

ÜBER DIE NACH CHLORPROMAZINBEHANDLUNG EINGETRETENE MODIFIKATION DER MIKROGLIA- REAKTION AN DER STELLE EXPERIMENTELLER GEHIRNLÄSIONEN

T. MAROS, M. CSIKY und L. SERES-STURM

(Eingegangen am 17. September 1959)

Es ist in den letzten Jahren von mehreren Autoren versucht worden, die Wundheilung nach Gehirnläsionen medikamentös zu beeinflussen. Man hat in dieser Hinsicht hauptsächlich die Wirkung derjenigen Medikamente untersucht, welche durch ihren Effekt auf die mesenchymalen Gewebelemente die Entzündung vermindern und die Fasernbildung verzögern. Zu dieser Gruppe zählen die Glykokortikoide mit ihrer wohlbekannten entzündungs- und fibrosehemmenden Wirkung (RAGAN und SPAIN, HADOCK und BLUNT, COSTE, ASTAPENKO, SMIRNOW).

Angesichts dieser Wirkung der Glykokortikoide haben einige Autoren (MARKOVICI, IONESCU und MARKOVICI) experimentell untersucht, welchen Einfluß die Cortisonverabreichung auf den Wundheilungsprozeß nach der Gehirnläsion ausübt. Aus ihren Ergebnissen darf geschlossen werden, daß Cortison die an der Stelle der Gehirnläsion zustande kommende Bindegewebs- und Gliareaktion unterdrückt; es entstand feines, linienartiges Narbengewebe, die Adhäsionen beschränkten sich auf einen kleineren Bereich und waren weniger ausgeprägt als bei den Kontrolltieren.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen sind andere Autoren (GLEES) der Meinung, auf die Gliosis nach der traumatischen Gehirnläsion sei Cortison ohne Einfluß.

Mit Rücksicht darauf, daß die Kontinuitätsdefekte des Gehirns vom Neuroglia und Bindegewebe ersetzt werden, was zu ausgedehnten Adhäsionen, mitunter zur Bildung massiver Narben führt, sind wir der Ansicht, daß es im Interesse einer eventuellen Beeinflussung der Spätfolgen von Gehirnläsionen angezeigt ist, die Wirkung von Medikamenten zu untersuchen, welche auf diese Prozesse möglicherweise einen Effekt ausüben. So gelangten wir zu der Annahme, daß die medikamentöse Hibernation, welche die allgemeine Reaktionsbereitschaft des Organismus weitgehend beeinflußt, sicherlich auch die an der Lokalisation der traumatischen Gehirnläsionen vor sich gehende Gliareaktion modifizieren wird. Diese Hypothese schien auf Grund der in unserem Institut seit Jahren durchgeführten Versuche berechtigt, welche den Effekt der medikamentösen Hibernation auf die Organisationsprozesse in den Wun-

den der Haut und einzelner Organe (Leber, Muskel) bestätigten (NÉBEL, MESTER, KAPITÁNY).

Material und Methoden

Die Versuche wurden an 18 jungen Albinoratten beiderlei Geschlechts vorgenommen die wir in 2 Gruppen teilten.

Bei den Tieren der I. (Versuchs-) Gruppe wurde in Äthernarkose längs der Pfeilnaht ein Längsschnitt angelegt und an einer vorher bestimmten Stelle des entblößten Schädels die Spitze eines schmalen Skalpells etwa 2—3 mm tief durch den Knochen in die Gehirnschubstanz eingeführt. Die Läsion erfolgte symmetrisch an beiden Seiten.

Bei den Ratten dieser Gruppe wurde Chlorpromazinverabreichung (i. m. 20 mg/kg Körpergewicht) 3 Tage vor der Operation eingeleitet und diese Behandlung bis zur Tötung fortgesetzt.

Bei den Tieren der II. (Kontroll-) Gruppe, die nicht mit Chlorpromazin behandelt wurden, erfolgten die Gehirnläsionen in derselben Weise wie bei den Tieren der I. Gruppe. Die Tiere beider Gruppen töteten wir im gleichen Zeitpunkt durch intrakardiale Einspritzung von Brom-Formol 48 Stunden bzw. 6, 14, 21, 30 und 49 Tage nach der Gehirnläsion. Laut HORTEGA und PENFIELD nimmt nämlich die Narbenbildung nach linienförmigen Gehirnläsionen bei Tieren durchschnittlich 50 Tage in Anspruch.

Eine Hälfte des Gehirns wurde im CAJALSchen Brom-Formolgemisch, die andere Hälfte in 1:4 verdünntem 10%igen Formalin fixiert. Das Material wurde in beiden Fällen so geschnitten, daß sich die Schnittebene quer und senkrecht zur Läsionslinie befand. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, auch die der Läsion benachbarte graue und weiße Substanz zu untersuchen. Die 5 μ dicken Paraffinschnitte des in Formalin fixierten Materials färbten wir nach VAN GIESON und nach dem von KELEMEN modifizierten Tigroidfärbungsverfahren. Die 10 μ dicken Gefrierschnitte des in Brom-Formol fixierten Materials wurden nach dem modifizierten CAJALSchen Goldsublimatverfahren imprägniert, das als die geeignetste Methode zur Darstellung der Astrozyten gilt (KISZELY, BARKA), darüber hinaus aber je nach der Fixierungsdauer auch andere Gliaelemente aufzeigt.

Ergebnisse

Nach 48 Stunden war sowohl bei dem Kontrolltier wie bei der mit Chlorpromazin behandelten Ratte umschriebene Einblutung und eine breite Detrituszone an der Läsionsstelle zu sehen, die sich scharf gegen die intakte Gehirnschubstanz abgrenzte.

Bei dem Kontrolltier waren in diesem Bereich außer Blutzellelementen reichlich abgerundete Gliazellen anzutreffen, deren Zytoplasma bräunlichrote Klümpchen in großer Menge enthielt. Die Läsionsstelle war von dicht nebeneinander liegenden hypertrophierten Astrozyten umsäumt, unter denen hier und da einzelne degenerierte Formen vorkamen.

In der Läsionszone des mit Chlorpromazin behandelten Tieres waren weniger Klümpchen enthaltende abgerundete Gliazellen zu sehen. Die Menge der in ihnen enthaltenen Granula war geringer als bei den Kontrolltieren.

Im Umkreis der traumatischen Zone sieht man etwas vermehrte, größtenteils normal aussehende Astrozyten, die sich von der entfernteren Makroglia kaum unterscheiden.

