

ZBIGNIEW M. RAP

MORFOLOGICZNA OCENA FUNKCJI
PODWZGÓRZOWO - PRZYSADKOWEGO
UKŁADU NEUROSEKRECYJNEGO
W NADCIŚNIENIU
WEWNĄTRZCZASZKOWYM

WARSZAWA 1978



5311
25
H3222

ZBIGNIEW M. R A P

MORFOLOGICZNA OCENA FUNKCJI
PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWEGO UKŁADU NEUROSEKRECYJNEGO
W NADCIŚNIENIU WĘWNAŁTRZCZASZKOWYM

Zespół Neuropatologii
Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej P A N
Kierownik Zespołu: Prof. dr med. M.J. Mossakowski

W a r s z a w a 1978

<http://rcin.org.pl>

S P I S T R E Ś C I

	Strona
W S T Ę P	1
WPROWADZENIE	1
STRUKTURA I FUNKCJA PODWZGÓRZOWO- PRZYSADKOWEGO UKŁADU NEUROSEKRECYJNEGO	5
Struktura przykomorowo-nadwzrokowo- przysadkowego układu neurosekrecyjnego	5
Wybrane dane dotyczące funkcji przyko- morowo-nadwzrokowego układu neurose- krecyjnego	14
Morfologiczna charakterystyka zmian zwyrodnieniowych i regeneracyjnych /od- nowy strukturalnej/ w podwzgórzowo- przysadkowym układzie neurosekrecyjnym	16
NADCIŚNIENIE WEWNĄTRZCZASZKOWE	20
Modele doświadczalne nadciśnienia wewnątrzczaszkowego	22
Zmiany strukturalne w podwzgórzowo- przysadkowym układzie neurosekrecyjnym w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym	23
Zaburzenia czynności PPUN w nadciśnie- niu wewnątrzczaszkowym	25
C E L P R A C Y	28

M A T E R I A Ł	30
MATERIAŁ LUDZKI	30
MATERIAŁ DOŚWIADCZALNY	31
M E T O D Y	34
W Y N I K I	37
MATERIAŁ LUDZKI	37
MATERIAŁ DOŚWIADCZALNY	44
D Y S K U S J A	62
W N I O S K I	90
P I Ś M I E N N I C T W O	92
R Y C I N Y - T O M I I	

W S T Ę P

WPROWADZENIE

Odkrycie zjawiska neurosekrecji przez Scharrera /1928/, a następnie wykazanie przez Bargmanna /1949/ występowania materiału neurosekrecyjnego w jądrach nadwzrokowych podwzgórza oraz jego transportu do nerwowego płata przysadki zapoczątkowało dynamiczny rozwój morfologicznych badań podwzgorzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego.

Istota neurosekrecji polega na integracji funkcji dwóch układów: nerwowego i wewnątrz-wydzielniczego i jest jedną z najbardziej złożonych funkcji komórki żywej /Bargmann, Scharrer 1951/. Zjawisko neurosekrecji występuje już u bezkręgowców, ale formę bardziej zróżnicowaną osiąga u kręgowców i ssaków /Turner, Bagnara 1976/. Neurony neurosekrecyjne posiadają wszystkie cechy strukturalne i funkcjonalne komórki nerwowej a równocześnie mają zdolność syntetyzowania i wydzielania neurohormonów. Dotychczas najlepiej poznany jest przykomorowo-nadwzrokowo-przysadkowy układ neurosekrecyjny.

Neurohormony syntetyzowane w neuronach podwzgórza transportowane są wzdłuż aksonów do wyniosłości środkowej guza popielatego i tylnego płata przysadki, gdzie są magazynowane, a następnie wydzielane do krwi. Neurohormony różnią się od neuromediatorów, również syntetyzowanych w neuronach, sposobem oddziaływania na komórki receptorowe /Scharrer 1969/. Neuromediatory oddziałują poprzez zakończenia synaptyczne na bliżej lub dalej położone komórki nerwowe i ich wypustki lub na elementy komórkowe innych tkanek, bezpośrednio styka-

jących się z synapsą. Neurohormony natomiast transportowane przez krew oddziałują na receptory metaboliczne znajdujące się w odległych nieraz narządach. Wytwarzana w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym /PPUN/ wazopresyna oddziałuje na receptory znajdujące się w ścianach dalszych części kanalików nerkowych ~~zwiększając~~ resorpcję wody. Niektóre elementy układu rozrodczego pozostają pod kontrolującym wpływem oksytocyny, drugiego obok wazopresyny neurohormonu.

Wspomniane różnice w sposobie oddziaływania neurohormonów i neuromediatorów związane są zarówno z fizjologicznymi i chemicznymi właściwościami tych substancji, jak z odrębnościami morfologicznymi w budowie zakończeń nerwowych i ziaren wydzielniczych. Zakończenia włókien neurosekrecyjnych nie mają typowej błony synaptycznej. Stykają się one przeważnie bezpośrednio ze ścianami naczyń krwionośnych, podczas gdy zakończenia synaptyczne kontaktują się z innymi neuronami lub ich wypustkami poprzez wyspecjalizowane błony pre- i postsynaptyczne.

Dalsze badanie funkcji podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego potwierdziły hipotezę Greena i Harrisa /1947/ o neurohormonalnej regulacji gruczołowej części przysadki. Stosując metody biochemiczne wykazano w wyniosłości środkowej obecność hormonów hipofizotropowych, pobudzających lub hamujących wydzielanie poszczególnych hormonów przedniego płata przysadki /releasing and inhibiting factors/, transportowanych drogą naczyń krwionośnych układu wrotnego do gruczołowej części przysadki. Dotychczas nie udało się dokładnie określić miejsca syntezy tych neurohormonów, ani też zidentyfikować ich ze znajdowanymi w wyniosłości środkowej ziarnistościami neurosekrecyjnymi /Kobayashi, Matsui 1969, Ishii 1972/.

W ostatnim 25-leciu głównym kierunkiem badań nad neurosekrecją jest dążenie do ścisłego powiązania funkcji układu neurosekrecyjnego z jego strukturą. W tym celu przeprowadza się badania na różnych modelach doświadczalnych prowadzących do nadczynności lub niedoczynności układu neurosekrecyjnego. Stanowiące ich następstwo zmiany strukturalne pozwalają na dokładniejszą ocenę zjawiska neurosekrecji. Do Najczęściej stosowanych modeli należy pozbawianie zwierzęcia wody /model odwodnienia/, zmniejszanie objętości krwi /hipowolemia/ przez przecięcie szlaków podwzgórzowo-przysadkowych. Zastosowanie tego typu modeli doświadczalnych pozwoliło również na określenie licznych zjawisk związanych z procesami zwyrodnienia i odnowy poszczególnych elementów strukturalnych układu neurosekrecyjnego /Dellmann 1973, Polenov i wsp. 1975/.

Do przerwania ciągłości szlaków podwzgórzowo-przysadkowych układu neurosekrecyjnego dochodzić może również w procesach chorobowych mózgu u ludzi. Struktura anatomiczna lejka łączącego podwzgórze z przysadką, szczególne położenie układu podwzgórzowo-przysadkowego w środkowej jamie czaszki oraz właściwości jego unaczynienia sprawiają, że jest on często narażony na uszkodzenia w przebiegu różnorodnych chorób ośrodkowego układu nerwowego, przebiegających z obrzękiem mózgu i zmianami stosunków śródczaszkowych /Rap, Zaremba 197 /. Wyrazem zaburzeń funkcji podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w tych stanach jest zwiększone wydzielanie wazopresyny, któremu towarzyszą zmiany ciśnienia osmotycznego krwi i stężenia zawartych w niej elektrolitów /Schwartz i wsp. 1957/.

W przypadku znacznego uszkodzenia PPUN dochodzi do niedoboru wazopresyny, prowadzącego do moczówki prostej /Laszlo, Kovacs

1968, Kyuma i wsp. 1977/. Pomimo przekonywujących danych o zaburzeniu funkcji i uszkodzeniu struktur podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w przebiegu różnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, ilość prac poświęconych szczególnej ocenie zmian strukturalnych w tym układzie jest wyjątkowo skąpa. Ograniczają się one na ogół do oceny gromadzenia i rozmieszczenia Gomori-dodatniego materiału neurosekrecyjnego przeważnie w jednej, rzadziej w wielu jego strukturach /Palay 1953, Muller, Mortillaro 1957, Fiedorova 1966, Oksche, Rabl 1964, Sloper 1966/. Niewielką stosunkowo ilość publikacji na ten temat tłumaczyć należy zapewne trudnościami interpretacyjnymi stwierdzanych zmian, na powstawanie których nakładają się miejscowe i ogólne czynniki patologiczne występujące w przebiegu choroby, także ograniczoną możliwością stosowania badań histochemicznych i mikroskopowo-elektronowych na materiale autopsyjnym.

. Główną przyczyną występowania zmian morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym w przypadku nadciśnienia wewnątrzczaszkowego są zaburzenia hemodynamiczne i zaburzenia w krążeniu i wchłanianiu płynu mózgowo-rdzeniowego. Natężenie i czas trwania tych zaburzeń warunkują stopień niedokrwienia i niedotlenienia układu podwzgórzowo-przysadkowego. Występujące w nim nieprawidłowości mają charakter zmian naczyniopochodnych /Rap 1967, Rap, Ludkovskaja 1971/.

Badania doświadczalne uzupełniają dotychczasowe informacje dotyczące funkcjonalno-strukturalnych zmian w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym w patologii mózgu. Dały one możliwość wprowadzenia, obok stosowanych w materiale ludzkim badań histologicznych, także badań histochemicznych i

mikroskopowo-elektronowych, a uzyskane wyniki były porównywalne z otrzymanymi w klasycznych modelach doświadczalnych używanych w badaniach zjawiska neurosekrecji. Najwcześniejsze badania doświadczalne miały na celu ocenę występowania zmian morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym oraz określenie ich charakteru w krwotokach mózgowych /Rap 1966/. Dalsze prace dotyczyły zmian w gromadzeniu i rozmieszczeniu materiału neurosekrecyjnego w PPUN, oraz nieprawidłowości ultrastrukturalnych w nerwowej części przysadki mózgowej w nadciśnieniowym ucisku mózgu i krwotoku podpajęczynówkowym /Rap, Staszewska-Barczak 1975, Rap i wsp. 1975, Rap, Chwalbińska-Moneta 1978/.

STRUKTURA I FUNKCJA PODWZGORZOWO-PRZYSADKOWEGO UKŁADU NEUROSEKRECYJNEGO

Struktura przykomorowo-nadwzrostkowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego

Funkcjonalne zróżnicowanie nerwowej części przysadki spowodowało, że poszczególni badacze korzystają coraz częściej z terminologii określającej czynność danej struktury niż z jej nazwy anatomicznej. W skład podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego wchodzi te struktury, które syntetyzują, transportują i gromadzą materiał neurosekrecyjny Gomeri-dodatni. Układ ten często jest nazywany układem peptogerycznym lub oksytocynowazopresyjnym. W jego skład wchodzi ośrodki neurosekrecyjne, szlaki neurosekrecyjne i narząd wydzielniczy zwany neurohemalnym. Ośrodki neurosekrecyjne, w których syntetyzowane są neurohormony oksytocyna i wazopresyna znajdują się

w podwzgórzu i utworzone są ze skupisk dużych neuronów, zgrupowanych w parzystych jądrach przykomorowych i nadwzrokowych /Bleier i wsp. 1966, Morton 1968/. Włókna osiowe komórek nerwowych tworzą szlaki przykomorowo-nadwzrokowe biegnące przez wyniosłość środkową i lejek do tylnego płata przysadki. Na swoim przebiegu niewielka część włókien kończy się wokół naczyń pierwotnego splotu układu wrotnego wyniosłości środkowej, a niektóre z nich osiągają warstwę podwyściółkową zachyłka lejkowego podwzgórza. Zdecydowana jednak większość włókien osiowych neurocytów jąder wielkokomórkowych podwzgórza kończy się w narządzie neurohemalnym jakim jest tylny płat przysadki.

Morfologicznym wykładnikiem funkcji układu neurosekrecyjnego jest obecność materiału Gomori-dodatniego w cytoplazmie neurocytów jąder przykomorowych i nadwzrokowych oraz w ich włóknach osiowych i zakończeniach. Materiał neurosekrecyjny syntetyzowany jest w aparacie Golgiego neurocytów wielkokomórkowych jąder podwzgórza. Stopień aktywności neurosekrecyjnej neuronów jąder nadwzrokowych /NSO/ i przykomorowych /NPV/ podwzgórza przyjęto określać na podstawie cech morfologicznych takich jak kształt komórki, wielkość jądra i jąderka, ich położenie oraz zawartość materiału neurosekrecyjnego Gomori-dodatniego. Polenow i Fiedorova /1966/ w oparciu o powyższe kryteria wyodrębiają cztery typy komórek neurosekrecyjnych, różniące się stopniem ich aktywności. Typ I komórek, o wysokiej aktywności neurosekrecyjnej charakteryzuje się okrągłym lub owalnym kształtem komórki, dużym, jasnym, okrągłym jądrem z niewielką ilością rozproszoną w nim chromatyną. W cytoplazmie komórek, ich wypustkach osiowych, a także w zakończeniach neurosekrecyjnych w nerwowym płacie przysadki występują nieznaczne ilości drobno-

ziarnistego materiału neurosekrecyjnego. W cytoplazmie komórek nerwowych tego typu występują często wodniczki. Komórki II typu, o obniżonej aktywności neurosekrecyjnej są mniejsze niż komórki typu I. Część perikarialna komórki ma nieregularny kształt, jądra są małe, ciemne, również nieregularne. Gromadzą one w cytoplazmie, w wypustkach i zakończeniach znaczne ilości ziarnistości Gomori-dodatnich. Typ III komórek określa się neurony o niskiej aktywności neurosekrecyjnej. Stanowią one formę pośrednią pomiędzy I a II typem. Mają jasną cytoplazmę, z niewielką ilością ziaren neurosekrecyjnych zgromadzonych wokół małego, okrągłego, mimośrodkowo położonego jądra. Czasami spotyka się w ich cytoplazmie drobne, jasne wodniczki. W wypustkach i zakończeniach komórek gromadzą się niewielkie ilości materiału neurosekrecyjnego. Komórki neurosekrecyjne IV typu, najrzadziej występującego w warunkach prawidłowych, mają wydłużony kształt, ciemną zbitą cytoplazmę, oraz również ciemne, obkurczone jądro. Wybarwiają się one podobnie jak tzw. "ciemne neurony" spotykane w innych okolicach ośrodkowego układu nerwowego, zarówno w rutynowych barwieniach histologicznych jak i w barwieniu hematoksyliną chromową i fuksyną aldehydową. Komórki te uważa się za formy zwyrodnieniowe.

Gomori-dodatni materiał neurosekrecyjny występuje zarówno w cytoplazmie neuronów NSO i NPV jak i na przebiegu szlaków podwzgórzowo-przysadkowych i nerwowym płacie przysadki w postaci drobnych lub średniej wielkości ziaren. W wypustkach neurosekrecyjnych i ich zakończeniach spotyka się również zbite konglomeraty materiału neurosekrecyjnego noszące nazwę kul Herringa. W zależności od stopnia pobudzenia PPUN obserwuje się różnice w gromadzeniu i rozmieszczeniu materiału Gomori-dodatniego.

W prawidłowych warunkach odzwierciedlających stan umiarkowanej aktywności układu neurosekrecyjnego stwierdza się niewielkie ilości materiału Gomori-dodatniego, równomiernie rozmieszczonego na poszczególnych jego poziomach. Stan wysokiej aktywności neurosekrecyjnej PPUN /hiperfunkcji/ charakteryzuje się brakiem lub bardzo małym gromadzeniem materiału Gomori-dodatniego, podczas gdy w warunkach obniżonej jego aktywności /hipofunkcji/ dochodzi do zwiększonego gromadzenia materiału neurosekrecyjnego /Polenov 1968/.

