegać w tym przypadku na zapobieganiu tworzenia się mikrozakrzepów naczyniowych w otoczeniu i w obrębie uszkodzonej tkanki, których występowanie może wtórnie prowadzić do powiększenia się ognisk i pogłębienia nieprawidłowości strukturalnych (Wise i wsp. 1973).

Podstawowe jednakże różnice obrazu patomorfologicznego obu grup zwierząt dotyczyły zmian rozwijających się w drugiej fazie po niedokrwieniu, obejmującej okres od 4 godz. recyrkulacji krwi. W okresie tym u zwierząt niepremedykowanych indometacyną dochodziło do uogólnienia zmian patologicznych. Obok uprzednio już istniejących miejscowych uszkodzeń tkankowych, pojawiały się wykładniki morfologiczne naczyniopochodnego obrzęku mózgu, obejmujące przede wszystkim formacje białe, wakuolizacja neuropilu występowała w niezajętych dotychczas strukturach, takich między innymi, jak jądra podstawy i kora mózgu oraz stwierdzało się rozsiane zwyrodnienie komórek nerwowych, najbardziej nasilone w korze nowej, a przede wszystkim w korze zakrętu hipokampa, cechującej się wybiórczą wrażliwością na niedokrwienie. W grupie zwierząt, u których niedokrwienie mózgu poprzedzono podaniem inhibitora cyklo-oksigenazy żadna z tych zmian nie występowała przez cały okres 6-godzinnej obserwacji.

Powstaje oczywiste pytanie w jakiej mierze niewystąpienie drugiej fazy uszkodzeń tkankowych można wiązać z wpływem indometacyny zapobiegającej miejscowym zaburzeniom przepływu mózgowego w okresie poniedokrwieniowym (Furlow, Hallenbeck 1978; Hallenbeck, Furlow 1979), w tym przede wszystkim pojawieniu się plackowatych ognisk niedokrwienia, rozsianych w strukturach szarych mózgu (Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1982), którym Wise i wsp. (1973) oraz Mossakowski i Zelman (1975) przypisują istotną rolę w patogenezie niedokrwieniowych uszkodzeń mózgu. Koncepcja ta, jakkolwiek bardzo atrakcyjna w świetle przytoczonych powyżej spostrzeżeń nie tłumaczy bynajmniej wszystkich obserwowanych zjawisk. Można ją co najwyżej odnieść do braku u zwierząt premedykowanych rozsianych ognisk zwyrodnienia i/lub zaniku komórek nerwowych. Nie wyjaśnia ona już wybiórczego uszkodzenia komórek dwupiramidowych kory amonalnej, których selektywna wrażliwość na niedokrwienie, jak wykazał Śmiałek (1977) zależy przede wszystkim od intensywności ich metabolizmu tlenowego, a nie od regionalnych zaburzeń ukrwienia, które zresztą nie występują w tej okolicy w następstwie podwiązania tętnic szyjnych u chomików mongolskich (Klatzo 1982).

Podobnie niewyjaśniony jest mechanizm osłaniającego działania indometacyny w stosunku do obrzęku mózgu. Obrzęk mózgu stanowiący następstwo niedokrwienia jest w większości przypadków procesem dwu-

fazowym. Jego fazę wstępną stanowi uogólniony bądź ograniczony obrzęk cytotoksyczny, wyrażający się w naszym materiale wakuolizacją i zgałbieniem tkanki. Obrzęk naczyniopochodny związany z uszkodzeniem przepuszczalności naczyń stanowi późniejsze i niestałe następstwo niedokrwienia mózgu i występuje u większości zwierząt z obustronnym podwiązaniem tętnic szyjnych (Ito i wsp. 1976). Jego wykładniki morfologiczne obecne są również w naszym materiale u zwierząt niepremedykowanych indometacyną, a brak ich w grupie zwierząt, u których niedokrwienie poprzedzono podaniem inhibitora cyklo-oksigenazy, mimo, że występują u nich dwa czynniki sprzyjające i przyspieszające rozwój tego właśnie typu obrzęku. Są to ogniskowe uszkodzenia tkankowe oraz cechy zastoju żylnego. Na podkreślenie zasługuje przy tym fakt, że poischemiczny zastój żylny, który według Kapuścińskiego (1978) stanowi istotny czynnik warunkujący rozwój naczyniopochodnego obrzęku mózgu, nie podlega wpływowi indometacyny (Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1982).

Działanie indometacyny zapobiegające rozwojowi poischemicznego obrzęku mózgu u chomików mongolskich stwierdzili również Crockard i wsp. (1980), Iannotti i wsp. (1981) i Bhakoo i wsp. (1982) i wiązali je nie tyle z zahamowaniem zaburzeń mózgowego przepływu krwi, stanowiących następstwo niedokrwienia, ile z przeciwdziałaniem destabilizacji błon komórkowych, wywołanej przez wzrost poziomu prostaglandyn. Ten właśnie mechanizm wydaje się wysoce prawdopodobny również w naszym przypadku, tym bardziej, że zahamowanie obrzęku mózgu, którego elementem jest również obrzmienie okołokapilarnych wypustek glejowych, zaciskających światło naczyń włosowatych, może tłumaczyć wpływ indometacyny na poprawę lokalnego przepływu mózgowego krwi.