Nach 6 Tagen sehen wir bei dem Kontrolltier eine stärker umrissene traumatische Zone als bei dem behandelten (Abb. 1). Von der regionären

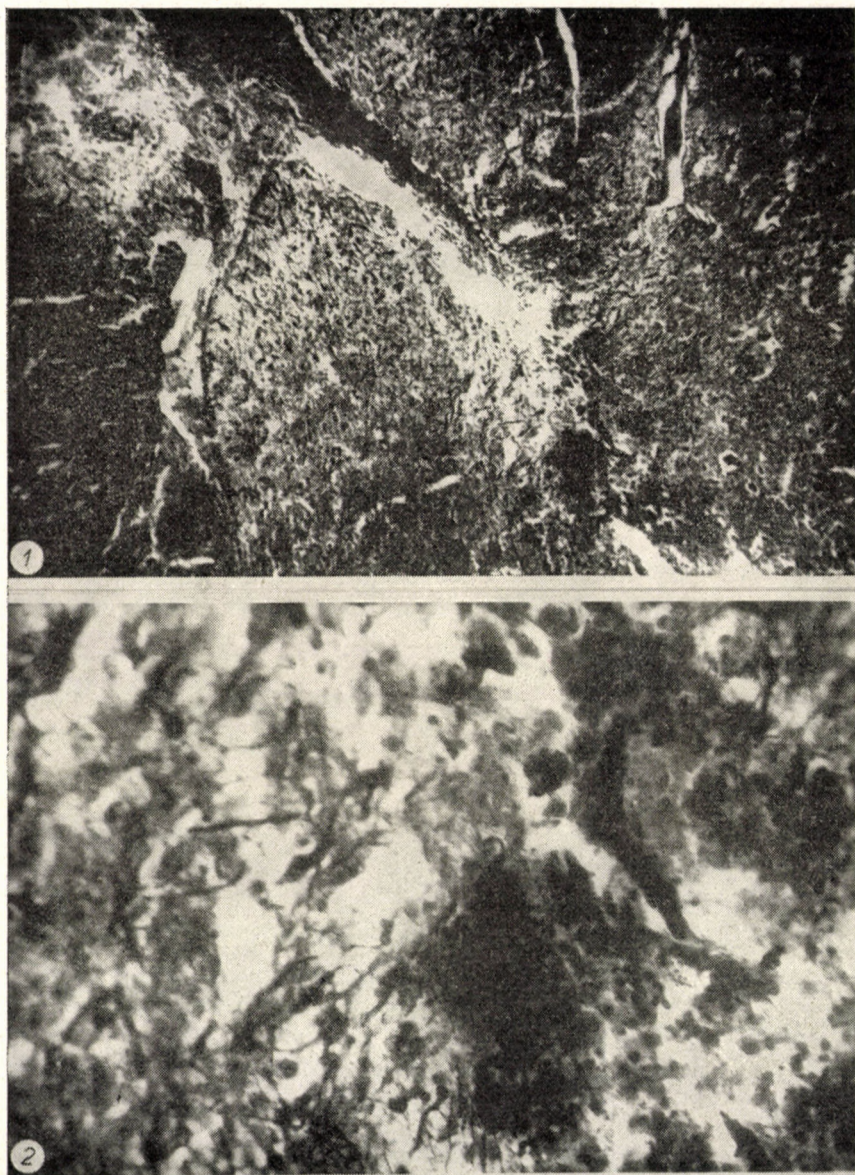
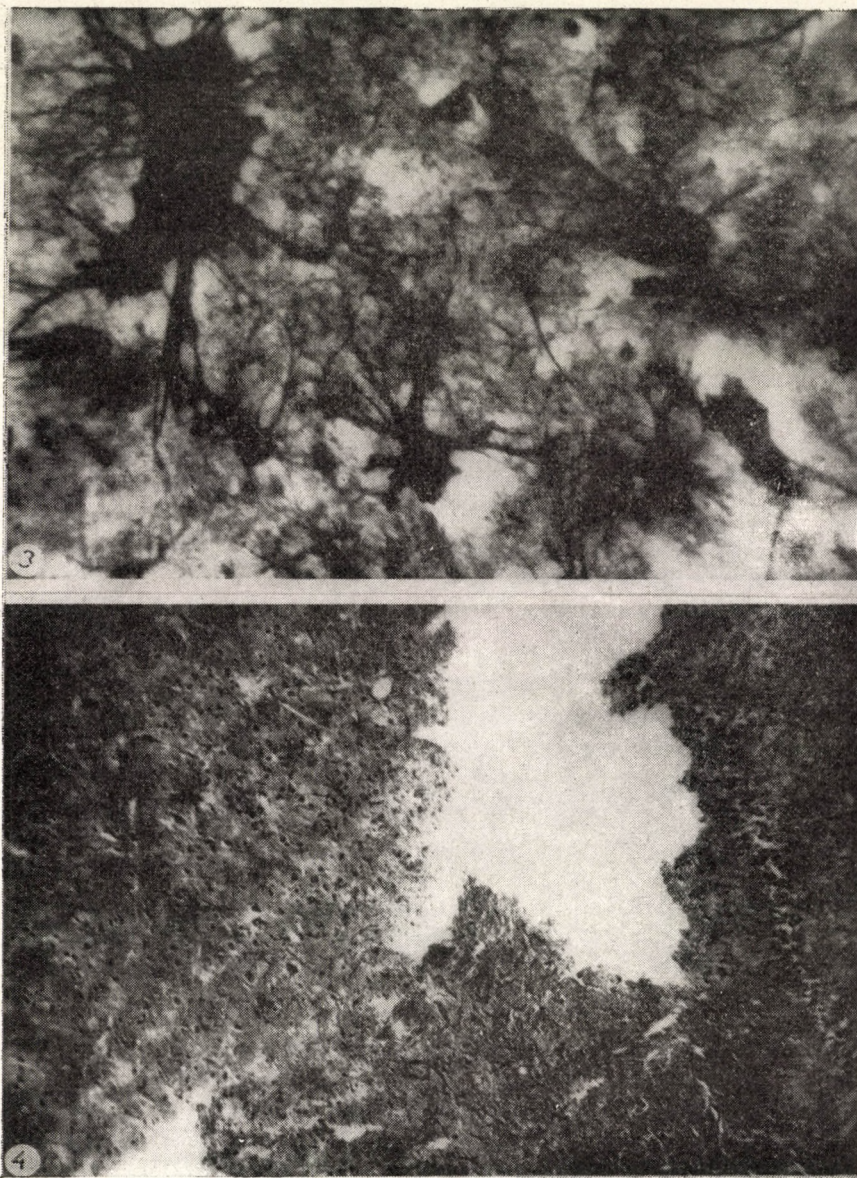