Histologiczne metody wykrywania materiału neurosekrecyjnego nie są metodami wybiórczymi. Zaadaptowana przez Bargmanna /1949/ i innych autorów metoda Gomoriego wybarwiająca neurosekret, jak i różne jej modyfikacje pozostają nadal metodami z wyboru do jego wykrywania /Adams, Sloper 1956, Gabe 1959, Dawson 1963, Hadler i wsp. 1968, Bock, Schluter 1971/. Mechanizm barwień polega na powinowactwie hematoksyliny chromowej lub fuksyny aldehydowej do struktur zawierających grupy aldehydowe lub sulfhydrylowe występujące w stanie związanym lub ulegające uwolnieniu w czasie utleniania roztworem nadmanganianu potasu. Z innych metod pomocnych w wykrywaniu materiału neurosekrecyjnego należy wymienić metody histochemicznego ujawniania obecności dwusiarczków /Barnett 1954, Sterba 1964/. Budowa chemiczna materiału neurosekrecyjnego, jak wykazano badaniami histochemicznymi, nie jest jednolita. Panuje zgodny na ogół pogląd, że materiał neurosekrecyjny Gomori-dodatni składa się z komponentu białkowego, lipidowego i węglowodanowego /Schiebler 1952 a, b, Bachrach 1953, Polenov 1968/. Biochemiczne badania neurosekretu potwierdziły istnienie w jego strukturze białka prostego - neurofizyny zwanego białkiem Aschera, które tworzy nietrwa-

że połączenie z oktapeptydami: wazopresyną i oksytocyną. Kompleks ten określany jako białko van Dyke'a związany z jednej strony z fosfolipidami, które tworzą błonę elementarną ziaren neurosekrecyjnych, z drugiej zaś z polisacharydami /van Dyke 1950, du Vigneaud i wsp. 1954, 1957, Ascher i wsp. 1956, Weinstein i wsp. 1961, Heller, Lederis 1962/. Ostatnio podjęte są próby ujawniania neurofizyny metodami immunohistochemicznymi i radioimmunologicznymi /Silverman, Zimmermann 1975, Wolf 1977/. Wykryty w układzie neurosekrecyjnym materiał Gomori-ujemny wykazujący powinowactwo do barwników kwaśnych miałby być nośnikiem hormonów hipofizotropowych /Barry 1958, Pawlikowski 1968, i inni/. Dotychczas jednak badania biochemiczne nie potwierdziły tej hipotezy.

Bardziej szczegółowych danych dotyczących struktury i funkcji podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego dostarczyły badania mikroskopowo-elektronowe. Potwierdziły one, że materiał neurosekrecyjny syntetyzowany jest w aparacie Golgiego neuronów jąder przykomorowych i nadwzrokowych /Bern 1966/. Występuje on w postaci okrągłych lub owalnych ziarnistości wypełnionych osmofilną treścią, o średnicy 120 - 200 nm. Ziarnistości neurosekrecyjne są transportowane wypustkami osiowymi komórek nerwowych do wyniosłości środkowej i tylnego płata przysadki. Ziarnistości te są elementarnymi "magazynami" neurohormonów wazopresyny i oksytocyny, co znalazło potwierdzenie na izolowanych ziarnistościach neurosekrecyjnych /Lederis, Heller 1963, Weinstein^{i wsp. 1961}, Labella 1968, Ishii 1972/. Podejmowane próby morfologiczne różnicowania ziarnistości zawierających wazopresynę i oksytocynę nie przyniosły jednoznacznych wyników. Olivecrona /1957/ uważał, że neurocyty jąder

przykomorowych odpowiedzialne są za produkcję oksytocyny, a neurocyty jąder nadwzrokowych na syntezę wazopresyny. Badania mikroskopowo-elektronowe i immunohistochemiczne nie potwierdziły tych danych. Obecność we włóknach neurosekrecyjnych i ich zakończeniach ziaren wypełnionych ciemną osmofilną treścią i jasnym niewysycającym się osmem, posłużyło za podstawę do wysunięcia hipotezy, że ziarnistości ciemne są nosicielami wazopresyny, a jasne oksytocyny /Green, Maxwell 1959, LaBella i wsp. 1962/. Inni autorzy rozróżniają ziarnistości neurosekrecyjne w zależności od stwierdzenia w nich wtrętów glikoproteidowych /Tasso i wsp. 1977/. Czasami ziarnistości neurosekrecyjne zawierają regularnie ułożone belecзки, które nadają im wygląd struktur krystalicznych. Jest to jedna z rzadziej występujących form gromadzenia neurohormonów w zakończeniach neurosekrecyjnych tylnego płata przysadki /Bargmann, Van Goudecker 1969, Hope, Pickup 1974/. Zakończenia i poszerzenia włókien neurosekrecyjnych przylegają zwykle do błony podstawnej naczyń krwionośnych lub pozostają w kontakcie z pituicytami. Są one wypełnione szczelnie ziarnistościami neurosekrecyjnymi, mitochondriami i mikrotubulami. Odrębną formą poszerzeń i uwypukleń włókien neurosekrecyjnych są kule Herringa. Zawierają one obok dużej ilości ziaren neurosekrecyjnych i neurotubul liczne lizosomy występujące w postaci ciał wieloblaszkowych i wielopęcherzykowych. Obok typowych ziaren elementarnych w zakończeniach neurosekrecyjnych występują jasne pęcherzyki o rozmiarach 40 - 50 nm przypominające budową pęcherzyki synaptyczne /Palay 1956/. Ich obecność w zakończeniach neurosekrecyjnych stwarza trudności interpretacyjne.

Gerschenfeld i wsp. /1960/ i de Robertis /1963/ uważają, że są one typowymi pęcherzykami synaptycznymi zawierającymi acetylocholinę, której obecność w tylnym płacie przysadki potwierdzono metodami biochemicznymi. Badania mikroskopowo-elektronowe przy zastosowaniu metody jodowo-cynkowo-osmowej wykazują, że pęcherzyki te zawierają ciemno impregnującą się treść, podobnie jak typowe pęcherzyki acetylocholinoergiczne /Holmes, Knowles 1960, Lederis, Livingston 1967, Christ, Bak 1970, Ruffener, Dreifuss 1970/. Inni badacze wiążą obecność wyżej wymienionych pęcherzyków w zakończeniach neurosekrecyjnych z degradacją typowych ziarnistości neurosekrecyjnych i ze zjawiskiem egzocytozy błony otaczającej włókno aksonu /Nagasawa i wsp. 1970, Douglas i wsp. 1971, 1972/.

Badania mikroskopowo-elektronowe dostarczyły również danych dotyczących uwalniania neurohormonów z zakończeń neurosekrecyjnych. Polega ono na wypuklaniu się, a następnie przerwaniu /egzocytozie/ błony otaczającej zakończenie neurosekrecyjne i uwalnianiu przez nie zawartości ziaren elementarnych lub na dyfuzyjnym przechodzeniu neurohormonów przez błony, co wyraża się ciemnym, osmofilnym zagęszczeniem w miejscu, w którym dochodzi do ich uwolnienia. Uwalnianiu neurohormonów z zakończeń neurosekrecyjnych towarzyszy zmniejszenie ilości ziaren elementarnych i zwiększenie ilości jasnych pęcherzyków o wymiarach 40 - 50 nm. Uwalnianie wazopresyny i oksytocyny zachodzi z równoczesnym uwalnianiem białka nośnikowego - neurofizyny. Wydaje się przy tym, że są to procesy ściśle ze sobą związane /Cheng i wsp. 1970, Lederis 1970, Nostrom 1971, Nostrom, Sjöstrand 1972, Santolaya i wsp. 1972/. W wyniosłości środkowej, lejku i tylnym płacie przysadki, oprócz typowych

dla układu neurosekrecyjnego, występują zakończenia adrenergiczne. Pozostają one w kontakcie z perikarionami komórek neurosekrecyjnych jąder wielkokomórkowych podwzgórza i tworzą kontakty między aksonami i zakończeniami neurosekrecyjnymi. Zakończenia adrenergiczne są mniejsze, a wypełniające je pęcherzyki mają wymiary od 80 - 100 nm i są silniej osmofilne /Lederis 1966/.

Obok zakończeń adrenergicznych w tylnym płacie przysadki stwierdzono typowe zakończenia acetylocholinoergiczne z jasnymi pęcherzykami o rozmiarach 50 nm /Lederis 1967/. Badaniami histochemiczno-fluorescencyjnymi, w wyniosłości środkowej oraz w tylnym płacie przysadki, wykryto noradrenalinę, dopaminę, serotoninę i acetylocholinę. Obecność tych monoamin podobnie jak histaminy, substancji P i innych wiąże się z regulacją syntezy i wydzielania neurohormonów /Dahlström, Fuxe 1966, Björklund 1968, 1970, Rodriguez 1971, Hökfelt, Fuxe 1972/. Pituicyty. Komórki glejowe występujące w nerwowej części przysadki spełniają podobną rolę jak komórki glejowe w pozostałych częściach ośrodkowego układu nerwowego. Są one bardziej od nich zróżnicowane. Wyróżnia się cztery typy pituicytów: reticulo-, fibro-, mikro- i adenopituicyty /Bloom, Fawcett 1967/. Do niedawna panowało przekonanie, że pituicyty wydzielają neurohormony. Dowodem ich neurosekrecyjnej funkcji miała być obecność w ich cytoplazmie materiału neurosekrecyjnego. Badania mikroskopowo-elektronowe wyjaśniły występowanie ziaren neurosekrecyjnych w pituicytach. Okazało się bowiem, że włókna neurosekrecyjne stykając się bezpośrednio z pituicytami mogą być przez nie fagocytowane, czego nie można było stwierdzić w badaniach w mikroskopie świetlnym /Bar/er, Le-

deris 1966, Krslovic, Brückner 1969/.

Ścisły związek pituicytów z włóknami neurosekrecyjnymi zmienił dotychczasowy pogląd na ich rolę w układzie neurosekrecyjnym. Obecnie przyjmuje się, że spełniają one nie tylko funkcję fagocytów w usuwaniu zwyrodniałych włókien neurosekrecyjnych lecz przypuszczalnie uczestniczą również w uwalnianiu neurohormonów /Knowles, Vollrath 1967, Sachs 1970/. Innym typem komórek glejowych występujących w PPUN są tana-cyty - komórki ependymy, wyściełające zachełek lejkowy III komory mózgu. Ich części perikarialne pozostają w kontakcie z płynem mózgowo-rdzeniowym znajdującym się w zachełku lejkowym, a ich wypustki kontaktują się zarówno z włóknami neurosekrecyjnymi przebiegającymi przez wyniosłość środkową i z naczyniami krwionośnymi układu wrotnego przysadki. Badania mikroskopowo-elektronowe jak i autoradiograficzne wskazują między innymi na sekrecyjną funkcję tych komórek /Knowles 1974, Vigh-Teichmann, Vigh 1974/. Innym elementem komórkowym nerwowej części przysadki są komórki tuczne występujące w bezpośrednim sąsiedztwie naczyń krwionośnych. Uważa się, że syntezowana przez nie histamina, a szczególnie serotonina, mogą uczestniczyć w uwalnianiu neurohormonów w tylnym płacie przysadki /Scharrer 1965/.

Unaczynienie Zarówno jądra wielkokomórkowe podwzgórza /ośrodek PPUN. ki neurosekrecyjne/ jak i lejek przysadki /szlaki neurosekrecyjne/ i tylny płatek przysadki /narząd neurochemalny/ zaopatrywane są w krew z różnych źródeł. Odchodzące dośrodkowo od koła tętniczego Willisa drobne tętniczki unaczyniają parzyste jądra przykomorowe i nadwzrokowe. Tworzą one w obrębie tych jąder bogatą sieć naczyń, nieróżniących

się budową od naczyń występujących w innych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Są one na ogół otoczone okołonacyniową błoną glejową, choć nierzadko obserwuje się również bezpośredni kontakt komórek nerwowych z naczyniami krwionośnymi.

Wyniosłość środkowa i pień lejka przysadki unaczynione są przez układ wrotny przysadki. Parzyste tętnice przysadkowe górne odchodzące od tętnicy szyjnej wewnętrznej w obrębie zatok jamistych obejmują z obu stron wyniosłość środkową guza popielatego /Mc Connel 1953/. Naczynia te wnikają do wyniosłości środkowej i dzieląc się tworzą pierwotny splot naczyniowy dający początek układowi wrotnemu przysadki. Od niego biorą początek cienkościenne naczynia żyłne układu wrotnego, które biegną wzdłuż lejka przysadki, wnikając do płata gruczołowego przysadki łączą się z licznymi naczyniami zatokowymi. Stanowią one drogę transportu neurohormonów hipofizotropowych. Źródłem ukrwienia tyłengo płata przysadki są parzyste tętnice przysadkowe dolne, które odchodzą również od syfonu tętnicy szyjnej wewnętrznej w obrębie zatoki jamistej. W nerwowym płacie przysadki tworzą one bogatą sieć naczyń, która posiada połączenia z naczyniami układu wrotnego /Daniel, Prichard 1975/. Cechą charakterystyczną naczyń krwionośnych w nerwowej części przysadki mózgowej jest fenestracja śródbłonek, brak połączeń ścisłych oraz obecność przestrzeni okołonacyniowej. W tej okolicy nie ma wykształconej bariery krew-mózg, którą obserwujemy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wybrane dane dotyczące funkcji przykomorowo-nadwzrokowego układu neurosekrecyjnego

Podstawową funkcją podwzgórzowo-przysadkowego układu peptogicznego jest synteza i wydzielanie neurohormonów - wazopre-

syny zwanej hormonem antydiuretycznym /ADH/ i oksytocyny. Oba hormony są ^anonpeptydami o bardzo podobnym składzie aminokwasowym. Wazopresyna u ssaków, w tym i u człowieka, występuje w postaci argininowej. Tylko u nielicznych zwierząt stwierdzono jej formę lizynową.

Aktywność wazopresyjną nerwowego płata przysadki odkryli Olivier i Schaffer /1895/, a aktywne preparaty wazopresyny otrzymali Stehle i Fraser /1935/. W 1957 roku du Vigneaud i wsp. opracowali metodę syntetycznego otrzymywania tego hormonu. Wazopresyna wywiera wpływ na gospodarkę wodną organizmu przez resorpcję wody w kanalikach nerkowych oraz na rozmieszczenie wody w przestrzeni międzykomórkowej, a ponadto wywołuje skurcz mięśni gładkich naczyń krwionośnych, co powoduje podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. Poza tym wazopresyna w dawkach farmakologicznych może pobudzać syntezę i wydzielanie hormonów przedniego płata przysadki, nadnerczy i gonad.

Oksytocyna wyizolowana została przez Komma i wsp. /1928/, a następnie zsyntetyzowana przez Levemora i du Vigneaud /1949/. Zasadnicze jej działanie polega na kurczeniu mięśniówki gładkiej macicy, nasieniowodów i gruczołów mlecznych. Wywiera ona bardzo słabe działanie naczynio-kurczące. Wydzielanie wazopresyny podobnie jak i oksytocyny stymulowane jest przez szereg bodźców, z których najistotniejszymi są:

- zmiana objętości i ciśnienia osmotycznego krwi,
- niedotlenienie,
- duże dawki adrenaliny, noradrenaliny i acetylocholin.

Stężenie wazopresyny we krwi u osobników zdrowych nie przekracza 1 - 5 uU/ml krwi, a oksytocyny mU/ml. Czas półtrwania obu neurohormonów jest krótki. Dla wazopresyny jego wartości

są różne i zależą od gatunku zwierzęcia, u ludzi wynoszą one 10 - 20 minut. Neurohormony są inaktywowane przez enzym z grupy izooksytocynaz. Wykrywanie neurohormonów nonpeptydowych jest trudne z uwagi na małą ich cząsteczkę. Wazopresynę i oksytocynę oznacza się we krwi i tkance /w nerwowym płacie przysadki/ stosując metody biologiczne i wykorzystując do tego celu pomiary wzrostu ciśnienia tętniczego krwi i wpływ na diurezę /Dekansky 1952, Czaczkes i wsp. 1964, Gilmore, Vane 1970/.

W latach siedemdziesiątych wprowadzono radioimmunologiczne testy oznaczania neurohormonów we krwi i w płynach ustrojowych /Husain i wsp. 1973, Tenskowsky i wsp. 1974/.