Nie można jednak odrzucić ewentualności, że indometacyna przedłuża jedynie okres dojrzewania procesu patologicznego, a nieobserwowane u zwierząt premedykowanych nieprawidłowości tkankowe pojawiłyby się w okresie późniejszym. Na to pytanie odpowiedzią mogą badania na zwierzętach o dłuższym niż 6 godzin okresie przeżycia.

\*

Autorzy dziękują Panu Sławomirowi Januszewskiemu za znakomitą pomoc techniczną w przeprowadzeniu doświadczeń.

ВЛИЯНИЕ ИНДОМЕТАЦИНА НА ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МОНГОЛЬСКОГО ХОМЯКА (*MENIONES UNGOICULATUS*)

## Резюме

Целью исследований было определение влияния индометацина, известного ингибитора синтетазы простагландинов, на невропатологическую картину повреждений головного мозга в раннем периоде после 30-минутной перевязки общих сонных артерий. Исследования были проведены на монгольских хомяках, у которых перевязке сонных артерий предшествовала внутривентрикулярная инъекция индометацина в растворе Кребса-Рингера в дозе 10 мг/1 кг веса.

Контрольную группу составляли животные, у которых произведено идентичную процедуру без введения ингибитора цикло-оксигеназы. Морфологические исследования были проведены на мозгах взятых в периоде 6 часов после ишемии.

Констатировано, что индометацин предупреждал развитие отека головного мозга и появление обобщенных клеточных аномалий, зато он не влиял на появление местных повреждений локализованных в области пограничной полосы васкуляризации больших ответвлений внутренней сонной артерии и прежде всего на стыку кровоснабжения позвоночно-основной и шейно-артериальной области. Хотя и здесь изменения у животных подвергнутых премедикации выступили позже и были менее протяженны, а процесс деструкции ткани менее затянутый. Заслоняющее влияние индометацина связывали с предохранением от нарушений микрокровообращения и от дестабилизации клеточных мембран освобождающихся путем увольнения простагландинов в ишемическом мозге.

EFFECT OF INDOMETHACIN ON THE ISCHEMIC BRAIN LESIONS IN MONGOLIAN GERBILS (*Meriones unguiculatus*)

## Summary

The study aimed in establishing the effect of indomethacin, a well known inhibitor of cyclooxygenase, on the dynamics and nature of postischemic brain lesions in Mongolian gerbils in which cerebral ischemia was due to bilateral ligation of the common carotid arteries for a period of 30 min. In experimental animals carotid ligation was preceded by intraperitoneal injection of indomethacin, dissolved in Krebs-Ringer solution in a dose of 10 mg/1 kg of body weight. Control animals were not pretreated with indomethacin. The brains of both group of animals were examined during 6 h of postischemic period in 1 h intervals.