Abb. 1—2. Die Wundstelle und ihr Rand 6 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Kontrolltiere. CAJALSche Goldsublimatimprägnation.
Vergrößerung: Abb. 1 Obj. 6/0,16, Abb. 2: Obj. 24/0,42



*Abb. 3—4. Die Wundstelle und ihr Rand 6 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Abb. 3: Kontrolltier; Abb. 4: mit Chlorpromazin behandeltes Tier. CAJALSche Goldsublimat-
imprägnation. Vergrößerung: Abb. 3 Obj. 45/0,65, Abb. 4 Obj. 6/0,16*

Gehirnsubstanz kriechen grob imprägnierte Astrozytenfortsätze in die Umgebung der Detrituszone (Abb. 2). Perifokal befindet sich eine Gliazellzone, die reich mit Fasern durchwoben ist und viele hypertrophisierte Astrozyten enthält (Abb. 3).

In der traumatischen Zone des mit Chlorpromazin behandelten Tieres (Abb. 4) finden wir mit starker Vergrößerung weniger detritushaltige abgerundete Gliazellen als bei dem Kontrolltier. Die Mehrzahl der Astrozyten, welche die Läsionslinie umgeben, hat ein normales Aussehen (Abb. 5 u. 6). Die traumatische Zone ist von weniger Astrozytenfortsätzen durchwoben als bei den Kontrollratten (Abb. 6).

Nach 14 Tagen sieht man bei den Kontrolltieren ausgeprägte Gliaproliferation an der Läsionsstelle und in ihrer Nachbarschaft (Abb. 7). Im Umkreis der traumatischen Zone sind zahlreiche, dunkel gefärbte Klümpchen enthaltende abgerundete Gliazellen und Anzeichen kräftiger Randgliosis wahrnehmbar (Abb. 8 u. 9). Die perifokale Gliazone besteht vorwiegend aus hypertrophischen Astrozyten, die über massive Fortsätze verfügen (Abb. 9).

Beim behandelten Tier ist die Gliaproliferation bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Kontrollratten (Abb. 10). Die abgerundeten Gliazellen enthalten weniger Granula (Abb. 11), und die Randgliosis ist weniger deutlich als bei den Kontrollen (Abb. 11 u. 12).

Was die Herkunft der oben beschriebenen detritushaltigen abgerundeten Gliazellen anlangt, so scheinen diese auf Grund der Tigroidfärbung den in der Literatur oft erwähnten »körnigen« Zellen zu entsprechen (Abb. 13 u. 16).

Nach 21 Tagen ist die Läsionszone beim Kontrolltier mit hypertrophischen Astrozyten und ihren Fortsätzen durchwoben (Abb. 14 u. 15). Das mikroskopische Bild entspricht faseriger Gliosis.

Beim behandelten Tier sehen wir an der Läsionsstelle zahlreiche hypertrophische Astrozyten, unter denen einzelne degenerierte Formen auffallen (Abb. 17 u. 18). Die Fibrose ist von geringerem Ausmaß, Gliazellen mit Granula sind nirgends zu sehen. Die perifokale Gliosis zeigt eher zellulären Charakter.

Am 30. Tage finden wir an der Läsionsstelle und in ihrer Umgebung dieselben Veränderungen wie beim vorigen Kontrolltier. Beim behandelten Tier sind am Läsionsort viele hypertrophische und degenerative Formen anzutreffen. Die perifokale Gliareaktion tritt schwächer in Erscheinung.

Nach 49 Tagen sehen wir beim Kontrolltier eine von normal aussehenden Astrozyten durchwobene massive Glianarbe, die von der umgebenden Gehirnschubstanz scharf abgegrenzt ist.

Beim behandelten Tier sind im Narbenbereich, hauptsächlich an den Randteilen, viele hypertrophische Astrozyten mit abgebrochenem Fortsatz wahrnehmbar. Im ganzen genommen ist die Narbe lückenhaft, von lockerer Struktur.