Morfologiczna charakterystyka zmian zwyrodnieniowych i regeneracyjnych /odnowy strukturalnej/ w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym

Różnym procesom chorobowym ośrodkowego układu nerwowego, głównie tym które przebiegają z jego ogniskowym uszkodzeniem towarzyszy przerwanie dróg podwzgórzowo-przysadkowych w lejku przysadki. Prowadzi ono do wystąpienia wtórnych zmian zarówno w charakterze zwyrodnienia jak i odnowy w całym układzie neurosekrecyjnym. Poznanie ich wykładników strukturalnych stanowi ważny element oceny stanu czynnościowego układu. Podstawowych informacji w tym zakresie dostarczają doświadczenia z całkowitym lub częściowym uszkodzeniem szlaków podwzgórzowo-przysadkowych. Całkowite przecięcie szlaków podwzgórzowo-przysadkowych względnie usunięcie nerwowego płata przysadki powoduje w okresie 3 - 4 tygodni ubytek 50 - 70% komórek nerwowych w jądrach wielkokomórkowych podwzgórza /Raimann 1973/. Wiąże się to ze zwyrodnieniem wstecznym komórek nerwowych, objawiającym się

tigrolizą oraz rozpadem jądra komórkowego. Odcinek dalszy włókna osiowego ulega zwyrodnieniu i zostaje sfagocytowany przez pituicyty, których ilość w nerwowej części przysadki ulega zwiększeniu. W zależności od stopnia uszkodzenia szlaków podwzgórzowo-przysadkowych obserwuje się różnorodne zmiany w gromadzeniu i rozmieszczeniu Gomori-dodatniego materiału na poszczególnych poziomach układu neurosekrecyjnego. Jak wspomniano nie wszystkie komórki nerwowe jąder nadwzrokowych i przykomorowych giną w następstwie całkowitego przecięcia szlaków podwzgórzowo-przysadkowych. W części z nich po pewnym czasie powraca zdolność produkcji neurohormonów. Procesy prowadzące do odnowy strukturalnej komórek neurosekrecyjnych nie zostały w pełni wyjaśnione. Najwięcej danych na ten temat dostarczyły badania mikroskopowo-elektronowe. Dellmann /1973/ wyróżniła trzy fazy organizacji tkankowej układu neurosekrecyjnego po całkowitym przecięciu lejka przysadki. W fazie pierwszej, tzw. reaktywną /6 - 12 godzin/ obserwuje się identyczną reakcję zarówno w odcinku bliższym jak i dalszym przeciętego włókna, polegającą na rozwoju formacji tubularnych, zwiększenie ziarnistych pęcherzyków i mitochondriów. Równocześnie stwierdza się wzrost aktywności sekrecyjnej perikarionu komórki. Faza ta stanowi przygotowanie do procesu odnowy. W fazie drugiej przypadającej na okres od 12 do 48 godziny na końcu odcinka bliższego włókna nerwowego powstaje kulisty twór zawierający zbite formacje tubularne i pęcherzyki ziarniste. Towarzyszy temu wzmożona aktywność sekrecyjna komórki. W odcinku dalszym włókna neurosekrecyjnego pojawiają się struktury świadczące o zwyrodnieniu. Gromadzą się w nim autofagozomalne wakuole i ciemne błoniaste ciała, zwiększają się rozmiary ziarnistych pęcherzyków.

W fazie trzeciej rozpoczynającej się w 48 godzinie w odcinku bliższym lejka przysadki tworzą się nowe zakończenia aksonalne, które pozostają w kontakcie z nowopowstającymi w tym miejscu naczyniami krwionośnymi. Odcinek dalszy włókna nerwowego ulega fragmentacji tworząc liczne ciała polimorficzne, które są następnie fagocytowane przez komórki glejowe i makrofagi. Polenov i wsp. /1975/ wyróżniają trzy typy wyrodniewających włókien neurosekrecyjnych występujących w nerwowym płacie przysadki po przecięciu lejka i w stanach odwodnienia organizmu. Jednym z nich są włókna ciemne /typ ciemny/, obkurczone, zawierające pojedyncze ziarna neurosekrecyjne o zmiennym zagęszczeniu osmo-filnej treści. Drugi rodzaj zmian jest bardziej urozmaicony /typ polimorficzny/ i charakteryzuje się gromadzeniem zarówno mitochondriów, formacji tubularnych jak i polimorficznych wtrętów. Te ostatnie występują w różnych postaciach wielobłoniastych, wielopęcherzykowych tworów, którym mogą towarzyszyć ciała lipidowe i ziarna glikogenu. Ilość i rodzaj polimorficznych wtrętów zależy według tych autorów od degradacji struktur tubularnych i mitochondriów. Niekiedy cytoplazmatyczne błony pituicytów oraz uszkodzonych włókien nerwowych tworzą wielobłoniaste konglomeraty. Trzeci rodzaj zmian wstecznych /typ jasny/ cechuje obrzmienie organeli subkomórkowych, a następnie ich wakuolizacja, co w konsekwencji powoduje tworzenie się w miejscu włókien neurosekrecyjnych jasnych jam - wakuoli, wypełnionych kłaczkowatym materiałem. Polenov i wsp. /1975/ sugerują, że do tego rodzaju zmian wstecznych we włóknach neurosekrecyjnych dochodzić może również w procesie nadczynności układu neurosekrecyjnego. W procesach uszkodzenia układu neurosekrecyjnego obserwuje się zmiany w obrazie kul Herringa. Twory te, wystę-

pujące w nieuszkodzonym układzie neurosekrecyjnym stanowią przedmiot szczególnych zainteresowań, a ich znaczenie czynnościowe nie zostało jednoznacznie wyjaśnione. Są one nadmiernie rozszerzonymi włóknami neurosekrecyjnymi lub ich uwypukleniami wypełnionymi zmienną ilością ziaren neurosekrecyjnych, formacji tubularnych oraz jasnych pęcherzyków, mitochondriów i tworów lizosomalnych /Dellmann, Rodriguez 1970, Dellmann 1973/. Przypuszcza się, że kule Herringa bogate w prawidłowe elementy subkomórkowe spełniają autonomiczną, fizjologiczną aczkolwiek nie do końca sprecyzowaną rolę w mechanizmie neurosekrecji. Uważa się je za nagromadzenie "zapasowych" ziaren neurosekrecyjnych, względnie za miejsce degradacji niewykorzystanego neurosekretu, nie brak również poglądów o ich udziale w syntezie neurohormonów. Dellmann i Rodriguez /1970/ wyróżniają trzy typy kul Herringa. Typ pierwszy wypełniają ziarna neurosekrecyjne oraz nieliczne neurofilamenty, neurotubule i mitochondria. Typ drugi zawiera różną ilość ziaren elementarnych o umiarkowanej gęstości elektronowej, puste, autofagozomalne wakuole, oraz wieloblaszkowe ciała i zmienione mitochondria. Typ trzeci cechuje obecność głównie neurofilamentów, neurotubul i ciemnych ziarnistości związanych z formacjami tubularnymi. Kule Herringa typu pierwszego występują w nieuszkodzonych włóknach neurosekrecyjnych, natomiast kule Herringa typu drugiego pojawiają się w stanach nadczynności, względnie po uszkodzeniu układu neurosekrecyjnego. Typ trzeci traktuje się jako wykładnik procesów regeneracyjnych. Oprócz wymienionych powyżej struktur nerwowych, w procesach organizacji tkankowej układu neurosekrecyjnego biorą udział pituicyty. Ulegają one proliferacji i przerostowi, a niektóre z nich ujawniają właści-

wości fagocytarne. Pituicyty, otaczając swoją cytoplazmą zwyrodniałe i rozpadłe elementy włókna neurosekrecyjnego i wchłaniając je, same ulegają zmianom wstecznym /Liss 1967/.

NADCIŚNIENIE WEWNĄTRZCZASZKOWE

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego towarzyszy licznym procesom chorobowym i uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego stanowiąc poważne zagrożenie dla życia chorego. Najczęściej wywołują go następujące zmiany patologiczne:

- 1/ wzrost objętości płynu mózgowo-rdzeniowego /zaburzenia wchłaniania i krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, krwotoki /podpajęczynówkowy i in./,
- 2/ zwiększenie masy mózgu /guzy, krwotoki i zawały mózgowe, obrzęk mózgu/,
- 3/ wzrost pozamózgowej masy wewnątrzczaszkowej /krwiaki nadtwardówkowe i podtwardówkowe, guzy opony twardej mózgu i in./.

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego w zależności od dynamiki podstawowego procesu chorobowego przechodzi różne fazy. Kocher /1901/ wyróżnił cztery fazy narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi jak i u zwierząt w warunkach doświadczalnych. Pierwszy stopień nadciśnienia wewnątrzczaszkowego jest bezobjawowy, dzięki uruchomieniu czynników kompensacyjnych, zapobiegających występowaniu objawów klinicznych. Kompensacja odbywa się głównie poprzez zmniejszenie ilości płynu mózgowo-rdzeniowego. Drugi stopień charakteryzuje się zaburzeniami w odpływie krwi żyłnej. Stan ten objawia się bólami głowy, zmęczeniem, wymiotami i zwolnieniem tętna. W trze-

cim stopniu nadciśnienia wewnątrzczaszkowego dochodzi do anemizacji tkanki nerwowej. Prowadzi to do utraty świadomości, rozszerzenia źrenic, zaburzenia oddechu i wzrostu ciśnienia tętniczego. Jeśli wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego przekroczą poziom ciśnienia układowego krwi dochodzi do kompensacyjnego wzrostu układowego ciśnienia tętniczego, który określa się jako tzw. odpowiedź Cushinga /1902/. Ostatni, czwarty stopień nadciśnienia wewnątrzczaszkowego objawia się głęboką śpiączką, rozszerzeniem i utatą reakcji źrenic, spadkiem ciśnienia krwi i zatrzymaniem oddechu. Dłużej utrzymujące się nadciśnienie wewnątrzczaszkowe trzeciego stopnia stanowi poważne zagrożenie dla życia chorych. Przyczyną zejścia śmiertelnego w tych stanach jest zespół wtórnych zaburzeń czynnościowych, metabolicznych i strukturalnych w różnych strukturach mózgu. Występowanie uszkodzeń strukturalnych zależy głównie od charakteru i umiejscowienia pierwotnego ogniska chorobowego oraz od nasilenia obrzęku mózgu, prowadzącego do zmiany wewnątrzczaszkowych stosunków topograficznych. W przypadkach tych dochodzi do przemieszczenia poszczególnych struktur mózgowych w stosunku do podstawy czaszki i otaczających mózgowie wyrostków opony twardej, oddzielających jego poszczególne części. Przemieszczenia te prowadzą do wklonowania struktur mózgowych w szczelinę namiotu mózdzku, do otworu potylicznego wielkiego lub pod sierp mózgu. Jako następstwo rozwijają się wtórne zmiany naczyniopochodne w tkance tych struktur mózgu, które ulegają zaklinowaniu /zawoje hipokampa, zawoje obręczy, migdałki mózdzku/ jak i tych, które podlegają przemieszczeniu /pień mózgu, lejek przysadki/ oraz wreszcie i tych, których naczynia krwionośne zostają zaciśnięte /płaty potyliczne/.

U podłoża wtórnych zmian morfologicznych leżą zaburzenia ukrwienia rozwijające się w następstwie utrudnienia przepływu a w szczególności odpływu krwi.

Modele doświadczalne nadciśnienia wewnątrzczaszkowego

Jednym z najczęściej stosowanych modeli doświadczalnych nadciśnienia wewnątrzczaszkowego jest model imitujący krwiak nadtwardówkowy. Lateksowy balonik umieszczony w przestrzeni nadtwardówkowej, wypełniony do określonej objętości, powoduje ucisk jednej półkuli mózgu /Ishii i wsp. 1958/. W zależności od stopnia wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego dochodzi do mniej lub bardziej nasilonych, miejscowych i ogólnych zaburzeń hemodynamicznych w krążeniu mózgowym, wyrażających się spadkiem przepływu krwi /Johnston i wsp. 1972, Nakatani, Ommaya 1972/. Prowadzą one do niedokrwienia i niedotlenienia tkanki nerwowej. Niedokrwienno charakter zaburzeń potwierdzony został badaniami biochemicznymi, histochemicznymi i morfologicznymi /Ljunggren i wsp. 1972, Szumańska i wsp. 1974, Zelman i wsp. 1974/. Wadą modelu doświadczalnego jest duża śmiertelność zwierząt. Jest ona skutkiem zaburzeń czynnościowych i strukturalnych w pniu mózgu, który ulega przemieszczeniu w następstwie zwiększenia masy wewnątrzczaszkowej. Z tego też względu model ten stosowany jest przeważnie w doświadczeniach ostrych. Innym modelem doświadczalnym nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, również często stosowanym jest infuzja dokomorowa lub podpajęczynówkowa zastępczego płynu mózgowo-rdzeniowego. Regulując stopień ciśnienia wewnątrzczaszkowego można uzyskać dowolny stan niedokrwienia tkanek mózgowia. Stanowi to istotną zaletę

tego modelu /Wolfson, Katzman 1972, Ljunggren i wsp. 1974/. Modelem mniej precyzyjnym, ale bardziej zbliżonym do warunków spotykanych w patologii ludzkiej jest wprowadzenie własnej krwi zwierzęcia do zbiornika podpajęczynówkowego na podstawie mózgu. Krew wstrzykuje się przez oczodół względnie przez otwór trepanacyjny na sklepieniu czaszki /Rap 1966/. Model ten imituje warunki patologiczne w jamie czaszki, stanowiące następstwo wylewu podpajęczynówkowego w wyniku pęknięcia tętniaka jednej z tętnic odchodzących od koła tętniczego Willisa. Wywołany w ten sposób krwotok podpajęczynówkowy przy niewielkiej ilości wstrzykniętej krwi pozwala na dłuższe przeżycie zwierząt i tym samym na precyzyjną ocenę zmian występujących w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym oraz prześledzeniu ich dynamiki.

Powyższe modele różnią się od siebie między innymi tym, że w nadtwardówkowym ucisku dochodzi przede wszystkim do uszkodzenia bariery krew-mózg i zmian obrzękowych w tkankach mózgu, podczas gdy w modelu krwotoku podpajęczynówkowego dominują zaburzenia bariery płyn mózgowo-rdzeniowy - mózg.

Zmiany strukturalne w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym

Uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego w przypadku ciasnoty wewnątrzczaszkowej są częstsze niż w innych strukturach mózgu. Wynika to z jego szczególnego położenia w jamie czaszki oraz z przebiegu naczyń - tętnic przysadkowych górnych i układu wrotnego przysadki. Nieruchoma przednia część podwzgórza /skrzyżowanie wzrokowe/, przy ruchomej jego tylnej części oraz położenie lejka w przestrzeni podpajęczynówkowej

i w obrębie otworu przepony siódła tureckiego, stwarzają możliwości przemieszczeń całego układu w stosunku do podstawy czaszki. Położenie układu podwzgórzowo-przysadkowego w centralnej części środkowego dołu czaszki sprawia, że wszystkie siły rozprężającego działania większości ognisk patologicznych, niezależnie od ich umiejscowienia, skupiają się w tej okolicy, pociągając za sobą przemieszczenie masy mózgu, a wraz z nim układu podwzgórzowo-przysadkowego do tyłu lub na boki. Powoduje to naciągnięcie, skręcenie lub zagięcie tętnic przysadkowych górnych w miejscu ich wejścia do jamy czaszki względnie przy krawędzi skrzyżowania wzrokowego. Dochodzi też do przemieszczenia lejka i uciśnięcia przebiegających w nim naczyń układu wrotnego o brzeg otworu przepony siódła. W następstwie upośledzonego krążenia w układzie podwzgórzowo-przysadkowym dochodzi do powstawania w poszczególnych jego strukturach zmian morfologicznych o typie obrzęku, krwinkotoków, ognisk krwotocznych i martwiczych. Najczęściej uszkodzeniu ulega lejek i przebiegające w nim szlaki podwzgórzowo-przysadkowe, gruczołowy i nerwowy płat przysadki oraz podwzgórze. Wymienione zmiany morfologiczne zostały opisane w przebiegu ostrego i przewlekłego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołanego rozrostem guzów mózgu /Kraus 1933, Wolman 1956, Müller 1957/ oraz w innych ogniskowych procesach chorobowych mózgowia /Rap, Zaremba 1970/. Odmienny mechanizm uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego występuje w krwotokach podpajęczynówkowych /ucisk mechaniczny wynaczynionej krwi na naczynia układu wrotnego, uszkodzenie bariery płyn mózgowo-rdzeniowy - mózg/ oraz w stanach zakrzepowych i zatorowych tętnic szyjnych wewnętrznych - prowadzących do niedokrwienia PPUN, przy identycznym charakterze jego wykład-

2)

ników morfologicznych /Crompton 1963, Rap 1967, Rap, Liudkowskaja 1971/.

Ocena gromadzenia i rozmieszczenia materiału neurosekrecyjnego w PPUN nastrocza w tych przypadkach duże trudności ze względu na nakładające się nieprawidłowości strukturalne związane z zaburzeniami krążenia. Tym zapewne należy tłumaczyć skąpą ilość publikacji na ten temat. Jednym z pierwszych opracowań jest praca Palaya /1953/, w której opisano zmiany w układzie neurosekrecyjnym, występujące w różnych typach chorób organicznych układu nerwowego. Szersze opracowanie zmian w gromadzeniu i rozmieszczeniu Gomori-dodatniego materiału neurosekrecyjnego w nerwowym płacie przysadki przedstawił Muller i Mortillaro /1957/. Materiał ich obejmuje 70 przypadków nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołanego guzami mózgu o różnym umiejscowieniu. Dalsze prace dotyczyły zmian w układzie neurosekrecyjnym w zamkniętych i otwartych urazach czaszki oraz w guzach mózgu /Oksche, Rabl 1964, Fiedorova 1966, Sloper 1966/. Porównawcze badania morfologiczne podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w warunkach doświadczalnego ostrego i przewlekłego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wykazały zmiany w gromadzeniu i rozmieszczeniu Gomori-dodatniego materiału neurosekrecyjnego, a także uszkodzenia włókien neurosekrecyjnych i pituicytów. Charakter i nasilenie zaburzeń zależne były od rodzaju pierwotnego czynnika uszkadzającego i dynamiki narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego /Rap, Staszewska-Barczak 1975, Rap i wsp. 1975/.