It was stated that indomethacin pretreatment prevented appearance of morphological exponents of vasogenic brain edema and generalized, dispersed neuronal abnormalities, but it did not inhibit development of local tissue impairment, localized in the borderline zones, between vascularisation territories of larger branches of the internal carotid arteries and in particular between watersheds of the vertebral and carotid systems. Although even here the tissue lesions appeared later, were less extensive and advanced than in the respective control animals. The authors connect the influence of indomethacin with prevention of microcirculatory disturbances and cell membrane destabilisation induced in the ischemic brains by prostaglandins.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ames A., Wright R. L., Kowada M., Thurston J. M., Magno G.: Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Path.*, 1968, 52, 437—453.
2. Bhakoo K. K., Lascelles P. T., Crochard H. A., Avery S. F.: Brain prostaglandins and cerebral edema following temporary vascular occlusion in gerbils. *V. Intern. Conf. Prostaglandins. Florence, May 18—21, 1982. Abstracts*, p. 706.
3. Crockard H. A., Iannotti F., Hunstock A. H., Smith R. D., Harris R. J., Symon L.: Cerebral blood flow and edema following carotid occlusion in gerbil. *Stroke* 1980, 11, 494—498.
4. Crowell R. M., Olsson Y.: Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in monkeys. *J. Neurosurg.*, 1972, 36, 303—309.
5. Fischer E. G., Ames A., Hedley-Whyte E. T., O'Garman S.: Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 1977, 8, 320—328.
6. Furlow T. W. Jr., Hallenbeck J. M.: Indomethacin prevents impaired perfusion of the dog's brain after global ischemia. *Stroke* 1978, 9, 591—594.
7. Gaudet R. J., Levine L.: Transient cerebral ischemia and brain prostaglandins. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1979, 86, 393—401.
8. Hallenbeck J. M., Furlow T. W. Jr.: Prostaglandin I<sub>2</sub> and indomethacin prevent impairment of postischemic brain reperfusion in the dog. *Stroke* 1979, 10, 629—637.
9. Iannotti F., Crochard A., Ladds G., Symon L.: Are prostaglandins involved in experimental ischemic edema in gerbils. *Stroke* 1981, 12, 301—306.
10. Ito U. Go K. G., Walker J. T. Jr., Spatz M., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in gerbils. III. Behaviour of the blood brain barrier. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1976, 34, 1—6.
11. Kapuściński A.: Cerebral blood flow under conditions of circulatory hypoxia with particular reference to the retransfusion period. *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 563—572.
12. Kapuściński A.: Further studies on postischemic brain edema: contribution of disorders of central circulatory and respiratory mechanical difficulties. [W:] *Pathology of cerebrospinal microcirculation*. Red. J. Cervos-Navarro, E. Betz, G. Ebhardt. *Advances in Neurol.* Raven Press, New York 1978, 20, 321—332.
13. Kapuściński A., Mchedlishvili G. I., Nikolaishvili L. S.: Development of postischemic brain edema and its relation to circulatory disorders. [W:] *Blood flow and metabolism in the brain*. Red. M. Harper, B. Jennett, J. Rowan. Churchill Livingstone, Edinburgh 1975, 21—25.
14. Kapuściński A., Mossakowski M. J.: Pathophysiological and morphological observations after 30 min bilateral occlusion of the common carotid artery in gerbils. [W:] *Stroke-animal models. Advances in the biosciences. Vol. 43*. Red. K. Stefanović, Pergamon Press, London, 1983, 63—82.
15. Kelly R. A., Halsey J. H. Jr.: Comparison of local blood flow and oxygen availability at the same locus in the ischemic gerbil brain. *Stroke* 1976, 7, 274—278.
16. Klatzo I.: Pathophysiological aspects of cerebral ischemia. [W:] *The nervous system — the basic neurosciences*. Red. D. B. Tower, Raven Press, New York 1975, 313—322.
17. Klatzo I.: Features of selective vulnerability in cerebral ischemia. Third Belgrade Symposium on developmental and circulatory aspects of brain metabolism. Belgrade, June 30—July 2, 1982. Belgrade. Abstracts 15.

18. Levy D. E., Brierley J. B.: Communications between vertebro-basilar and carotid artery circulations in the gerbil. *Exper. Neurol.*, 1974, 45, 503—508.
19. Mchedlishvili G. I., Nikolaishvili L. S., Antia R. V.: Cerebral blood flow and arterial behaviour during the ischemic and early postischemic periods. *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 551—562.
20. Mossakowski M. J.: Cerebral microcirculation disorders in experimental circulatory hypoxia. *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 573—581.
21. Mossakowski M. J., Gadamski R.: Zaburzenia mikrokrążenia mózgu u chomików mongolskich po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej. *Neuropat. Pol.*, 1978, 16, 507—518.
22. Mossakowski M. J., Kwiatkowska-Patzer B.: Effect of indomethacin on the morphology of the brain vascular network in the postischemic period. [W:] *Developmental and circulatory aspects of brain metabolism*. Red. B. B. Mrsulja, Raven Press, New York (w druku).
23. Mossakowski M. J., Zelman B. I.: Dynamics of microcirculation disorders in experimental circulatory hypoxia (ischemia). [W:] *VII International Congress of Neuropathology*. Red. S. Kornyei, S. Tariska, G. Gosztonyi. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1975, 573—576.
24. Mrsulja B. B., Mrsulja B. J., Ito U., Spatz M., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils. V. Behaviour of biogenic amines. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1976, 36, 1—8.
25. Ruszczewski P.: Poziomy endogennych prostaglandyn w żylny krwi mózgu u psa w warunkach hipo- i hiperkapnii, hipoksji i ostrego niedokrwienia mózgu. Praca doktorska. Warszawa 1977.
26. Śmiałek M.: Aktywność oddechowa w układzie askorbinian-cytochrom C neuronów kory amonalnej chomika mongolskiego (*Meriones unguiculatus*) w doświadczalnym niedokrwieniu mózgu. *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 169—181.
27. Tamura A., Harizoe H., Fukuda T.: Relationship of cerebral vasculature to infarcted areas following unilateral common carotid artery ligation in the Mongolian gerbils. *J. Cerebral Flow. Metabol.* 1981, 1 Suppl. 1, 194—195.
28. Waltz A. G., Sund T. M.: The microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. *Brain* 1967, 90, 681—696.
29. Wise G., Stevens M., Shuteworth E. C., Allen N.: The relationship of edema to the development of microvascular obstruction in cerebral ischemia. *Proc. 3rd Ann. Meeting Soc. for Neurosciences* 1973, 375—376.
30. Zülch J.: On circulatory disturbances in borderline zones of cerebrum and spinal cord. *Proc. 3rd Intern. Congr. Neurol. Excerpta Medica*, Amsterdam 1955, 849—859.

Adres autorów: Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00—784 Warszawa