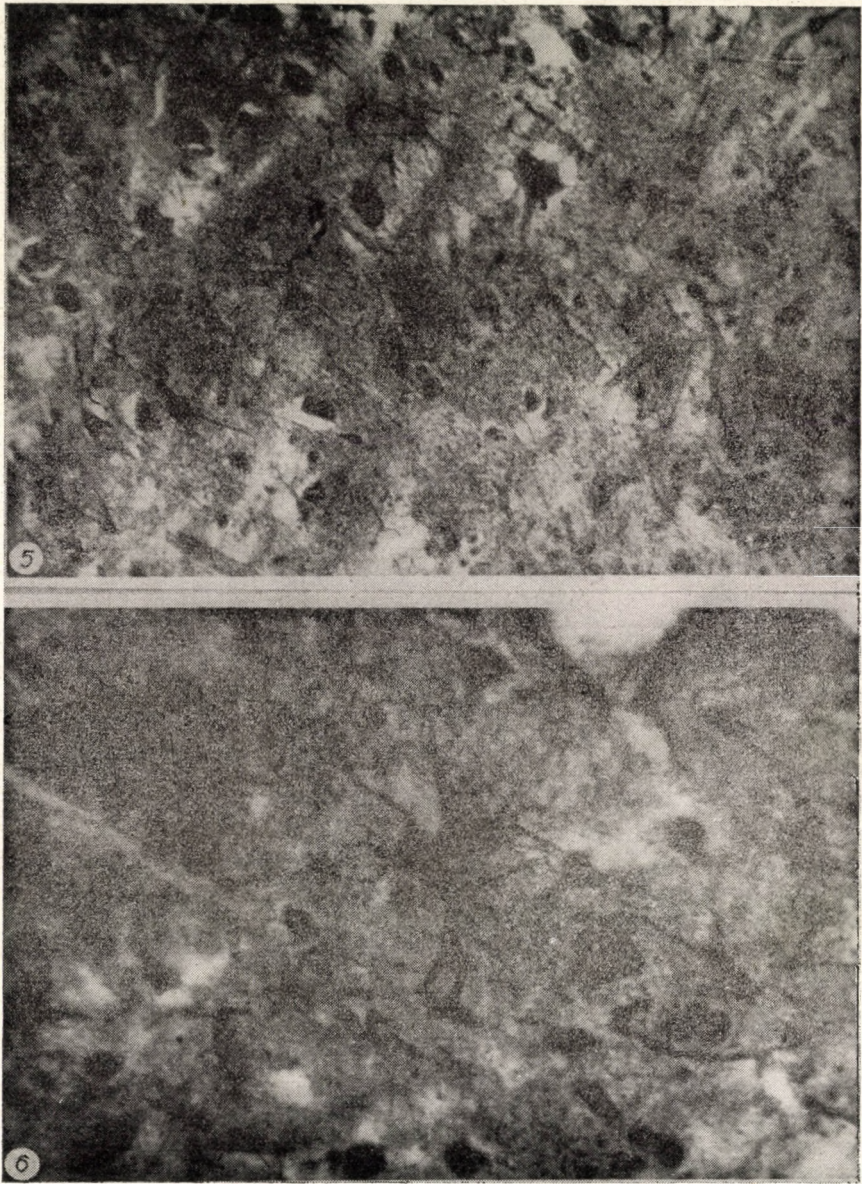


Abb. 5—6. Die Wundstelle und ihr Rand 6 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Mit Chlorpromazin behandelte Tiere. CAJALSche Goldsublimatimprägnation.
Vergrößerung: Abb. 5 Obj. 24/0,42, Abb. 6 Obj. 45/0,65

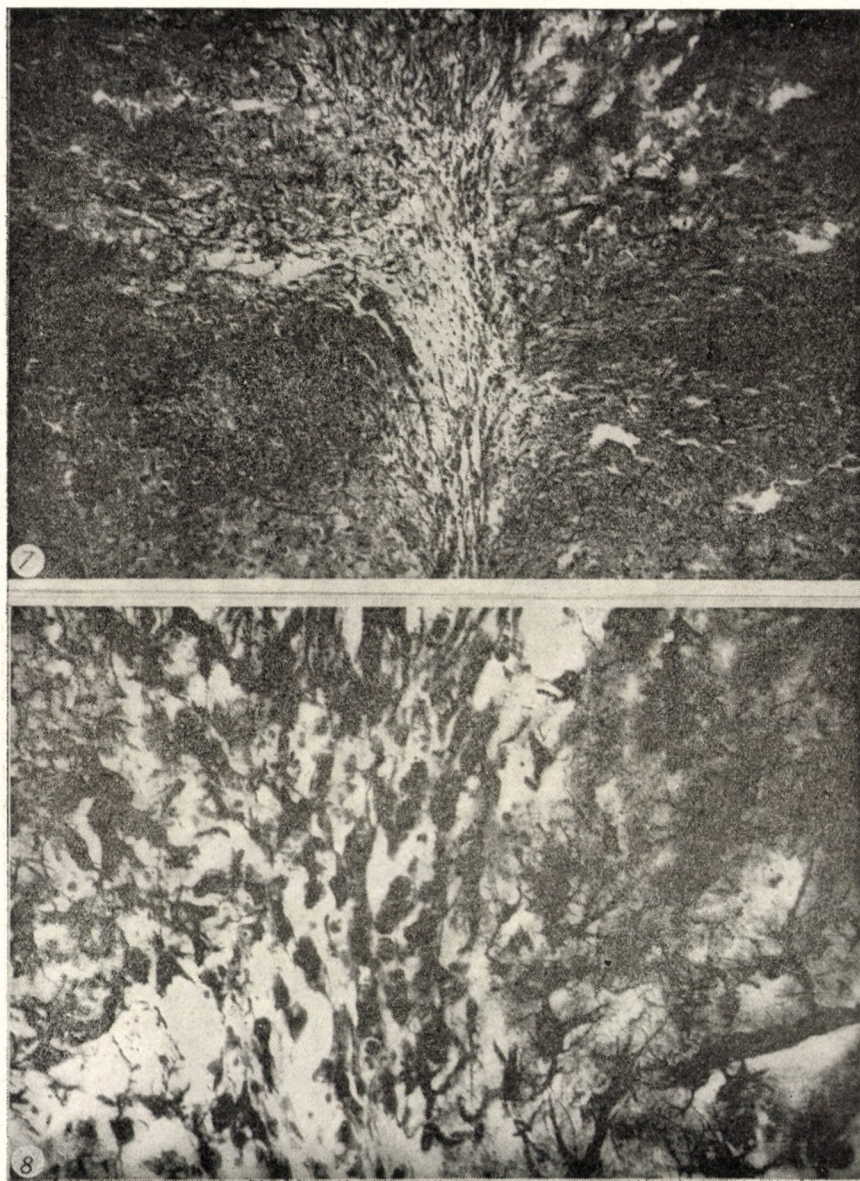


Abb. 7—8. Die Wundstelle und ihr Rand 14 Tage nach der Läsion (weiße Substanz). Kontrolltiere. CAJALSche Goldsublimatimprägnierung. Vergrößerung: Abb. 7 Obj. 6/0,16, Abb. 8 Obj. 24/0,42