Zaburzenia czynności PPUN
w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym

Stwierdzone w warunkach nadciśnienia wewnątrzczaszkowego

zmiany strukturalne w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym, znajdują swoje odbicie w czynności wydzielniczej układu. W zależności od stopnia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, rodzaju ogniska chorobowego mózgu i jego umiejscowienia stwierdzano nadczynność względnie niedoczynność funkcji układu neurosekrecyjnego. Schwartz i wsp. /1957/, a następnie Bartter i Schwartz /1967/ opisali między innymi nadmierne niedostosowane wydzielanie hormonu antydiuretycznego występujące w różnych stanach chorobowych ośrodkowego układu nerwowego, w tym również w krwotoku podpajęczynówkowym. Opisali oni zespół objawów, w których obok nadmiernego wydzielania wazopresyny występowały hypoosmolalność, hyponatremia i hypernatriureza. Bernard-Weil i wsp. /1961/ stwierdzili, że u 2/3 pacjentów leczonych z powodu różnych chorób ośrodkowego układu nerwowego występowało zwiększone wydzielanie wazopresyny. Obserwacje swoje oparli oni na pośredniej ocenie wydzielania wazopresyny, stosując oznaczanie tzw. kliransu wodnego. Z innych autorów Landolt i wsp. /1972/ opisali zwiększone wydzielanie wazopresyny z równoczesnymi zmianami w stężeniu osmotycznym krwi oraz w poziomie elektrolitów u chorych leczonych neurochirurgicznie, a Graze i ^{wsp.} /1977/ przedstawił podobny zespół objawów w przypadku guza mózgu.

Jak wspomniano poprzednio rozległe uszkodzenia dróg neurosekrecyjnych w lejku przysadki prowadzić mogą do znacznych ubytków komórek neurosekrecyjnych w jądrach wielkokomórkowych podwzgórza, a tym samym do obniżenia funkcji układu neurosekrecyjnego. W warunkach doświadczalnego przecięcia lejka przysadki stwierdzono zaburzenia w gospodarce wodnej, wyrażające się początkowo zwiększonym wydzielaniem moczu, a następnie oligu-

rią z zatrzymaniem wody w organizmie przez okres 1 - 2 dni. Po tym okresie następowało względne wyrównanie gospodarki wodnej /Laszlo, Kovacs 1968/. W 3 - 4 tygodnie po uszkodzeniu lejka z towarzyszącym znacznym ubytkiem komórek neurosekrecyjnych w jądrach nadwzrokowych i przykomorowych ujawniać się może moczówka prosta. Moczówkę prostą pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego opisywano jako następstwo urazów czaszkowo-mózgowych, zapalenia opon mózgowych lub innych chorób ośrodkowego układu nerwowego /Zgliczyński 1972/. Wydaje się przy tym, że warunkiem ujawniania się niedomogi podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego jest niewydolność kory nadnerczy /Wensbeker 1973/. Rap i Staszewska-Barczak /1975/ wykazali, że w doświadczalnym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym może dochodzić do uszkodzenia kory nadnercza. Wykładniki niedomogi kory nadnercza u ludzi z krwotokami śródczaszkowymi stwierdził Ostermann /1975/

+ + +

Dotychczasowe obserwacje kliniczne dotyczące zaburzeń w czynności podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego oraz spostrzeżenia morfologiczne wykazujące jego uszkodzenia strukturalne w następstwie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, występującego u ludzi i w warunkach doświadczalnych, oraz skąpość i niejednoznaczność danych piśmiennictwa w tym zakresie, skłoniły do przeprowadzenia systematycznych badań w poszukiwaniu morfologicznych wykładników zaburzeń czynności PPUN w przypadkach ciasnoty wewnątrzczaszkowej. Wydawało się przy tym uzasadnione prześledzenie zmian, u których podłoża leżały zróżnicowane mechanizmy patogenetyczne, pociągające za sobą różny stopień uszkodzenia układu neurosekrecyjnego oraz przeprowadzenie oceny dynamiki zmian patologicznych w czasie.

C E L P R A C Y

Celem pracy było wykrycie zmian morfologicznych pozwalających na ocenę stanu czynnościowego podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w warunkach jego niedokrwienia i niedotlenienia, występujących w ostrym i przewlekłym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym. Porównawcze badania morfologiczne przykomorowo-nadwzrokowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego przeprowadzono u ludzi zmarłych z powodu chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego /krwotoki mózgowe, krwotoki podpajęczynówkowo-mięsiste, zawały mózgowe i inne/, przebiegających z objawami ciasnoty wewnątrzczaszkowej, oraz u zwierząt, u których doświadczalnie wywoływano nadtworówkowy ucisk mózgu i krwotok podpajęczynówkowy.

Za morfologiczne kryteria czynności PPUN przyjęto: występowanie wykładników aktywności neurosekrecyjnej, zmian zwyrodnieniowych i cech odnowy tkankowej w ośrodkach neurosekrecyjnych, w szlakach oraz w narządzie neurohemalnym.

Przeprowadzone badania histologiczne, histochemiczne i mikroskopowo-elektronowe miały na celu wykazanie nieprawidłowości w syntezie, transporcie i uwalnianiu materiału neurosekrecyjnego Gomori-dodatniego, morfologicznego odpowiednika neurohormonów, wazopresyny i oksytocyny, a ponadto określenie charakteru i stopnia uszkodzenia układu neurosekrecyjnego na jego poszczególnych poziomach.

Histochemiczne oznaczanie zawartości glikogenu, mukopolisacharydów kwaśnych i obojętnych w strukturach podwzgórza lejka

i tylnego płata przysadki traktowano jako wykładnik zmian niedotlenieniowych i niedokrwiennych /Klatzo i wsp. 1970/.

W celu określenia stanu czynnościowego podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego dodatkowo w materiale doświadczalnym przeprowadzono oznaczanie poziomu wazopresyny, ciśnienia osmotycznego i stężenia sodu we krwi.

M A T E R I A Ł

Materiałem do badań histologicznych, histochemicznych i mikroskopowo-elektronowych były bloki tkankowe zawierające układ podwzgórzowo-przysadkowy pobrany od ludzi zmarłych z powodu chorób naczyniowych mózgu i towarzyszącego im nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz od zwierząt z doświadczalnie wywołanym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

MATERIAŁ LUDZKI

Badania przeprowadzono na materiale sekcyjnym ludzkim obejmującym 28 przypadków, chorych zmarłych w wieku od 28 do 75 lat z powodu naczyniowych chorób mózgu. U wszystkich stwierdzano ogniska krwotoczne lub zawałowe w mózgu, względnie mieszane krwotoki podpajęczynówkowo-mózgowe. Ogniska pierwotnego uszkodzenia były zlokalizowane w różnych częściach mózgowia /w przednim, środkowym i tylnym dole czaszki/ i towarzyszyły im objawy obrzęku mózgu. Czas przeżycia pacjentów wahał się w granicach od kilku godzin do trzech miesięcy, od momentu wystąpienia objawów neurologicznych. Uwzględniając czas przeżycia pacjentów i natężenie objawów neurologicznych wyodrębniono dwie grupy przypadków:

- z objawami ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w których czas przeżycia nie przekraczał 24 godzin /9 przypadków,
- z przewlekłym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym, w którym objawy neurologiczne były miernie lub słabo wyrażone, a okres przeżycia był dłuższy niż 24 godziny /19 przypadków/.

Materiał /PPUN/ do badań histologicznych, histochemicznych i mikroskopowo-elektronowych /6 przypadków/ pobierano w okresie od 4 do 24 godzin po zgonie.

MATERIAŁ DOŚWIADCZALNY

Doświadczenia przeprowadzono na psach, kotach i królikach, u których w uśpieniu nembutalem /25 - 35 mg/kg/ wywoływano ostre lub przewlekłe nadciśnienie w dwóch modelach doświadczalnych: w nadtwardówkowym ucisku mózgu i w krwotoku podpajęczynówkowym.

W modelu uciskowym zwierzętom umieszczano nadtwardówkowo lateksowy balonik w okolicy czołowo-ciemieniowo-skroniowej lewej /Ishii 1959/. Balonik wypełniany był 2 - 2,5 ml roztworem soli fizjologicznej u kotów, a 5 ml u psów. Czas napełniania balonika do jego maksymalnej pojemności wynosił 1 - 2 minut. W okresie 4 - 5 godzin trwania doświadczenia, wykonywano dwu-, a czasami trzykrotną dekompresję mózgu na okres od 30 sekund do 5 minut.

Krwotok podpajęczynówkowy wywoływano przez wstrzykiwanie heparynizowanej krwi własnej zwierzęcia do podpajęczynówkowego zbiornika podstawy mózgu /Rap 1966/. Krew wprowadzano przez otwór trepanacyjny /3 mm od szwu strzałkowego w kierunku bocznym i 3 mm do tyłu od szwu wieńcowego/ igłą iniekcyjną, którą wkłuwano się aż do kości podstawy czaszki, a następnie wycofywano ją o 2 - 3 mm i w ten sposób osiągnano zbiornik podstawy mózgu bocznie od podwzgórza i koła tętniczego Willisa. Ilość wprowadzanej krwi zależała od rodzaju zwierzęcia i typu doświadczenia. W ostrych doświadczeniach przeprowadzanych na kotach wstrzykiwano 2 ml lub 3 ml krwi, a u psów 5 ml krwi. Czas

wprowadzania krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej wahał się w granicach 1 minuty. W przewlekłych doświadczeniach przeprowadzanych na kotach i królikach wprowadzano od 3 - 4 ml krwi w okresie 5 minut.

W zależności od czasu trwania ciśnienia wewnątrzczaszkowego rozróżniono dwie grupy doświadczeń:

- ostre nadciśnienie wewnątrzczaszkowe wywoływane zarówno przez nadtwardówkowy ucisk mózgu jak i krwotok podpajęczynówkowy, przeprowadzane na 30 kotach i 15 psach; czas trwania doświadczeń wahał się w granicach 4 - 5 godzin,
- przewlekłe nadciśnienie wewnątrzczaszkowe wywołane przez krwotok podpajęczynówkowy u 15 kotów i 70 królików; czas przeżycia zwierząt do 30 dni.

Każda grupa doświadczalna uzupełniona była zwierzętami kontrolnymi. Zwierzęta z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym pozostawały przez cały okres doświadczenia na sztucznym oddechu przy pomocy pompy oddechowej /typ CRL-1 Medipan/. Częstotliwość i objętość oddechową pompy regulowano po uprzednich badaniach gazometrycznych krwi / PCO_2 i PO_2 /. Wszystkim zwierzętom wykonywano pomiary ciśnienia układowego krwi, a u części również pomiary ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w zbiorniku mózdkowo-rdzeniowym. Pomiary były rejestrowane na elektromanometrach /typ NK-4 Farum/ przy użyciu czujników /typ Statham P23D/. U zwierząt z przewlekłym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wykonywano jedynie pomiary kontrolne ciśnienia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego po 24 i 48 godzinach oraz po 7 i 10 dniach od chwili wywołania krwotoku podpajęczynówkowego. U kotów z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wywołanym zarówno przez ucisk nadtwardówkowy jak i przez krwotok podpa-

jęczynówkowy pobierano próbki krwi do badań stężenia wazopresyny, poziom stężenia sodu i ciśnienia osmotycznego.

Po zakończeniu doświadczeń u części zwierząt wykonywano perfuzję 5% roztworem aldehydu glutarowego, a pozostałe zwierzęta były dekapitowane. Dekapitowano je po 4 - 5 godzinach ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, natomiast w grupie z przewlekłym nadciśnieniem po 24 - 48 godzinach, 3, 7, 9, 14 i 30 dniach.

M E T O D Y

Badania w mikroskopie świetlnym Układ podwzgórzowo-przysadkowy pobrany zarówno od ludzi jak i zwierząt utrwalano w 10% roztworze zubożonej formaliny, płynie Rossmanna i płynie Bouina, następnie zatapiano w parafinie. Skrawki krojono serią ciągłą. Do badań histologicznych i histochemicznych pobierano je w odstępach 30 um.

Barwienia histologiczne Materiał neurosekrecyjny Gomori-dodatni wybarwiano hematoksyliną chromową z floksyną oraz fuksyną aldehydową wg Bargmanna /1949, 1951/.

Ponadto preparaty hawiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu oraz wg metody van Gieson, Heidenhaina, Cluvera-Barrery, Bielschowskiego i Holzera.

Metody histochemiczne Do oceny obojętnych złogów polisacharydowych i glikogenu stosowano reakcję PAS /Mc Manus, Morry 1958/ z kontrolnym trawieniem 1% roztworem diastazy /Pearce 1960/, oraz blokowaniem grup aldehydowych dimedonem /Bulmer 1959/. Mukopolisacharydy kwaśne wybarwiano błękitem alcjanowym /pH 2,5/, błękitem Astra, oraz metodą mieszaną: błękit alcjanowy - PAS. Tłuszcze obojętne wykrywano sudanem czarnym B.

Badania mikroskopowo-elektronowe Materiał do badań mikroskopowo-elektronowych utrwalano w 5% roztworze aldehydu glutarowego. Dodatkowe utrwalanie przeprowadzano bądź przez perfuzję bądź przez imersję w 2% roztworze OsO₄ w buforze Miloniga o pH₄. Materiał przeprowadzano przez alkohole o wzra-

stającym stężeniu, a następnie zatapiano w Eponie 812. Ultra-
cienkie skrawki krojono w mikrotomie LKB. Kontrastowano je w
nasyconym roztworze octanu uranylu w odczynniku Raynoldsa
w temperaturze 37°C przez 45 minut. Zdjęcia wykonywano w mi-
kroskopie elektronowym JEM-7A i Zeiss SB-500 na kliszach
ORWO E42.

Oznaczanie Krew do badań wazopresyny pobierano heparyni-
wazopresyny zowaną strzykawką z żyły udowej w ilości 5 ml.
we krwi Ubytki krwi uzupełniano izotonicznym roztworem
NaCl. Krew pobierano przed /czas 0/ i tuż po wywołaniu nad-
ciśnienia wewnątrzczaszkowego, następnie w 15 minucie doświad-
czenia i kolejno w 30, 45, 60 minucie oraz w 1 1/2, 2, 2 2/5,
3, 4 i 5 godzinie doświadczenia. Pobraną krew odwirowywano
w temperaturze +4°C z szybkością 4000 obr/min. przez 15 - 20
minut. Surowicę przelewano do fiolek polietylenowych i natych-
miast zamrażano, a następnie przechowywano w temperaturze
-16°C. Poziom wazopresyny mierzono metodą biologiczną wg
Czaczkesa i wsp. /1964/ w modyfikacji Szczepańskiej-Sadowskiej
i Sadowskiego /1973/. Za miarę aktywności antydiuretycznej
przyjmowano stopień zahamowania diurezy wodnej u szczurów
samców szczepu Wistar o ciężarze ciała około 150 - 180 g, po
dożylnym wprowadzeniu próbki badanej surowicy. Wydzielanie
endogennej wazopresyny u szczurów blokowano za pomocą etanolu,
który jednocześnie służył do wywołania narkozy. Stabilną diu-
rezę wodną uzyskiwano przez ciągłe dożylnie nawadnianie zwie-
rząt roztworem o następującym składzie: 1,2% etanolu, 0,32%
NaCl, 0,5% glukozy i 0,04% mocznika. Efekt antydiuretyczny
wywołany podaniem próbki badanego osocza porównywano z zaha-
mowaniem diurezy po podaniu standardowych dawek wazopresyny

/Pitressin, Parke Davis Co./. Błąd metody wynosi $\pm 7,2\%$, a odzyskanie standardowych dawek hormonu - 90%. Aktywność antydiuretyczną badanej surowicy identyfikowano z wazopresyną za pomocą testu z tioglikolanem sodu.

Oznaczenie osmolalności krwi Osmolalność osocza krwi mierzono w tych samych próbkach surowicy krwi, w których oznaczano wazopresynę. Pomiarów wykonywano na osmometrze firmy "Fiske".

Oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi Badania wykonywano w tych samych próbkach krwi co pomiary wazopresyny i osmolalności, na fotometrze płomieniowym Zeiss III.

W Y N I K I

MATERIAŁ LUDZKI

Dane kliniczne U wszystkich chorych, których wiek wahał się w granicach od 28 do 75 lat rozpoznawano udar mózgu, typu krwotoku lub zawału na tle zmian międzycowych bądź nieprawidłowości wrodzonych naczyń mózgu bądź też powikłań pooperacyjnych. W grupie chorych, którzy zmarli przed upływem 24 godzin /9 przypadków/ w 5 przypadkach rozpoznano masywny wylew krwi do zwojów podstawy, a w 4 krwotok podpajęczynówkowo-mięszowy w przebiegu choroby nadciśnieniowej. U wszystkich chorych obserwowano szybkie narastanie obrzęku mózgu, który doprowadził do niewydolności ośrodków oddechowego i naczyniowego w pniu mózgu.