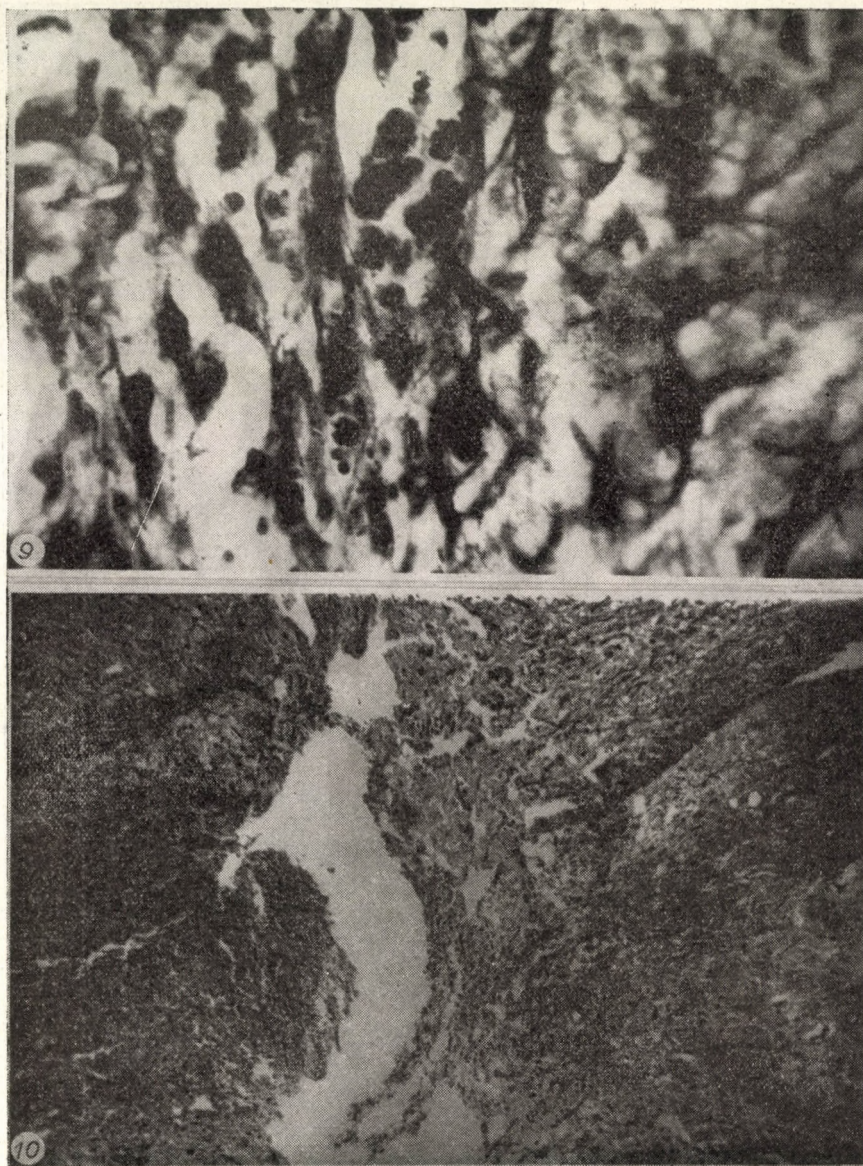


Abb. 9—10. Die Wundstelle und ihr Rand 14 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Abb. 9: Kontrolltier; Abb. 10: mit Chlorpromazin behandeltes Tier. CAJALSche Gold-
sublimatimprägnation. Vergrößerung: Abb. 9 Obj. 45/0,65, Abb. 10 Obj. 6/0,16

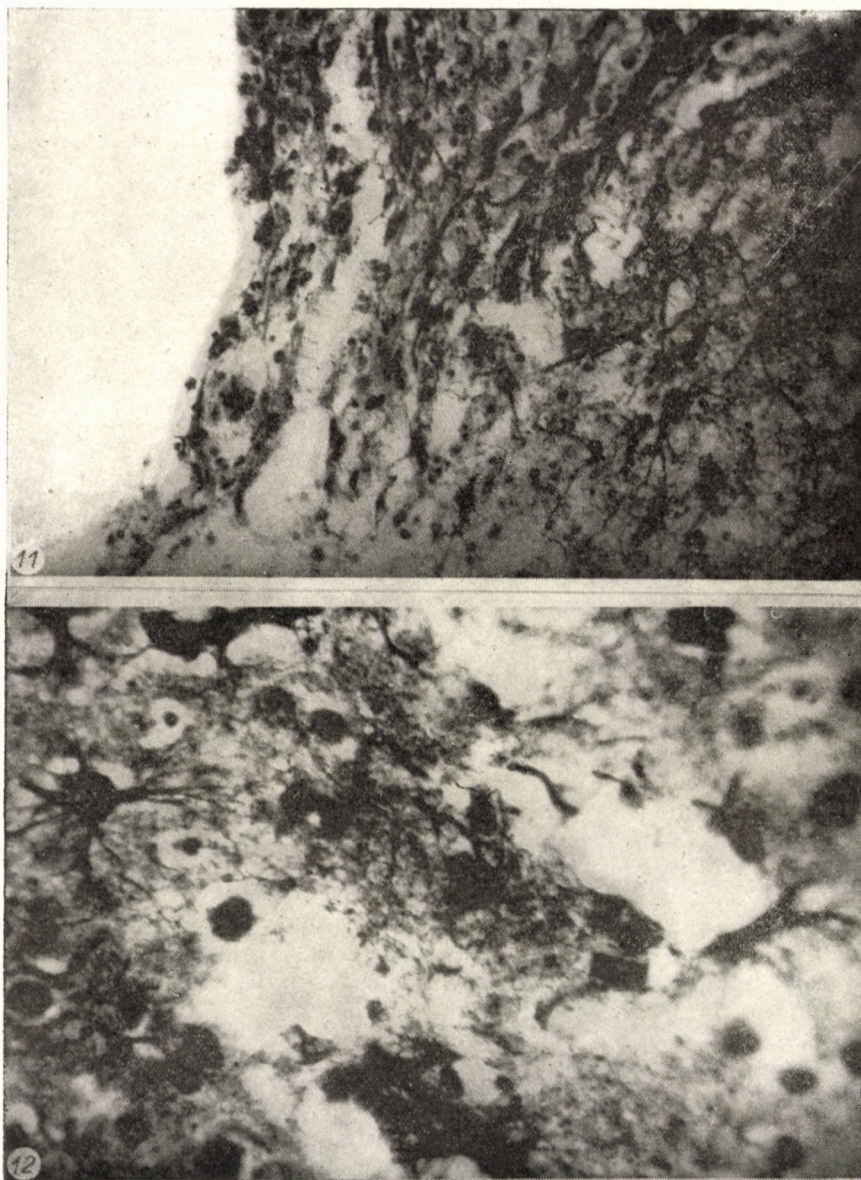


Abb. 11—12. Die Wundstelle und ihr Rand 14 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Mit Chlorpromazin behandelte Tiere. CAJALSche Goldsublimatimprägnation.
Vergrößerung: Abb. 11 Obj. 24/0,42, Abb. 12 Obj. 45/0,65

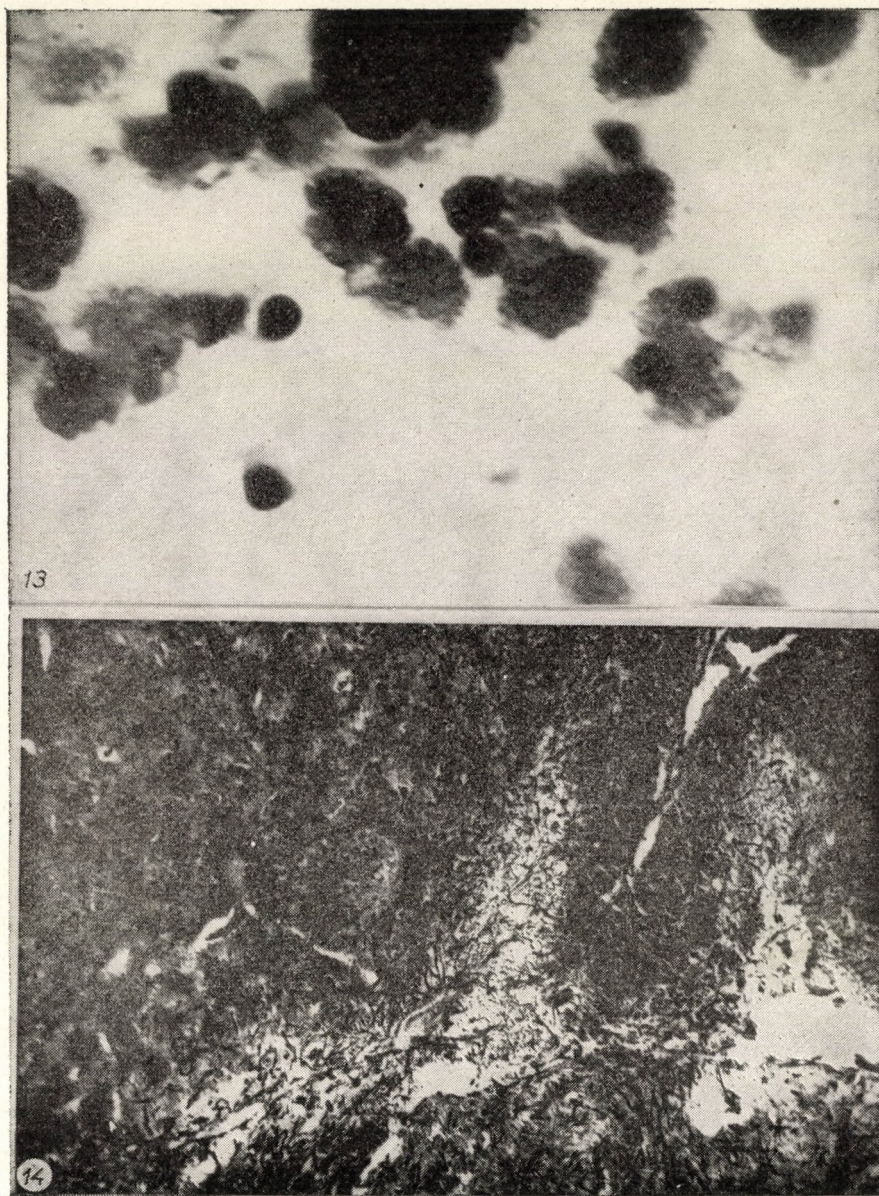


Abb. 13—14. Die Wundstelle und ihr Rand 14 Tage (Abb. 13) bzw. 21 Tage (Abb. 14) nach der Läsion (weiße Substanz). Kontrolltiere. Abb. 13: modifizierte NISSI-Färbung; Abb. 14: CAJALSche Goldsublimatimprägnation. Vergrößerung: Abb. 13 Obj. 100/1,30, Abb. 14 Obj. 6,0/16

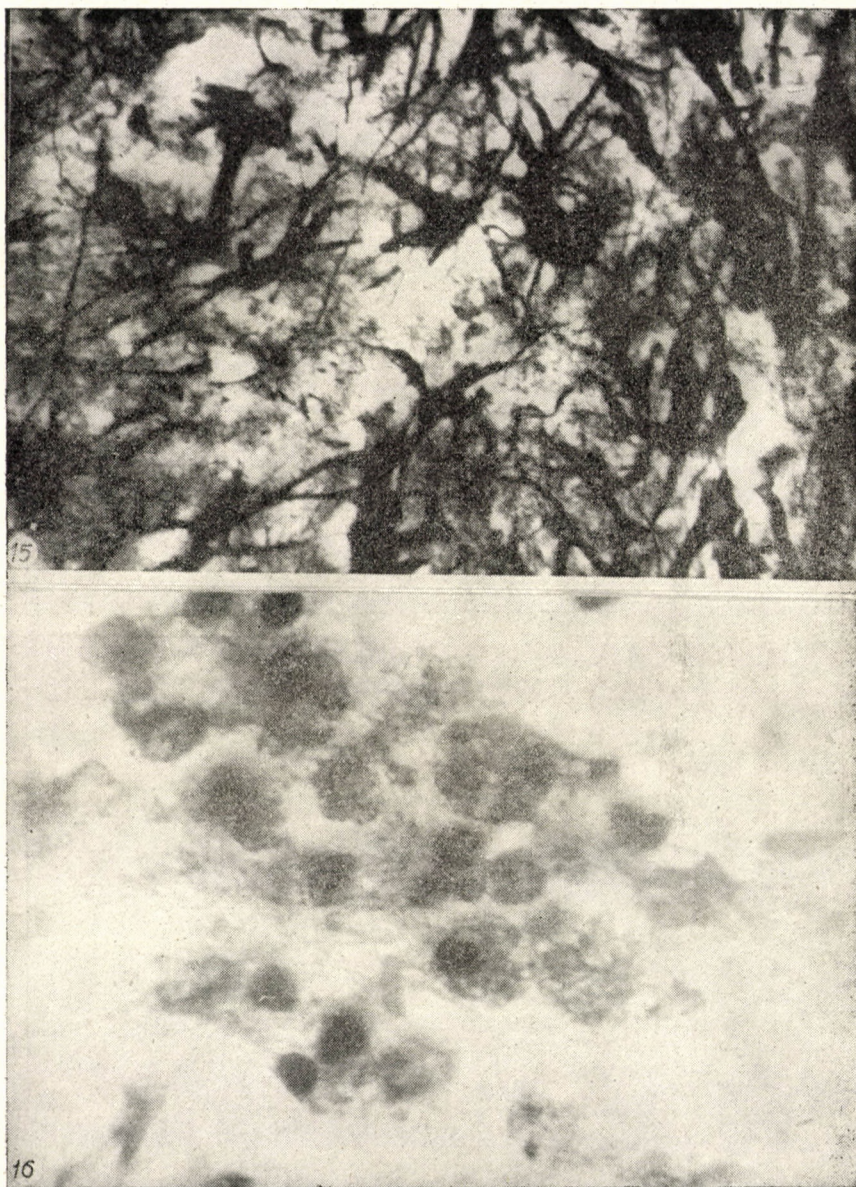


Abb. 15—16. Die Wundstelle und ihr Rand 14 Tage (Abb. 16) bzw. 21 Tage (Abb. 15) nach der Läsion (weiße Substanz). Abb. 15: Kontrolltier. CAJALSche Goldsublimatimprägnation; Abb. 16: mit Chlorpromazin behandeltes Tier, modifizierte NISSL-Färbung. Vergrößerung: Abb. 15 Obj. 45/0,65, Abb. 16 Obj. 100/1,30