U chorych z dłuższym przeżyciem trwającym od 2 dni do 3 miesięcy /19 przypadków/ w 7 przypadkach rozpoznano klinicznie ognisko martwicy w półkulach mózgu w następstwie zmian zakrzepowych w tętnicach środkowych mózgu, a w 9 wielogniskowe zmiany tego samego charakteru zlokalizowane w obu półkulach mózgu. W pozostałych przypadkach stwierdzano: ognisko rozmiękania w prawej półkuli mózdzku przechodzące na pień mózgu /1 przypadek/, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych mózgu stanowiące powikłanie zabiegu pooperacyjnego /1 przypadek/ i krwotok mięszowy powikłany obrzękiem mózgu /1 przypadek/. Podstawowemu neurologicznemu procesowi chorobowemu w tej grupie przypadków towarzyszyły objawy niewydolności krążenia /7 przypadków/, cukrzyca /3 przypadki/, choroby nerek /2 przypadki/ oraz uogólnione

zmiany miażdżycowe naczyń krwionośnych /16 przypadków/.

Badanie ma- W grupie przypadków z ostrym nadciśnieniem wew-
kroskopowe
mózgu nątrzczaszkowym w 5 przypadkach stwierdzono roz-
ległe mięszone ogniska krwotoczne, umiejscowio-
ne głównie w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu.
Obejmowały one zwoje podstawy oraz częściowo istotę białą i
szarą płatów czołowego, skroniowego i ciemieniowego. Nierzadko
ulegały one przebicciu do układu komorowego /3 przypadki/ lub
do przestrzeni podpajęczynówkowej /2 przypadki/. Poza tym w
2 przypadkach znaleziono wtórne ogniska krwotoczne w pniu móz-
gu. W pozostałych 4 przypadkach obecny był krwotok podpaję-
czynówkowo-mięszone stanowiący następstwo pęknięcia tętniaków
z przedniego odcinka koła tętniczego Willisa oraz tętnicy pod-
stawnej mózgu - uszkodzającego strukturę pnia /ryc. 1/.

Morfologiczne cechy obrzęku mózgu w postaci spłaszczenia za-
wojów, zaciśnięcia rowków, wklonowania haków i migdałków móz-
dźku były silnie wyrażone we wszystkich przypadkach.

W grupie przypadków z dłuższym przeżyciem najliczniej re-
prezentowane były ogniska rozmiękania i martwicy ukrwotocz-
nionej, umiejscowione w obszarze unaczynienia tętnicy środko-
wej mózgu /8 przypadków/. Powstały one w wyniku zmian zakrze-
powych w miażdżycowo zmienionych tętnicach środkowych mózgu.
Zmianom tym towarzyszyły cechy umiarkowanego obrzęku mózgu.
W 7 przypadkach stwierdzono rozsiane zmiany naczyniopochodne
w jednej lub w obu półkulach mózgu. Miały one charakter martwi-
cy ukrwotocznionej kory w okolicy czołowo-ciemieniowo-skronio-
wej, ognisk krwotocznych i martwic w różnych okresach orga-
nizacji tkankowej. W pozostałych przypadkach stwierdzono

ognisko rozmiękania w prawej półkuli mózdzku przechodzące na pień mózgu, krwotok miąższowy i obrzęk mózgu po usunięciu ropnia w płacie czołowym lewej półkuli mózgu a ponadto zakrzepowe zapalenie zatok żylnych strzałkowej i jamistej oraz obrzęk mózgu po stereotaktycznym uszkodzeniu struktur wzgórza. W 16 przypadkach występowały znacznego stopnia zmiany miażdżycowe w głównych pniach naczyń krwionośnych mózgu, charakteryzujące się zwłóknieniem ścian i odkładaniem się w nich blaszek ateromatycznych.

Charakterystyka morfologiczna aktywności neurosekrecyjnej podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego

W grupie z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym w NSO i NPV występowały neurony o różnej aktywności neurosekrecyjnej. Przeważały jednak neurocyty typu II w cytoplazmie których stwierdzono znaczne ilości materiału neurosekrecyjnego Gomori-dodatniego. Były to komórki o owalnym, okrągłym, nieregularnym nawet podłużnym kształcie. Te ostatnie obrazem morfologicznym przypominały neurony neurosekrecyjne IV typu. Jądra komórkowe neuronów typu II były ułożone w centralnej części komórki i zawierały mniej lub bardziej widoczne jąderka /ryc. 2, 3/. Pozostałe neurony miały kształt okrągły i jasną cytoplazmę z niewielką ilością zawartego w niej materiału Gomori-dodatniego. Jedynie wielkość jądra komórkowego i jego położenie wskazywały na przynależność większości z nich do grupy komórek niskiej aktywności sekrecyjnej, zaliczanych do typu III. Rzadziej w tej grupie przypadków występowały neurony typu I, o wysokiej aktywności neurosekrecyjnej.

W grupie przypadków z przewlekłymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego w zależności od czasu przeżycia stwierdzono różnice w proporcjach poszczególnych typów neuronów neuro-

sekrecyjnych. Przy przedłużonym okresie przeżycia zwiększała się ilość neuronów I typu o okrągłych zarysach, dużym jasnym, centralnie położonym jądrze i nieznacznej ilości materiału neurosekrecyjnego /ryc. 4/. Zwiększała się również liczba form pośrednich pomiędzy poszczególnymi typami neuronów. Odnosiło się to szczególnie do form pośrednich, między II i III typem. Część nietypowych komórek nerwowych wykazywała cechy tzw. zwyrodnienia osiowego Nissla. Charakteryzowały się one owalnym kształtem i ledwie zaznaczonym jądrem. Zawierały zwykle nieznaczne ilości materiału neurosekrecyjnego i tigroidu rozmieszczonego na obwodzie komórki /ryc. 5/. Czasem były widoczne już tylko cienie komórkowe /ryc. 6/. U ludzi z dłuższym przeżyciem stwierdzano nawet znaczne ubytki komórek nerwowych zarówno w NSO jak i NPV /ryc. 7/.

Gromadzenie oraz rozmieszczenie materiału Gomori-dodatniego na przebiegu szlaków neurosekrecyjnych nie miało charakteru stałego. Nieznaczne jego ilości stwierdzano w przypadkach z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Występował on głównie w postaci gruboziarnistych, często zbitych, ciemnych tworów, zgromadzonych wokół naczyń krwionośnych i ognisk martwicy /ryc. 8, 9/. Niewiele więcej materiału neurosekrecyjnego stwierdzono zarówno w szlakach podwzgórzowo-przysadkowych jak i w nerwowej części przysadki w przypadkach z dłuższym przeżyciem /ryc. 10, 11/. W tej grupie w pniu lejka i nerwowym płacie przysadki znajdowano duże, ziarniste, bezjądrzaste kule o rozmiarach 50 - 400 um silnie wybarwiające się fuksyną aldehydową /ryc. 12. 13/. W barwieniu hematoksyliną chromową z floksyną, ich ziarnistości miały przeważnie zabarwienie blado-granatowe, a niektóre z nich wykazywały powinowactwo do floksyny i wybar-

wiały się czerwono. Kule te różniły się od komórek żernych glejowych i mezenchymalnych kształtem, niewidocznym w mikroskopie świetlnym jądrem i typem ziarnistości. Komórki żerne znajdujące w nerwowej części przysadki miały wydłużony, rzadziej okrągły kształt, wyraźne jądro i zawierały grube ziarnistości w różnych odcieniach brązu.

W rutynowych badaniach histologicznych w grupie z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym w obrębie jąder wielkokomórkowych podwzgórza, lejka i nerwowego płata przysadki występowały drobne ogniska krwotoczne lub ogniska martwicy, którym towarzyszyły cechy obrzęku.

W przypadkach z dłuższym przeżyciem obok ubytku komórek nerwowych w NSO i NPV stwierdzono rozplem komórek glejowych i mezenchymalnych w lejku i nerwowym płacie przysadki. Wśród nich występowały zarówno typowe komórki żerne wypełnione brązowymi ziarnistościami barwika krwiopochodnego jak i kuliste twory o lekko różowawych ziarnistościach. Wybarwiały się one słabo metodą van Gieson. Impregnacją srebrową trudno je było odróżnić od innych komórek zawierających ziarnistości.

Odkładanie
złogów poli-
sacharydowych
i glikogenu w
podwzgórzowo-
przysadkowym
układzie neu-
rosekrecyjnym

Ilość materiału PAS dodatniego w strukturach układu neurosekrecyjnego w przypadkach z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym była stosunkowo znaczna. Materiał PAS dodatni występował w cytoplazmie neuronów NSO i NPV,

w ścianach naczyń krwionośnych i wyściółce zachyłka lejkowego. Był on również obecny w płynie obrzękowym występującym między pęczkami włókien neurosekrecyjnych, wokół naczyń i pod wyściółką komory III mózgu, a także w otoczeniu ognisk krwotocznych i martwic znajdujących w wyniosłości środkowej i w lejku przysadki. W odróżnieniu od materiału PAS dodatniego ilość złogów

glikogenu w strukturach układu neurosekrecyjnego była znikoma. Nigdy nie obserwowano ziarnistości glikogenu w cytoplazmie neuronów jąder wielkokomórkowych podwzgórza. Pojedyncze jego ziarna znajdowano w neuropilu wyniosłości środkowej i nerwowym płacie przysadki.

W grupie przypadków z przewlekłymi zmianami w mózgu odkładanie się materiału PAS dodatniego w układzie neurosekrecyjnym ulegało zmniejszeniu. Występował on jednak w cytoplazmie neuronów jąder wielkokomórkowych podwzgórza oraz wokół naczyń krwionośnych i w ścianach komory III i zachyłka lejkowego. Ponadto zawierały go niektóre mezenchymalne komórki żerne i kule ziarniste, spotykane wokół drobnych ognisk krwotocznych i martwiczych. Po zastosowaniu w reakcji PAS testu z diastazą, w celu wytrawienia glikogenu, część ziarnistości zawarta w tych kulach wybarwiała się nadal dodatnio. W przypadkach z dłuższym przeżyciem, a zwłaszcza w okresie między 2 a 10 dniem choroby stwierdzano zwiększenie się złogów glikogenu w strukturach układu neurosekrecyjnego. Podobnie jak w przypadkach z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym nie znajdowano go w cytoplazmie neuronów NSO i NPV, zwiększała się natomiast jego ilość w neuropilu wyniosłości środkowej i nerwowym płacie przysadki, głównie wokół ognisk martwicy. W opisanych powyżej kulach ziarnistych wykazano również obecność licznych złogów glikogenu /ryc. 14, 15/. Występowały w nich również ziarniste złogi polisacharydów kwaśnych, na co wskazywały wyniki barwienia błękitem alcjanu i błękitem Astra. Różnicowanie ziarnistości w kulach ziarnistych i komórkach żernych nie nastroczało trudności, ponieważ przy podbarwieniu preparatów histologicznych z wykonanym odczynem Schiffa hematoksyliną, ziarnistości komórek żernych wybarwiała się na kolor brązowy. W przypad-

kach z przeżyciem dłuższym niż 2 tygodnie, nie obserwowano istotnych różnic w gromadzeniu i rozmieszczeniu złogów mukopolisacharydowych i glikogenu.

Zmiany ultrastrukturalne w nerwowej części przysadki

W obrazie mikroskopowo-elektronowym nerwowego płata przysadki u ludzi zmarłych przed upływem 24 godzin, stwierdzono małą ilość ziarnistości neurosekrecyjnych we włóknach szla-

ków podwzgórzowo-przysadkowych i w kulach Herringa z równoczesnym zwiększeniem ilości jasnych pęcherzyków /ryc. 16, 17/. Nieliczne obecne ziarna elementarne, różniące się między sobą wielkością /typ A 150 - 300 nm, typ B 120 - 200 nm/ były zniekształcone lub wykazywały cechy zwyrodnienia z tworzeniem struktur wieloblaszkowych i wielopęcherzykowych /ryc. 18, 19/. W późniejszych okresach /w drugiej dobie i po 4 dniach/ od chwili udaru mózgowego obserwowano przewagę zwyrodniałych włókien nerwowych i kul Herringa. Obficie występujące, duże kule Herringa wypełnione były strukturami lizosomalnymi przede wszystkim strukturami polimorficznymi, ciałkami wieloblaszkowymi i wielopęcherzykowymi /ryc. 20, 21/. Rzadziej występowały kule Herringa, które oprócz wymienionych struktur lizosomalnych zawierały neurofilamenty i neurotubule /ryc. 22, 23/. Sporadycznie tylko spotykano typowe kule Herringa nie zawierające prawie zupełnie ziaren elementarnych, wypełnione licznymi strukturami tubularnymi i mitochondriami /ryc. 24, 25/.

Obserwowano również olbrzymie włókna neurosekrecyjne o nieregularnych kształtach, zawierające duże ilości ziarnistości elementarnych o rozmiarach 120 nm i większe /do 200 nm/, między którymi rozsiane były ziarna przypominające swoim obrazem rozety glikogenu /ryc. 26, 27/. Ocena zmian strukturalnych w

pituicytach była bardzo trudna do interpretacji, ponieważ ulegały one zmianom autolicznym. Niemniej jednak spotykano pojedyncze pituicyty z wodniczkami zawartymi między blaszkami otoczki jądrowej lub z licznymi kroplami tłuszczu oraz z materiałem przypominającym lipofuscynę, wypełniającym ich perikarialną cytoplazmę i wypustki /ryc. 28, 29/. Znajdowano również olbrzymie komórki o budowie gruczołowej z małym nieregularnym jądrem i licznymi ciałami autofagosomalnymi /ryc. 30, 31, 32/. W cytoplazmie fagosomów występowały fragmenty rozpadłych włókien neurosekrecyjnych z dobrze zachowanymi ziarnami elementarnymi, materiał lipidowy i materiał lipofuscynopodobny. Wśród nich występowały również ziarna przypominające glikogen /ryc. 33/.

MATERIAŁ DOŚWIADCZALNY

Dane kliniczne Zwierzęta w doświadczeniu ostrym prowadzone były w oddechu kontrolowanym, a przez cały okres doświadczenia wykonywano pomiary ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz układowego tętniczego ciśnienia krwi. W momencie wypełniania balonika, trwającego około 1 minuty lub wstrzykiwania krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej, ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego w zbiorniku wielkim, wynoszące u zwierząt kontrolnych 4 - 6 mm Hg wzrastało do 80 - 100 mm Hg. Wzrostowi ciśnienia wewnątrzczaszkowego w tym czasie towarzyszył gwałtowny wzrost układowego ciśnienia krwi od 140 do 250 mm Hg /objaw Cushinga/. Stan ten utrzymywał się przez około 45 sekund, po którym następował spadek zarówno ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego jak i układowego ciśnienia tętni-

czego. W tym okresie stwierdzano różnicę w wysokości ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w obu modelach doświadczalnych. W modelu ucisku nadtwardówkowego wartości płynu mózgowo-rdzeniowego przez cały późniejszy czas doświadczenia utrzymywały się na wyższym poziomie niż w krwotokach podpajęczynówkowym wynosząc 45 - 35 mm Hg, podczas gdy w krwotoku podpajęczynówkowym osiągały poziom 25 - 18 mm Hg.

Układowe ciśnienie krwi spadało u zwierząt w obu modelach do stanu wyjściowego lub nawet poniżej /120 - 80 mm Hg/ na okres 30 - 60 sekund. Po tym krótkotrwałym spadku obserwowano ponowny wzrost ciśnienia krwi o około 10 - 40 mm Hg, a następnie przy bardzo znacznych wahaniami wykazywało stałą tendencję spadkową zwłaszcza w modelu ucisku nadtwardówkowego.

Odbarczenie zastosowane u zwierząt z uciskiem nadtwardówkowym prowadziło do obniżenia ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego poniżej wartości występujących przy ucisku, nie osiągało jednak poziomu wyjściowego z przed doświadczenia. Spadkowi ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego towarzyszył spadek układowego ciśnienia krwi poniżej wartości kontrolnych. Ponowne napełnienie balonika prowadziło do wzrostu ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, któremu nie we wszystkich przypadkach towarzyszył wzrost ciśnienia krwi. Zjawisko to występowało zwłaszcza po dalszych dekompresjach w czasie tego samego doświadczenia.