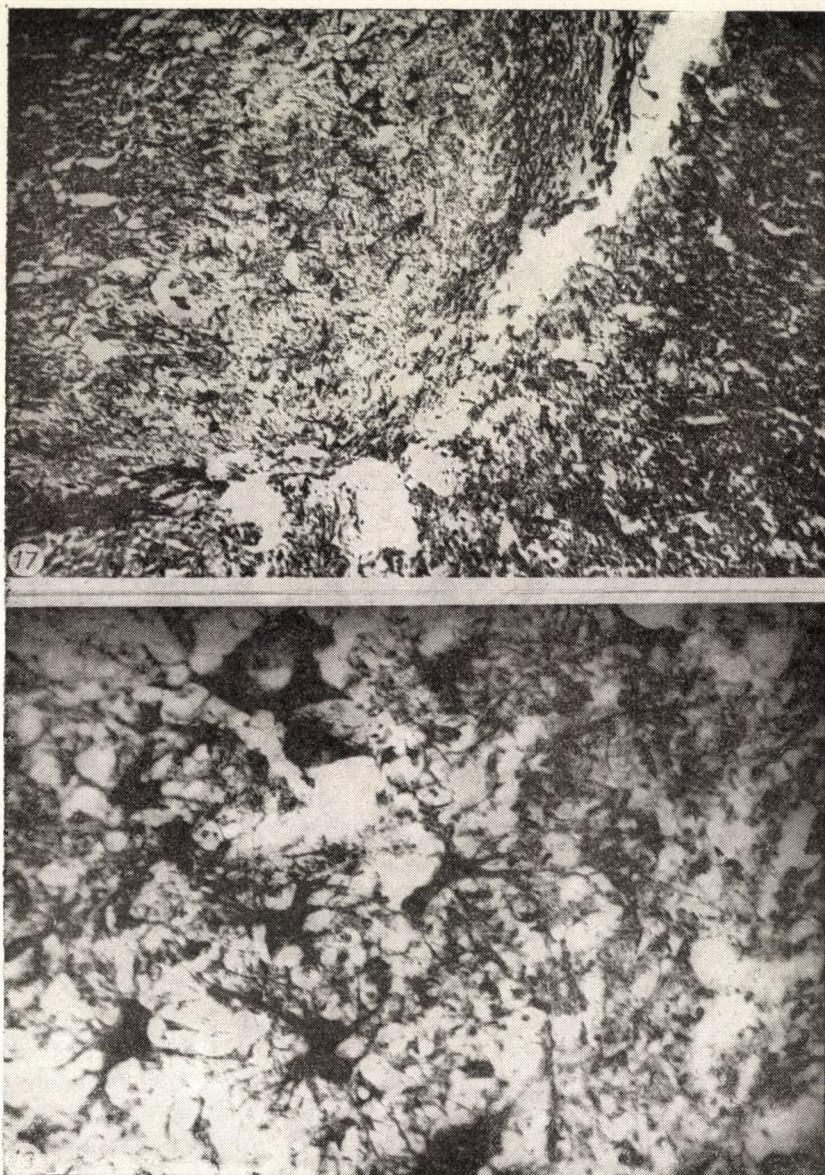


Abb. 17—18. Die Wundstelle und ihr Rand 21 Tage nach der Läsion (weiße Substanz).
Mit Chlorpromazin behandelte Tiere. CAJALSche Goldsublimatimprägnation.
Vergrößerung: Abb. 17 Obj. 6/0,16, Abb. 18 Obj. 24/0,42

Besprechung

Unsere Untersuchungen erstrebten die Klärung der Frage, ob Chlorpromazin einen Einfluß auf die am Orte der Gehirnläsionen vor sich gehende Makrogliareaktion ausübt.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß sich die Läsionsstelle und ihre unmittelbare Umgebung bei den mit Chlorpromazin behandelten Tieren in struktureller Beziehung von den Verhältnissen der im gleichen Zeitpunkt getöteten Kontrolltiere wesentlich unterscheidet.

Die Differenzen manifestieren sich bereits 48 Stunden nach der Läsion und noch auffallender bei den zu späteren Zeitpunkten getöteten Versuchstieren. Bei den Kontrolltieren ist der Wundheilungsprozeß von progressiven Gliaveränderungen (Hyperplasie, Hypertrophie, Mißbildungen, Fortsatzhyperplasie) begleitet, denen sich Anzeichen lebhafter Phagozytose von seiten einzelner Gliazellen zugesellen.

Die am Rand der traumatischen Zone sichtbaren, mit Klümpchen beladenen zahlreichen Gliazellen sowie die sich schon frühzeitig entwickelnde kräftige perifokale Gliosis stellen Zeichen der guten Reaktionsbereitschaft des Organismus dar, die nach jedem akuten Gehirntrauma als übliche reaktive Veränderungen anwesend sind. Dieser Prozeß führt zur Entwicklung einer faserigen Glianarbe, was bei unseren Kontrolltieren auch zu sehen war.

Bei den chlorpromazinbehandelten Ratten treten die progressiven Gliaveränderungen im Bereich der Gehirnläsion weniger ausgeprägt in Erscheinung, die Fortsatzhyperplasie und -hypertrophie ist gehemmt, und die in der Umgebung der Läsion wahrnehmbare geringe Astrozytenvermehrung kann mit der bei den Kontrolltieren beobachteten starken Gliareaktionen kaum verglichen werden.

Aus dem Detrituscharakter des lädierten Gebietes, den abgerundeten Gliazellen, die in geringerer Zahl anwesend sind und feiner verteilte Klümpchen enthalten, sowie aus der unvergleichlich schwächeren Fortsatzhyperplasie und -hypertrophie darf geschlossen werden, daß die am Orte der akuten Gehirnverletzungen ablaufende Makrogliareaktion von Chlorpromazin gehemmt wird. Es scheint, daß dieser Effekt mit der allgemeinen Wirkung des Chlorpromazins auf die Gewebe zusammenhängt, denn Chlorpromazin übt — wie wir bereits einleitend betonten — Einfluß auf den Wundheilungsprozeß aus. Diese Auffassung stimmt allerdings nicht mit den Feststellungen von LABORIT und HUGUENARD, ZÜRN sowie VÉGHELYI überein, die die Ansicht vertreten, daß Chlorpromazin die Wundheilung nicht beeinflußt.