W 7 przypadkach nadtwardówkowego ucisku zaobserwowano dramatyczny spadek układowego ciśnienia krwi poniżej 50 mm Hg z rozszerzeniem źrenic i brakiem ich reakcji na światło. Były to przypadki, w których sekcyjnie stwierdzono cechy wklino-

wania pnia mózgu i migdałków mózdzku do otworu podpotylicz-

nego wielkiego. Wywołane tym zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego uniemożliwiały przeprowadzenie pomiarów ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Zwierzęta przeznaczone do dłuższego przeżycia prowadzone były bez oddechu kontrolowanego. Bezpośrednio po wstrzyknięciu krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej obserwowano u nich zaburzenia oddechowe i prężenia kończyn utrzymujące się od 1,5 godziny do 3 godzin. Zwierzęta wybudzały się narkozy w kilka, a najpóźniej w kilkanaście godzin od wykonania zabiegu, a ich stan kliniczny ulegał szybkiej poprawie. Początkowo były one spowolnione ruchowo, a u części z nich stwierdzano jednostronny niedowład kończyn tylnych, ustępujący w ciągu następnych kilku godzin. Kontrolne pomiary płynu mózgowo-rdzeniowego przeprowadzone w 24 i 48 godzinie, a następnie w 3, 7 i 9 dniu po wywołaniu krwotoku, wykazywały umiarkowany wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wahały się one w granicach od 12 mm Hg w 24 godzinie, do 8 - 6 w 9 dniu po wywołaniu krwotoku podpajęczynówkowego.

Badania makroskopowe mózgu

W mózgach 7 psów i 15 kotów z uciskiem nadtwardówkowym stwierdzano rozległe ogniska krwotoczne w uciśniętej półkuli mózgu. Występowały one w korze i w istocie białej płatów czołowego, ciemieniowego i skroniowego. U części zwierząt były one umiejscowione w okolicy ciemieniowo-skroniowo-potylicznej. Na przekrojach czołowych zarówno półkuli uciśniętej jak i przeciwległej stwierdzono drobne ogniska krwotoczne rozsiane w korze, istocie białej i zwojach podstawy. W 7 przypadkach obecne były drobne ogniska krwotoczne w pniu mózgu. W krwotokach podpajęczynówkowych stwierdzono obecność krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej.

Jej ilość była zmienna w zależności od czasu przeżycia po zabiegu. U zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym świeża krew oklejała sklepiści półkul mózgowych i wypełniała szczelnie zbiornik podpajęczynówkowy podstawy mózgu /ryc. 34/, podczas gdy w grupie zwierząt z dłuższym przeżyciem ilość krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej była mniejsza. Po 14 i 30 dniach stwierdzano jedynie brązowe zabarwienie opon, głównie na podstawie mózgu. Poza kanałem wkłucia, który przebiegał przez korę, istotę białą płata czołowego i boczną część zwojów podstawy nie stwierdzano innych uszkodzeń mięsaszowych mózgu.

Charakterystyka
morfologiczna
aktywności pod-
wzgórzowo-przy-
sadkowego ukła-
du neurosekre-
cyjnego

U zwierząt kontrolnych w jądrach neurosekrecyjnych podwzgórzka przeważały neurony o wysokiej aktywności neurosekrecyjnej należące do typu I, przy prawie równych porcjach neuronów o obniżonej /typ II/ i niskiej /typ III/ aktywności /ryc. 35/. Rzadko występowały ciemne neurony typu IV. Wzdłuż szlaków neurosekrecyjnych przebiegających przez wyniosłość środkową i wewnętrzną warstwę lejka przysadki stwierdzano umiarkowane ilości materiału neurosekrecyjnego, występującego w postaci drobno- i średnioziarnistych złogów, a czasem w postaci kul Herringa. W nerwowym płacie przysadki materiał Gomori-dodatni w podobnie umiarkowanych ilościach gromadził się głównie wokół naczyń krwionośnych.

U zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym stwierdzano zwiększenie ilości komórek neurosekrecyjnych typu II i III, wykazujących cechy obniżonej i niskiej aktywności neurosekrecyjnej. Towarzyszyły im neurocyty typu IV.

Rzadko występowały komórki o wysokiej aktywności neurosekrecyjnej zaliczone do typu I. Stwierdzono przy tym wyraźne różnice w obrazie morfologicznym neuronów jąder wielkokomórkowych w obu modelach doświadczalnych. W nadtwardówkowym ucisku większość neuronów obu jąder charakteryzowała się zbitą cytoplazmą, ciemno wybarwiającą się fuksyną aldehydową i hematoksyliną chromową i obkurczonym, ciemnym jądrem. Miały one nieregularny kształt i dobrze wybarwiające się wypustki osiowe /ryc. 36 a, b, 37 a, b/. Na podstawie ich cech morfologicznych można je było zaliczyć do neuronów neurosekrecyjnych typu II i IV. Część neurocytów jąder przykomorowych wybarwiała się mniej intensywnie, wykazując cechy pośrednie między typem II a III /ryc. 38/. Bardzo rzadko spotykano komórki typu I.

W krwotoku podpajęczynówkowym przeważały neurony typu II. Były to komórki owalne lub nieregularne, zawierające znaczne ilości materiału Gomori-dodatniego. Wykazywały one dość znaczne zróżnicowanie morfologiczne. Różnice te dotyczyły przede wszystkim obrazu jądra i wypustek komórkowych. Przeważały neurony z jasnym jądrem, ze słabo lub zupełnie niewidocznym jąderkiem. Czasami znajdowano w ich cytoplazmie różnej wielkości wodniczki /ryc. 39/. Ich wypustki osiowe były często rozdęte i tworzyły typowe układy paciorkowate /ryc. 40/. Rzadziej spotykano komórki neurosekrecyjne typ III o niskiej aktywności i typu IV, uznane za formy zwyrodnieniowe.

U zwierząt z dłuższym przeżyciem po krwotoku podpajęczynówkowym neurony NSO i NPV wykazywały wysoce zróżnicowaną aktywność neurosekrecyjną. Proporcje poszczególnych typów komórek wykazywały wyraźną zależność od czasu przeżycia zwierząt. W 24 i 48 godzinie po wywołaniu krwotoku podpajęczynówkowego, stwierdzano duże ilości neurocytów o niskiej aktywności

neurosekrecyjnej /typ III/. Towarzyszyły im neurony typu II, które zawierały w swej cytoplazmie znaczne ilości materiału neurosekrecyjnego oraz ciemne komórki podłużne typu IV /ryc. 41/. W 3 i 7 dniu po zabiegu i później w obu jądrach wielko-komórkowych podwzgórza zaznaczała się wyraźna przewaga neuronów typu I o wysokiej aktywności neurosekrecyjnej. Stanowiły one jasne tło dla neuronów typu II i IV /ryc. 42/. Wrzecionowate obkurczone neurony występowały dość licznie jeszcze w 9 i 14 dniu, a nawet później. Niekiedy spotykano komórki pozbawione materiału neurosekrecyjnego i ziarnistości tigridu z rozpadłym jądrem. Ich obraz morfologiczny przypominał zmiany o typie zwyrodnienia osiowego.

Ilość materiału neurosekrecyjnego i jego rozmieszczenie wzdłuż szlaków przykomorowo-nadwzrokowo-przysadkowych wykazywała zależność od wysokości ciśnienia wewnątrzczaszkowego i jego dynamiki oraz czasu trwania procesu patologicznego. Pozostawała również w wyraźnej zależności od aktywności neurosekrecyjnej neuronów NSO i NPV /ryc. 43 a, b, c/. W ucisku nadtwardówkowym materiał neurosekrecyjny występował przede wszystkim w postaci drobnych ziaren rozproszonych w warstwie wewnętrznej, a częściowo w warstwie zewnętrznej lejka przysadki /ryc. 44, 45/. Jego ilość była wyraźnie mniejsza w porównaniu do zwierząt kontrolnych.

W ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym spowodowanym krwotokiem podpajęczynówkowym materiał neurosekrecyjny gromadził się obficie w ilościach znacznie większych, niż u zwierząt kontrolnych w szlakach neurosekrecyjnych w lejku przysadki. Występował on również w formie drobnych ziarnistości znacznie częściej jednak w postaci dużych zbitych konglomeratów. Nie ograniczał się on do przebiegu włókien neurose-

kreacyjnych położonych w wewnętrznej warstwie lejka lecz tworzył również obfite nagromadzenia wokół naczyń krwionośnych w jego warstwie wewnętrznej /ryc. 46/. Niekiedy zbite masy materiału Gomori-dodatniego zalegały między komórkami wyściółki zachyłka lejkowego /ryc. 47/.

W krwotoku podpajęczynówkowym o dłuższym przeżyciu ilość materiału Gomori-dodatniego nagromadzonego wzdłuż szlaków neurosekrecyjnych ulegała stopniowemu zmieszaniu /ryc. 48/. Wyraźne zmniejszenie jego ilości rozpoczynało się począwszy od 3 dnia od chwili wywołania krwotoku podpajęczynówkowego. Miał on tendencję do tworzenia zbitych konglomeratów w wewnętrznej warstwie lejka przysadki /ryc. 49 a, b/. Pod koniec drugiego tygodnia nagromadzenie i rozmieszczenie materiału neurosekrecyjnego w szlakach neurosekrecyjnych było zbliżone do obrazu obserwowanego u zwierząt kontrolnych.

W nerwowym płacie przysadki u zwierząt kontrolnych materiał neurosekrecyjny gromadził się zarówno w formie drobno- jak i gruboziarnistych złogów wokół naczyń krwionośnych i w strefie graniczącej z częścią pośrednią przysadki /ryc. 50/. W ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym wywołanym nadwardówkowym uciskiem mózgu stwierdzano znaczne zmniejszenie ilości materiału neurosekrecyjnego /ryc. 51/. Podobne zmniejszenie, ale nie tak znaczne jak w nadwardówkowym ucisku mózgu, występowało u zwierząt z ostrym i przewlekłym nadciśnieniem wywołanym krwotokiem podpajęczynówkowym /ryc. 52, 53/.

Na wyżej opisane zmiany aktywności układu neurosekrecyjnego nakładały się wtórne zmiany morfologiczne, które towarzyszyły ostremu i przewlekłemu nadciśnieniu wewnątrzczaszkowemu. Były to krwinkotoki i drobne ogniska krwotoczne, występujące w

obrębie NSO i NPV oraz cechy obrzęku o różnym stopniu nasilenia obejmującego całą okolicę podwzgórzowo-przysadkową, wyrażone najsilniej u zwierząt z nadwardówkowym uciskiem mózgu, w którym dochodziło do rozluźnienia utkania szlaków podwzgórzowo-przysadkowych, poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowej oraz przestrzeni podwyściółkowej z gromadzeniem płynu obrzękowego. Towarzyszył im zazwyczaj zastój żylny w naczyniach układu wrotnego i nerwowego płata przysadki.

Odkładanie złożów polisacharydowych i glikogenu w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym

U zwierząt kontrolnych ilość polisacharydów obojętnych i glikogenu odkładana w elementach strukturalnych układu neurosekrecyjnego była niewielka. Materiał PAS dodatni odpowiadający obojętnym mukopolisacharydom znajdowano zwykle wokół naczyń

krwionośnych i w ich ścianach, pod wyściółką zachyłka lejkowego komory III mózgu oraz w oponach miękkich. Natomiast ziarna glikogenu stwierdzano w neuropilu wyniosłości środkowej, rzadziej w nerwowym płacie przysadki. W ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym wywołanym nadwardówkowym uciskiem mózgu zwiększała się ilość materiału PAS dodatniego wokół naczyń krwionośnych w wyniosłości środkowej, w lejku i w nerwowym płacie przysadki oraz pod wyściółką zachyłka lejkowego. Podobne, lecz mniej nasilone odkładanie materiału PAS dodatniego w tych samych okolicach i strukturach układu neurosekrecyjnego obserwowano w ostrym okresie krwotoku podpajęczynówkowego. U części zwierząt w obu modelach doświadczalnych złożu substancji PAS dodatnich stwierdzano również w cytoplazmie komórek nerwowych jąder wielkokomórkowych podwzgórza.

Ilość ziaren glikogenu w wyniosłości środkowej i w nerwowym

płacie przysadki u zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wyraźnie spadała. Wyjątek stanowiły zwierzęta z krwotokiem podpajęczynówkowym, u których sporadycznie znajdowano pojedyncze kule wypełnione ziarnami glikogenu wewnątrz przysadkowej części lejka. U zwierząt w tej grupie doświadczalnej nie stwierdzano odkładania się złogów glikogenu w cytoplazmie neuronów neurosekrecyjnych jąder NSO i NPV. U zwierząt z przewlekłym krwotokiem podpajęczynówkowym materiał PAS dodatni, odpowiadający mukopolisacharydom obojętnym znajdowano w umiarkowanych ilościach w ścianach naczyń krwionośnych i wokół nich, pod wyściółką zachyłka lejkowego i w kulach przypominających kule Herringa.

Ilość złogów glikogenu w strukturach układu neurosekrecyjnego zwiększa się w okresie między 2 a 9 dniem po zabiegu. Najobfitsze znajdowano w neuropilu wyniosłości środkowej, skąpsze w lejku i najuboższe w nerwowym płacie przysadki. Łańcuszkowy układ ziaren glikogenu w warstwie włóknistej wyniosłości środkowej i w lejku sugerował ich związek z włóknami neurosekrecyjnymi względnie z wypustkami komórek glejowych /ryc. 54/. Ponadto, wewnątrz przysadkowej części lejka stwierdzano obecność ziaren glikogenu w części balonowato rozdętych tworów o wymiarach od 6 do 200 nm, uznanych za tzw. puste kule Herringa. Ilość złogów w poszczególnych kulach wahała się od kilkunastu ziaren do ich bardzo obfitego nagromadzenia /ryc. 55, 56, 57 /. Poza złogami glikogenu, związanymi z elementami strukturalnymi układu neurosekrecyjnego, ^{stwierdzano również} ich obecność w neuropilu wyniosłości środkowej i w mezenchymalnych elementach strukturalnych nerwowego płata przysadki.

Nie obserwowano natomiast odkładania się złogów glikogenu w cytoplazmie neuronów NSO i NPV.

Zmiany ultrastrukturalne nerwowej części przysadki

U zwierząt kontrolnych we włóknach neurosekrecyjnych wchodzących w skład szlaków podwzgórzowo-przysadkowych występowały ziarnistości elementarne o rozmiarach od 120 do 200 nm. Większość z nich wypełniona była osmofilnym materiałem. Tylko część ziaren była jego pozbawiona. Oprócz ziarnistości elementarnych w aksoplazmie włókien neurosekrecyjnych stwierdzano neurofilamenty, neurotubule i mitochondria /ryc. 58/. Włókna te na swoim przebiegu tworzyły liczne rozszerzenia /2 - 6 um/ odpowiadające kulom Herringa, które oprócz wymienionych elementów subkomórkowych zawierały ziarnistości peptogeryczne /150 - 300 nm/ oraz pojedyncze ciała polimorficzne. W nerwowym płacie przysadki większość włókien neurosekrecyjnych i ich zakończeń położona była wokół ścian naczyń krwionośnych lub pozostawała w bliskim kontakcie z perikariami lub wypustkami pituicytów /ryc. 59 a,b/. Zakończenia włókien neurosekrecyjnych były wypełnione ziarnistościami elementarnymi, o budowie przypominającej niekiedy układy krystaliczne /ryc. 60/. Oprócz ziarnistości neurosekrecyjnych w zakończeniach włókien występowały mitochondria, pojedyncze neurotubule oraz jasne pęcherzyki o wymiarach 50 nm.

W obu modelach doświadczalnego ostrego nadciśnienia zmiany ultrastrukturalne w nerwowej części przysadki były podobne i różniły się jedynie stopniem nasilenia. Były one silniej wyrażone w nadtwardówkowym ucisku mózgu niż w krwotoku podpajęczynówkowym. Zmiany te charakteryzowały się obrzmieniem włókien neurosekrecyjnych i znacznym zmniejszeniem ilości ziaren ele-

mentarnych /ryc. 61, 62/. Nierzadko obserwowano prawie lub zupełnie puste zakończenia neurosekrecyjne wypełnione kłaczkowatą treścią /ryc. 63, 64/. Ziarnistości neurosekrecyjne, zachowane we włóknach i zakończeniach wykazywały zmiany w strukturze, dotyczące zarówno kształtu jak i gromadzenia materiału osmofilnego. Były to na ogół ziarna o nieregularnym kształcie i elektronowo jasnym wnętrzu. Niektóre z nich związane były z błoną otaczającą włókna nerwowe /ryc. 65, 66/. Zmniejszeniu ilości ziaren neurosekrecyjnych towarzyszyły objawy egzocytozy błon włókien neurosekrecyjnych i zwiększenie ilości jasnych pęcherzyków o wymiarach 50 nm /ryc. 67, 68/.

Zmianom strukturalnym włókien neurosekrecyjnych towarzyszyły nieprawidłowości w obrazie pituicytów. Wykazywały one cechy obrzmienia, ich ziarnista cytoplazma była prawie całkowicie pozbawiona organelli subkomórkowych /ryc. 69/. Częstym zjawiskiem spotykanym w nerwowej części przysadki były różnej wielkości wodniczki zawarte między warstwami otoczki jądrowej pituicytów. Równocześnie z uwypukleniami warstwy zewnętrznej otoczki jądrowej pituicytów w ich cytoplazmie pojawiały się okrągłe lub owalne twory pokryte od zewnątrz licznymi rybosomami. Przypominały one rozdęte zbiorniki siatki śródplazmatycznej /ryc. 70, 71, 72/. Ciemne zagęszczenie na błonie podstawnej naczyń, nasilona egzocytoza błony otaczającej włókno neurosekrecyjne i znaczne ilości jasnych pęcherzyków o wymiarach 50 nm sugerować mogły zwiększone uwalnianie neurohormonów /ryc. 73, 74/.

U zwierząt z przewlekłym krwotokiem podpajęczynówkowym, zmiany strukturalne w nerwowej części przysadki były bardziej urozmaicone. W 24 i 48 godzinie po wywołaniu krwotoku podpajęczynówkowego obserwowano zmiany obrzmienia niektórych włókien

neurosekrecyjnych i ich zakończeń. Zmianom tym z jednej strony towarzyszył ubytek ziaren neurosekrecyjnych, z drugiej zaś, gromadzenie się ziaren glikogenu /ryc. 75, 76, 77, 78/. W tym okresie obserwowano zwiększoną egzocytozę błon włókien neurosekrecyjnych /ryc. 79/ oraz zaburzenia w strukturze ziarnistości elementarnych. W niektórych włóknach i kulach Herringa ziarnistości neurosekrecyjnej zawierały liczne, ciemne, osmofilne wtręty, odpowiadające prawdopodobnie nagromadzeniu glikoproteidów /ryc. 80/. W 3, 4 i 7 dniu po wywołaniu krwotoku podpajęczynówkowego zwiększała się ilość tzw. reaktywnych postaci kul Herringa. Jedne z nich, obok ziaren elementarnych, zawierały umiarkowaną ilość tworów fagozomalnych /ciała wieloblaszkowe i wielopęcherzykowe/, neurotubule, mitochondria i pojedyncze ziarna glikogenu /ryc. 81, 82/. Inne natomiast pozbawione były zupełnie ziaren neurosekrecyjnych, ale posiadały bogatą sieć neurofilamentów i tworów neurotubularnych /ryc. 83/. Spotykano także olbrzymie, zwyrodniałe postacie kul Herringa o wymiarach około 150 um, wypełnione obfitymi, zbitymi złogami glikogenu i pojedynczymi kroplami tłuszczu /ryc. 84/. Położone one były zazwyczaj w bliskim sąsiedztwie naczyń krwionośnych. Podobnie jak u zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym nieprawidłowości struktury włókien neurosekrecyjnych towarzyszyły zmianom reaktywnym w pituicytach. Stosunkowo częstym zjawiskiem było występowanie niezmienionych włókien neurosekrecyjnych w cytoplazmie pituicytów /ryc. 85, 86/. Sporadycznie spotykano również pituicyty, w których cytoplazmie gromadzony był materiał tłuszczowy.

Stężenie wazopresyny we krwi u kotów z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym

U wszystkich zwierząt, u których nadciśnienie wewnątrzczaszkowe wywoływano przez nadtwardówkowy ucisk mózgu stwierdzono wzrost stężenia wazopresyny we krwi. Poziom wazopresyny w surowicy krwi mierzony bezpośrednio po wypełnieniu balonika był kilkakrotnie lub nawet kilkaset razy wyższy w stosunku do wartości wyjściowych i wahał się w granicach od 28,3 uU/ml do 182 uU/ml. Powtórne wypełnienie balonika uprzednio opróżnionego na okres czasu od 30 sekund do 5 minut powodowało równie wysoki wzrost poziomu wazopresyny w surowicy krwi, jak przy pierwszym wypełnieniu, a uzyskane wartości wahały się w granicach od 54 uU/ml do 152 uU/ml. Były to wartości bardzo wysokie w porównaniu z poziomem wazopresyny w surowicy zwierząt kontrolnych /2,3 uU/ml - 6,4 uU/ml/. Ścisłą zależność między wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym i poziomem wazopresyny a wzrostem układowego ciśnienia krwi, obserwowano jedynie przy pierwszym wypełnianiu balonika. Przy następnych wypełnieniach korelacja ta była słabsza. W przedziałach czasowych między pierwszym a kolejnym wypełnieniem balonika obserwowano stały wysoki poziom wazopresyny we krwi, przy tym przy kolejnych napełnieniach, poprzedzonych dekompresją, wzrost ten osiągał wyższy poziom wazopresyny w surowicy krwi u zwierząt z nadtwardówkowym uciskiem mózgu /wykres 1/.

Gwałtowny wzrost poziomu wazopresyny w surowicy krwi stwierdzono również bezpośrednio po wprowadzeniu krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej. Wzrost ten u poszczególnych zwierząt był różny i wahał się w granicach od 7,6 uU/ml do 720 uU/ml, przy wyjściowym poziomie wazopresyny wynoszącym 2,7 uU/ml - 3,7 uU/ml. Podobnie jak w modelu ucisku nadtwardówkowego stężenie wazopresyny w surowicy w czasie wprowadzania krwi do przestrze-

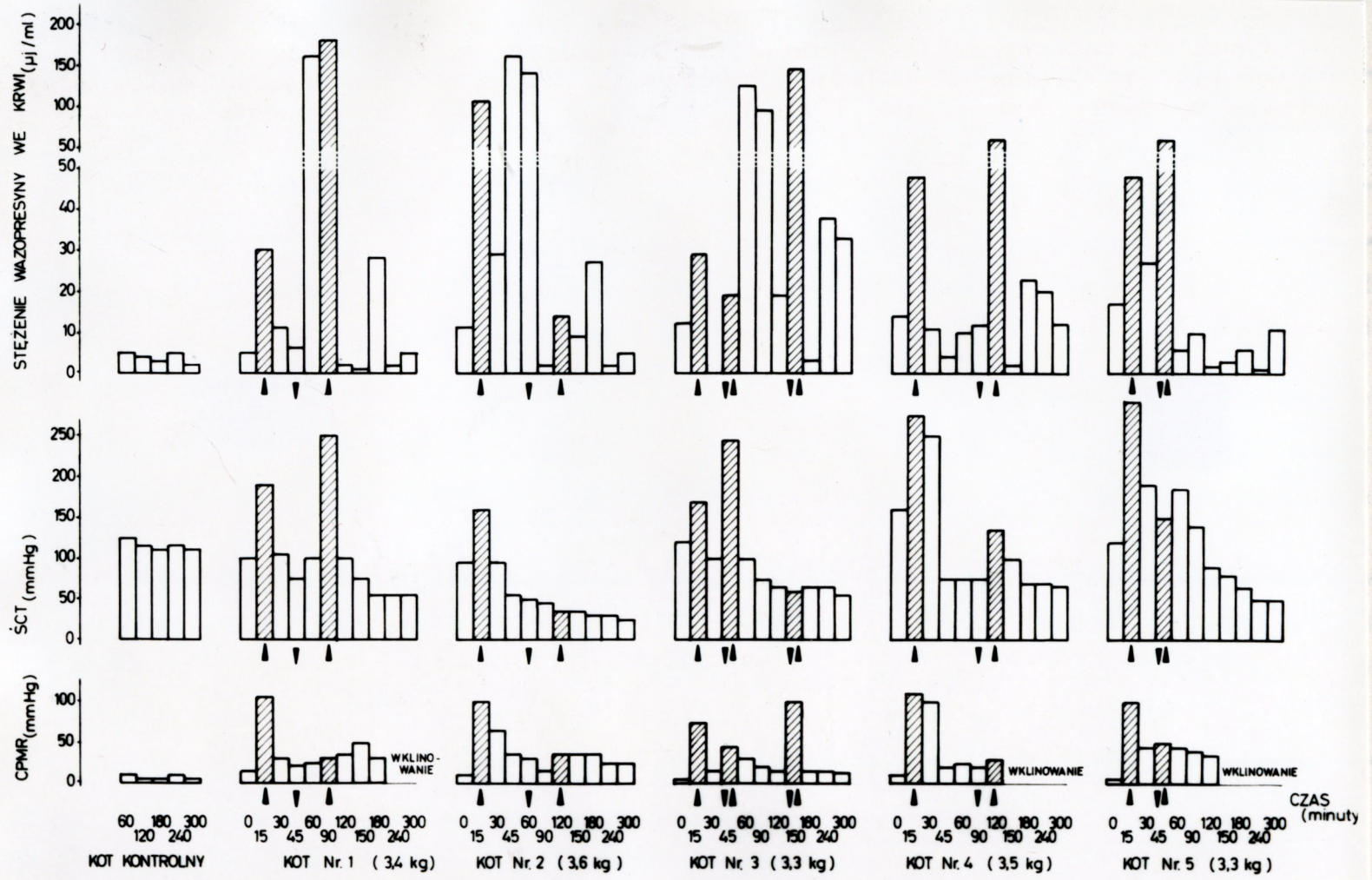
ni podpajęczynówkowej wykazywało ścisły związek ze wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Równocześnie występował wzrost ciśnienia tętniczego krwi. W 30 minucie doświadczenia obserwowano obniżenie stężenia wazopresyny nieraz poniżej poziomu wyjściowego. W późniejszym okresie stwierdzono stały wzrost wazopresyny z wyjątkiem jednego zwierzęcia. Ponowne stopniowo wzrastające stężenie hormonu rozpoczynało się po upływie 1 godziny od wywołania krwotoku podpajęczynówkowego i osiągało maksymalne wartości między 3 a 5 godziną doświadczenia. Stężenie wazopresyny we krwi w tym czasie było znacznie wyższe niż w pierwszych 30 - 45 minutach doświadczenia. Jednakże w tej fazie doświadczenia brak było wyraźnej zależności między poziomem wazopresyny we krwi, a ciśnieniem tętniczym krwi i ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Zmiany poziomu wazopresyny w czasie doświadczenia miały charakter falisty. Szczegółowe dane dotyczące poziomu wazopresyny w surowicy krwi kotów z krwotokiem podpajęczynówkowym przedstawiono na wykresie 2.

Ciśnienie osmotyczne krwi U zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wywołanym nadtwardówkowym uciskiem mózgu stężenie osmotyczne krwi nie wykazywało statystycznie znamiennych zmian w 4 przypadkach, tylko w jednym było ono znamienne wyższe.

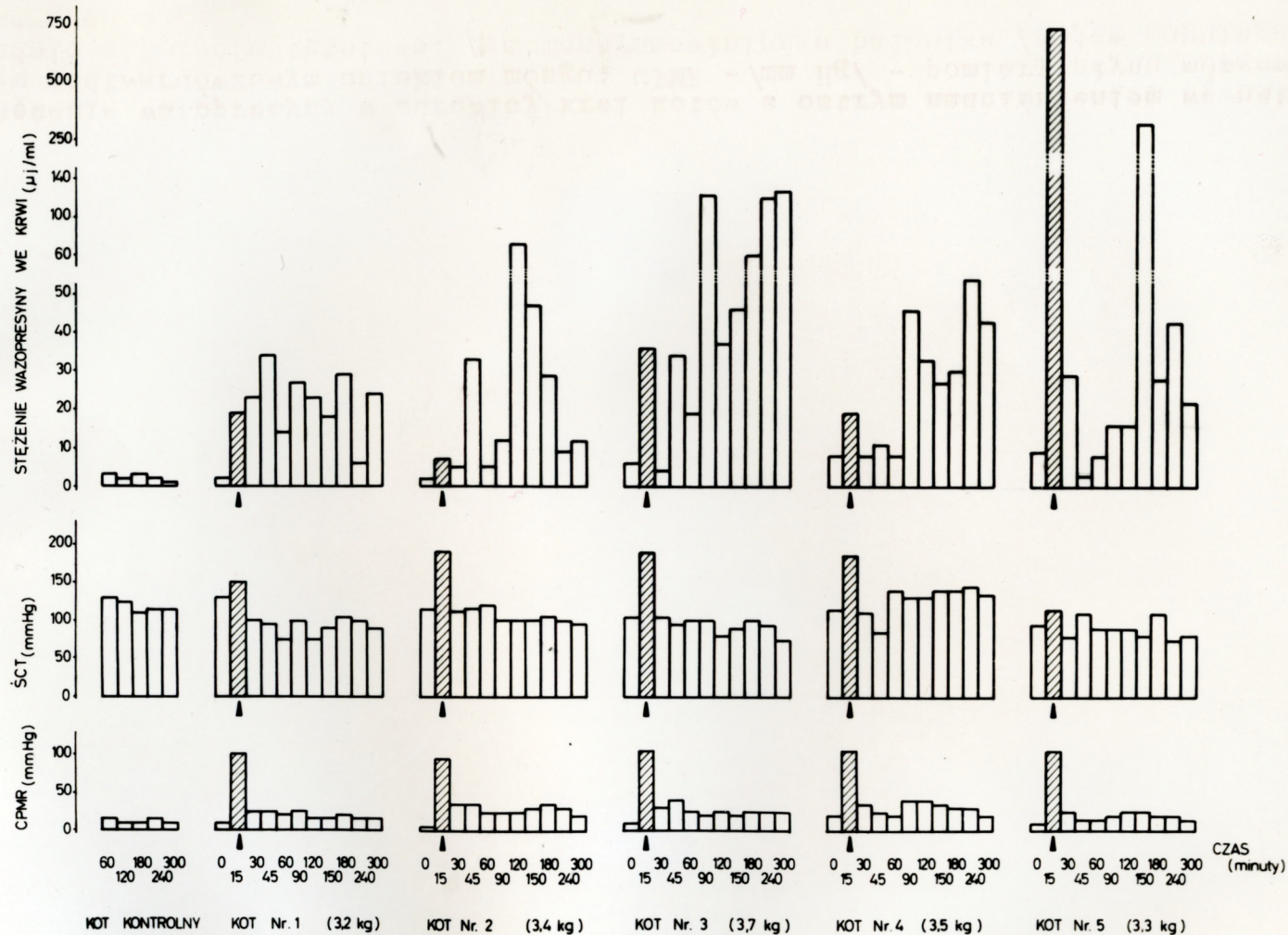
W pierwszej fazie krwotoku podpajęczynówkowego obejmującej okres od wprowadzenia krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej do 90 minuty ciśnienie osmotyczne krwi wykazywało tendencję do obniżania się. Statystycznie znamienne obniżenie stwierdzono w dwu przypadkach, a w pozostałych zmiany osmolalności krwi nie miały cech statystycznej znamienności. W późniejszej fazie od 90 minuty do 5 godziny trwania doświadczenia nie stwierdzono różnic w stężeniu osmotycznym krwi w 4 przypadkach, a tylko w

jednym przypadku obserwowano jego znamienny wzrost. Zmiany osmolalności w surowicy krwi u zwierząt z obu grup doświadczalnych wyrażono w procentach wartości uzyskanych u zwierząt kontrolnych. Zestawienie wyników przedstawia tabela 1.

Stężenie sodu w surowicy krwi U zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym zmiany stężenia sodu w surowicy krwi były bardziej zaznaczone w grupie zwierząt z krwotokiem podpajęczynówkowym, niż w modelu ucisku nadtworówkowego. Obserwowano tu znamienny spadek stężenia sodu we krwi u wszystkich zwierząt z wyjątkiem jednego. W nadtworówkowym ucisku ocenę stężenia sodu w surowicy krwi przeprowadzono tylko u 4 zwierząt. W 3 przypadkach zmiany były nieistotne, a u 1 zanotowano jego znamienny spadek. Wyniki badań stężenia sodu w surowicy krwi u zwierząt w obu grupach doświadczalnych wyrażano w procentach wartości uzyskanych u zwierząt kontrolnych. Wyniki tych badań zestawiono w tabeli 2.



Wykres 1. Stężenie wazopresyny w surowicy krwi kotów z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym spowodowanym nadciśnieniem uciskiem mózgu. CPMR - /mm Hg/ - pomiary płynu mózgowo-rdzeniowego. SCT - średnie ciśnienie tętnicze. ↑ moment napełniania balonika /objaw Cushinga/.
 ↓ moment "odbarczania".



Wykres 2. Stężenie wazopresyny w surowicy krwi u kotów z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wywołanym przez wprowadzenie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej na podstawie mózgu. CPMR /mm Hg/ - pomiary ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego w zbiorniku wielkim mózgu. SCT /mm Hg/ - średnie ciśnienie tętnicze. \uparrow moment wprowadzania krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej /objaw Cushinga/.