Aus unseren Versuchen ergeben sich keine Schlußfolgerungen auf den Wirkungsmechanismus. Wir nehmen an, daß die Hemmung der progressiven Gliareaktion und Einverleibungstätigkeit eine Teilerscheinung der den Stoffwechsel beeinflussenden zentralen und peripheren Chlorpromazinwirkungen bildet.

Schlussfolgerungen

1. Chlorpromazin modifiziert die Makrogliareaktion nach Gehirnläsionen bei Albinoratten.

2. Der Effekt äußert sich in der Hemmung der progressiven Gliaveränderungen und der Phagozytose und bewirkt, daß sich die Gliareaktion verzögert und einen von der Reaktion der Kontrolltiere abweichenden Charakter aufweist.

3. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine Teilerscheinung der auch an mesenchymalen Geweben zur Geltung kommenden allgemeinen, den Stoffwechsel beeinflussenden zentralen und peripheren Wirkung des Chlorpromazins.

Zusammenfassung

Es wurde an Ratten untersucht, welchen Einfluß längere Verabreichung von täglich 20 mg/kg Chlorpromazin auf die Makrogliareaktion an der Stelle experimentell herbeigeführter Gehirnläsionen ausübt. Die Versuchs- und Kontrolltiere wurden 48 Stunden, 6, 14, 21, 30 und 49 Tage nach der Gehirnläsion getötet, die histologischen Schnitte nach VAN GIESON, nach der KELEMENSchen Tigroid- und CAJALSchen Goldsublimatmethode gefärbt bzw. imprägniert.

Aus den Ergebnissen darf geschlossen werden, daß die nach der Gehirnläsion auftretende Makrogliareaktion von Chlorpromazin beeinflusst wird. Die Wirkung äußert sich in einer Hemmung der progressiven Gliaveränderungen, der Phagozytose und der Fortsatzhyperplasie bzw. -hypertrophie.

LITERATUR

1. Астапенко, М. Г.: (1954) *Теп. арх.* 4, 23—32. — 2. GLEES, P.: (1955) *Neurologia Morphology and Function*. Thomas. Springfield, Illinois, U. S. A. — 3. KELEMEN, J.: (1958) Módszított festési eljárás az idegsejtek tigroid rögeinek kimutatására. *Orv. Szle. (Tirgu Mures)* 336. — 4. KISZELY, GY., BARKA, T.: (1958) Gyakorlati mikrotechnika és hisztokémia. *Medicina*, Budapest. — 5. LABORIT, H., HUGUENARD, P.: (1954) *Pratique de l'hibernothérapie en (chirurgie et en médecine*. Masson, Paris. — 6. Маркович, Н., Йонеску, Ш., Маркович, Г.: (1958)... *Вопр. Нервохир.* 2. 15—20. — 7. MARCOVICI, N.: (1959) *Cicatricea cerebrală*. Editura Academiei, Bucureşti. — 8. MESTER, T., KAPITÁNY, A., NÉBEL, L.: (1958) A hibernatio hatása kísérletes ártalmak okozta szöveti folyamatokra. II. Kísérletes májsértés regenerációja largactil hatása alatt (előzetes közlemény). *Orv. Szle. (Tirgu Mures)* 40. — 9. NÉBEL, L., KAPITÁNY, A., MESTER, T.: (1957) A hibernatio hatása kísérletes ártalmak okozta szöveti folyamatokra. I. Kísérletesen sértett bélszakasz szerkezeti módosulása largactil hatása alatt. *Orv. Szle. (Tirgu Mures)* 16. — 10. HORTEGA P. DEL RIO, PENFIELD, W.: (1927) *Cerebral Cicatrix. Reaction of Neuroglia and Microglia to Brain Wounds*. Johns Hopk. Hosp. Bull. 4, 278. — 11. VÉGHÉLYI, P.: (1960) Die künstliche Hibernation. Akademie Verlag, Budapest. — 12. ZÜRN, L.: (1953) Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 60, 1940.

МОДИФИКАЦИЯ РЕАКЦИИ МАКРОГЛИИ НА ДЕЙСТВИЕ ОБРАБОТКИ ХЛОПРОМАЗИНОМ НА МЕСТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т. МАРОШ, М. ЧИКИ и Л. ШЕРЕШ—ШТУРМ

Авторы наблюдали каким образом длительное введение хлорпромазина влияет на реакцию макроглии на месте экспериментально вызванных повреждений головного мозга. Опыты проводились на 18 белых крысах, у которых были сделаны разрезы на определенном месте поверхности головного мозга. Подопытных и контрольных животных

убивали через 48 часов, как и на 6-ой, 14-ый, 21-ый, 30-ый и 49-ый день после повреждения головного мозга. Гистологические срезы были импрегнированы или окрашены методом Ван-Гизона, окраской тигроида по Келемену и методом хлористого золота и суммы по Кахалю.

Результаты опытов указывают на то, что хлорпромазин влияет на реакцию макроглии после повреждения головного мозга. Действие проявлялось в торможении прогрессирующих изменений глии, фагоцитоза и гиперплазии или же гипертрофии гипофиза.

MODIFICATION DE LA RÉACTION DES MACROGLIES SUR L'EFFET DU TRAITEMENT A LA CHLORPROMAZINE A L'ENDROIT DES LÉSIONS CÉRÉBRALES EXPERIMENTALES

T. MAROS, M. CSIKY et L. SERES-STURM

Les auteurs ont observés de quelle manière de l'administration prolongée de la chlorpromazine influence la réaction des macroglies à l'endroit des lésions cérébrales expérimentales. Les expériences ont été pratiquées sur 18 rats blancs, sur lesquels des incisions ont été faites à un endroit déterminé de la surface cérébrale. Les animaux d'expérience, ainsi que les animaux de contrôle ont été sacrifiés 48 heures, resp. 6, 14, 21, 30 et 49 jours après la lésion cérébrale. Les coupes histologiques ont été colorées, resp. imprégnées par la coloration de van Gieson, la coloration tigröide de Kelemen et par la méthode d'imprégnation de Cajal.

Ces examens démontrent, que la chlorpromazine influence la réaction des macroglies qui suit la lésion expérimentelle du cerveau. Son effet se manifeste par des changements progressifs des glias, dans la phagocytose et dans l'inhibition de l'hyperplasie, resp. de l'hypertrophie des processus.

Prof. Tibor MAROS

Dr. Miklós CSIKY

Dr. Lajos SERES-STURM

} Tîrgu-Mureş, Str. Univerzităţii 38. România