Tabela 1. Zmiany ciśnienia osmotycznego surowicy krwi u kotów w ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym

Czas trwania doświadczenia		$\bar{x} \pm SD^{\#}/$					
		Kot-kontrola	Kot 1	Kot 2	Kot 3	Kot 4	Kot 5
0		100 ^{###/}	100	100	100	100	100
Krwotok podpajęczyńkowy	15° - 1 1/2 g	99,45 ± 1,05 /5/ ^{###/}	100,68 ± 0,96 p > 0,005 /5/	97,22 ± 4,44 p > 0,1 /5/	94,16 ± 1,89 p < 0,005 /5/	99,42 ± 0,57 p > 0,25 /5/	96,21 ± 3,11 p < 0,1 /5/
	1 1/2 - 5g	99,45 ± 1,05 /5/	101,95 ± 0,55 p < 0,005 /5/	96,17 ± 5,01 p > 0,05 /5/	98,55 ± 1,36 p > 0,1 /5/	98,38 ± 2,81 p > 0,1 /5/	100,13 ± 1,49 p > 0,1 /5/
Krwotok nadtwar-dówkowy	15° - 5g	100,00 ± 0,4 /5/	101,60 ± 3,6 p > 0,1 /10/	101,30 ± 1,3 p < 0,05 /10/	100,00 ± 0,9 - /10/	102,65 ± 1,83 p > 0,05 /10/	100,30 ± 2,3 p > 0,25 /10/

^{#/} Obliczenia statystyczne wykonano wg wzoru Studenta

$\bar{x} \pm SD$ - średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe

p - prawdopodobieństwo błędu

^{###/} Wyniki wyrażano w % wartości Posm w surowicy krwi przed wywołaniem wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, które każdorazowo przyjmowano za 100%

^{###/} Liczby w nawiasach określają ilość wykonanych pomiarów

Tabela 2. Zmiany stężenia sodu w surowicy krwi u kotów w ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym

Czas trwania doświadczenia	$\bar{x} \pm SD^{*}$					
	Kot-kontrola	Kot 1	Kot 2	Kot 3	Kot 4	Kot 5
0	100 ^{xx} /	100	100	100	100	100
Krwotok podpajęczyńkowy	101,53 \pm 3,28 /5/ ^{xxx} /	97,8 \pm 1,27 p < 0,005 /5/	93,06 \pm 1,54 p < 0,005 /5/	82,95 \pm 2,75 p < 0,005 /5/	98,97 \pm 1,03 p > 0,1 /5/	91,08 \pm 11,76 p < 0,005 /5/
	1 1/2 - 5g	101,53 \pm 3,28 /5/	97,44 \pm 4,10 p < 0,05 /5/	95,61 \pm 5,13 p < 0,005 /5/	86,12 \pm 2,14 p < 0,005 /5/	103,14 \pm 8,89 p > 0,25 /5/
Krwotok nadtwardówkowy	100,8 \pm 1,8 /5/	93 \pm 7,0 p < 0,05 /10/		97,6 \pm 4,1 p > 0,05 /10/	95,2 \pm 6,2 p > 0,05 /10/	103,2 \pm 5,7 p > 0,1 /10/

*/ Obliczenia statystyczne wykonano wg wzoru Studenta

$\bar{x} \pm SD$ - średnia arytmetyczna \pm odchylenie standardowe

p - prawdopodobieństwo błędu

xx/ Wyniki wyrażano w % wartości stężenia sodu w surowicy krwi przed wywołaniem wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, które każdorazowo przyjmowano za 100%

xxx/ Liczby w nawiasach określają ilość wykonanych pomiarów

D Y S K U S J A

Wyniki porównawczych badań morfologicznych podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego u ludzi i u zwierząt doświadczalnych w ostrym i w przewlekłym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym wskazują na występowanie zróżnicowanych w swoim natężeniu i charakterze zmian, które można uznać z jednej strony za wykładniki zaburzonej aktywności neurosekrecyjnej, z drugiej zaś za wyraz zachodzących procesów zwyrodnienia i odnowy tkankowej. Proporcje tych zmian i ich natężenia były różne w poszczególnych fazach nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, a w materiale doświadczalnym wykazywały wyraźną zależność od rodzaju doświadczenia.

U ludzi w ostrej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego w jądrach neurosekrecyjnych podwzgórza przeważały neurony typu II i III nad komórkami typu I i IV. Nieznaczne ilości Gomori-dodatniego materiału były nieregularnie rozrzucone na przebiegu szlaków neurosekrecyjnych i w tylnym płacie przysadki. Występowało zmniejszenie ilości ziaren elementarnych we włóknach neurosekrecyjnych i w ich zakończeniach, któremu towarzyszyło zwiększenie ilości jasnych pęcherzyków i ciemnych struktur lizosomalnych.

Obraz zmian morfologicznych w przysadkowo-podwzgórzowym układzie neurosekrecyjnym w przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi był bardziej zróżnicowany. W jądrach nadwzrokowych i przykomorowych występowały neurony typu II, III i IV. Obok nich nierzadko stwierdzano komórki o cechach

zwyrodnienia osiowego oraz tzw. cienie komórkowe. Częstość zjawiskiem były ograniczone ubytki komórek nerwowych. W szlakach neurosekrecyjnych i w tylnym płacie przysadki obserwowano niewielkie lub wręcz śladowe ilości materiału Gomori-dodatniego. W zakończeniach neurosekrecyjnych i w kulach Herringa ilość ziaren elementarnych, neurotubul i mitochondriów była zmniejszona, gromadziły się w nich natomiast liczne struktury wielopęcherzykowe i wielobłoniaste. Cytoplazma pituicytów zawierała liczne kule tłuszczowe, złogi lipofuscyny i ciemne błoniaste twory. W mikroskopie świetlnym w części nerwowej przysadki znajdowano ponadto olbrzymie obumierające komórki wypełnione licznymi polichromatycznymi ziarnistościami. Badanie mikroskopowo-elektronowe pozwoliło na zweryfikowanie tych ziarnistości jako autofagosomów, wypełnionych fragmentami rozpadłych włókien neurosekrecyjnych i złoгами lipofuscyny. Mniej uszkodzone włókna neurosekrecyjne wykazywały cechy odnowy, której wyrazem było zwiększenie w ich zakończeniach i w kulach Herringa ilości mitochondriów i struktur tubularnych.

Ostremu nadciśnieniu wewnątrzczaszkowemu u zwierząt doświadczalnych towarzyszyły niemal wyłącznie obrazy stanowiące wykładnik zmian aktywności neurosekrecyjnej. Różniły się one jednak w sposób istotny w swoim natężeniu w obu modelach nadciśnienia. W nadtwardówkowym ucisku mózgu w jądrach neurosekrecyjnych przeważały neurony typu II, IV i III nad neuronami typu I, podczas gdy w krwotoku podpajęczynówkowym najobficiej występowały neurony II i III typu, przy stosunkowo mniej licznych neuronach typu IV i rzadko spotykanych neuronach typu I. Jeszcze wyraźniejsze różnice dotyczyły gromadzenia materiału neurosekrecyjnego na przebiegu szlaków nadwzrokowo- i przykomorowo-przysadkowych i w nerwowym płacie przysadki. W nad-

twardówkowym ucisku spostrzegano jedynie nieznaczne ilości drobnoziarnistego materiału Gomori-dodatniego zarówno w drogach neurosekrecyjnych jak i w strukturach narządu neurohemalnego, podczas gdy w doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym w wewnętrznej części lejka odpowiadającej położeniu szlaków neurosekrecyjnych, stwierdzano obfite złogi gruboziarnistego materiału Gomori-dodatniego. Zmiany ultrastrukturalne w tylnym płacie przysadki, wyrażające się ubytkiem ziarnistości elementarnych i zwiększeniem ilości jasnych pęcherzyków w zakończeniach włókien neurosekrecyjnych były wyraźnie bardziej nasilone w modelu ucisku nadtwardówkowego. Różnice ilościowe w aktywności neurosekrecyjnej w obu modelach doświadczalnych znajdowały również wyraz w poziomie wazopresyny we krwi zwierząt. W obu przypadkach ostry wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego prowadził do gwałtownego wzrostu poziomu wazopresyny we krwi, któremu we wczesnej fazie doświadczenia towarzyszyło podwyższenie układowego ciśnienia krwi. W obu modelach doświadczalnych podwyższony poziom wazopresyny utrzymywał się do końca obserwacji. Jednakże w ucisku nadtwardówkowym przyrósł ten był niższy /28,3 - 182 uU/ml/ niż w krwotoku podpajęczynówkowym /7,6 uU - 720 uU/ml/, a ponadto w pierwszym przypadku wykazywał on wyraźną tendencję spadkową w końcowej fazie doświadczenia. Tylko w modelu krwotoku podpajęczynówkowego, zresztą nie u wszystkich zwierząt, wzrostowi stężenia wazopresyny we krwi towarzyszył spadek poziomu sodu i osmolalności krwi, charakterystyczny dla zespołu nadmiernego niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego /Schwartz i wsp. 1957/.

W przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego u zwierząt doświadczalnych, ograniczonego ze względów metodycznych wyłącznie do modelu krwotoku podpajęczynówkowego, zmiany w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym ulegały ewolucji w miarę upływu czasu od zabiegu doświadczalnego. W pierwszych 48 godzinach obraz jąder neurosekrecyjnych podwzgórza nie różnił się w sposób istotny od stwierdzonego w fazie ostrej nadciśnienia. Przeważały w nich kolejno neurony II, III i IV typu. W późniejszym okresie ilość poszczególnych typów neuronów zmieniała się, aż do osiągnięcia równych proporcji komórek wszystkich typów. Stopniowo zmniejszała się również zawartość ziarnistości Gomori-dodatnich na przebiegu szlaków neurosekrecyjnych. U zwierząt z najdłuższym przeżyciem umiarkowane ilości ziarnistego materiału były równomiernie rozmieszczone na poszczególnych poziomach układu.

Zmiany ultrastrukturalne w tylnym płacie przysadki były bardziej zróżnicowane niż w ostrej fazie nadciśnienia. Oprócz zmian, stanowiących wykładniki zaburzeń czynności neurowydzielniczej, wyrażających się zmniejszeniem ziarnistości elementarnych, zwiększeniem ilości pęcherzyków jasnych i objawami wzmożonej egzocytozy, stwierdzano obecność zmian wstecznych i cechy odnowy tkankowej. Podobnie jak w materiale ludzkim, zmiany wsteczne charakteryzowały się nagromadzeniem we włóknach neurosekrecyjnych ciemnych ciał wielopęcherzykowych i błoniastych oraz złogów glikogenu, a zmiany postępowe - zwiększeniem ilości neurotubul, neurofilamentów i mitochondriów.

Nieprawidłowościom strukturalnym w poszczególnych elementach PPUN towarzyszyły cechy uszkodzeń tkankowych występujące zarówno w podwzgórzu, lejku jak i w tylnym płacie przysadki.

Wśród nich dominowały wykładniki obrzęku, wyrażające się rozluźnieniem utkania tkanki, porozsuwaniem pasm włókien nerwowych oraz gromadzeniem się PAS-dodatniego płynu wokół naczyń, pod wyściółką zachyłka lejkowego komory III oraz wzdłuż włókien szlaków neurosekrecyjnych w lejku. Wykładniki obrzęku były bardziej nasilone u ludzi z krótkotrwałym przeżyciem i u zwierząt z nadtwardówkowym uciskiem mózgu niż u ludzi z długotrwałym przeżyciem i u zwierząt w ostrej i przewlekłej fazie krwotoku podpajęczynówkowego. U tych ostatnich stwierdzono natomiast obfite nagromadzenie złogów glikogenu w neuropilu wyniosłości środkowej i w zakończeniach nerwowych w wewnątrzprzysadkowej części lejka.

U ludzi, zmarłych zarówno w ostrej jak i przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, spotykano często drobne krwotoki i ogniska martwicy umiejscowione głównie w lejku, uszkadzające szlaki neurosekrecyjne. Drobne ogniska krwotoczne w obrębie jąder wielkokomórkowych spotykano zarówno u ludzi jak i w materiale zwierzęcym.

Porównanie zmian strukturalnych występujących w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym w przypadkach wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi i u zwierząt doświadczalnych wskazuje na niemal całkowitą identyczność obrazów stwierdzonych u ludzi w ostrej fazie nadciśnienia i u zwierząt w ucisku nadtwardówkowym. Jedyne różnice polegały na odmiennych proporcjach poszczególnych typów neuronów neurosekrecyjnych w wielkokomórkowych jądrach podwzgórza. Przypadki ludzkie różniły się mniejszym proporcjonalnie udziałem neuronów typu IV, stanowiących obok typu II najczęstszy rodzaj komórek nerwowych u zwierząt z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym wywołanym nadtwardówkowym uciskiem mózgu.

Odrębności obrazu morfologicznego PPUN u zwierząt z doświadczalnym krwotokiem podpajęczynówkowym w fazie ostrej wyrażały się obfitym nagromadzeniem materiału neurosekrecyjnego w szlakach podwzgórzowo-przysadkowych lejka. W przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi i u zwierząt obraz PPUN był zasadniczo zbliżony, z tym jednak że w materiale ludzkim zarówno zmiany zwyrodnieniowe jak i cechy odnowy tkankowej były bardziej nasilone. Wydaje się, że różnice te odnieść należy do częściej spotykanych u ludzi wykładników nieprawidłowości tkankowych, takich jak ogniska krwotoczne lub ogniska martwicy, uszkadzających struktury podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego. Celowy dobór materiału doświadczalnego w określonych odstępach czasu pozwalał na prześledzenie sekwencji procesu normalizacji obrazu morfologicznego PPUN u zwierząt w późnych stadiach przewlekłego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Zjawiska tego nie obserwowano u ludzi, co można wiązać z postępującym procesem chorobowym, prowadzącym do zejścia śmiertelnego, zmianami przed- i pośmiertnymi itp.

Stwierdzone zmiany morfologiczne w obrazie PPUN pozwalają na próbę określenia stopnia jego aktywności w ostrym i przewlekłym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym. Przeprowadzono ją w oparciu o kryteria oceny zastosowane przez Polenova /1968/, który scharakteryzował wykładniki morfologiczne normo-, hiper- i hipofunkcji podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego. Stan ustabilizowanej normofunkcji układu charakteryzuje się według Polenova /1968/ równymi proporcjami poszczególnych typów neuronów neurosekrecyjnych w jądrach wielkokomórkowych podwzgórza, oraz umiarkowaną ilością materiału Gomori-dodatniego występującą na przebiegu szlaków podwzgórzowo-przysadkowych i w tylnym płacie przysadki. Stan nadczynności PPUN wyraża się

przewagą neuronów I typu, syntetyzujących neurohormon w jądrach wielkokomórkowych oraz skąpym nagromadzeniem materiału Gomori-dodatniego we włóknach szlaków neurosekrecyjnych i w nerwowym płacie przysadki. W obrazie mikroskopowo-elektronowym stwierdza się zmniejszenie ilości ziaren elementarnych w zakończeniach włókien z równoczesnym wzrostem ilości jasnych pęcherzyków. Dla obniżonej aktywności PPUN, typowy jest wzrost ilości neuronów typu II, gromadzących materiał Gomori-dodatni w jądrach mądzwrokowych i przykomorowych podwzgórza i obfite jego zaleganie w szlakach neurosekrecyjnych i w nerwowej części przysadki. Kryteria te opracowane dla oceny zmian czynności PPUN w stanach fizjologicznych, takich jak ciąża, poród, laktacja itp. okazały się niewystarczające w sytuacji patologicznej, jaką stwarzał wzrost ciśnienia śródczaszkowego, stanowiący dla PPUN bodziec o niefizjologicznym natężeniu, powodujący zaburzenie jego czynności i rozwój strukturalnych uszkodzeń.

Najdogodniejsze warunki porównania obrazu morfologicznego PPUN z jego stanem czynnościowym stwarzały oba modele doświadczalnego ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w których przeprowadzono równoczesne pomiary poziomu wazopresyny we krwi. Wnioskowanie o stanie czynnościowym układu w oparciu o jego wykładniki morfologiczne w materiale ludzkim w przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowegoⁱ zwierząt doświadczalnych musiało z konieczności opierać się o podobieństwa i odrębności w stosunku do doświadczalnych grup nadciśnienia ostrego. W obu modelach doświadczalnych ^{ostrego} nadciśnienia wewnątrzczaszkowego stwierdzono wzrost wydzielania wazopresyny do krwi, wskazujący na wzmożoną czynność układu neurosekrecyjnego. Jego obraz morfologiczny w nadciśnieniu wywołanym uciskiem nadtwardówkowym różnił się od stwierdzonego w doświadczalnym krwotoku

podpajęczynówkowym. W obu modelach z kolei wykazywał odrębności w stosunku do kryteriów wysokiej aktywności podanych przez Polenova /1968/.

Najbardziej zbliżony do wykładników nadczynności był obraz PPUN w ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym wywołanym uciskiem nadtwardówkowym, różnił się jednak od nich niską zawartością neuronów typu I w jądrach neurosekrecyjnych, przy przewadze neuronów typu II. Obraz szlaków podwzgórzowo-przysadkowych i ich zakończeń w tylnym płacie przysadki spełniał morfologiczne kryteria wzmożonej aktywności. W przypadku ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego w doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym, w obrazie morfologicznym PPUN występowały cechy uznane przez Polenova /1968/ zarówno za wykładniki wzmożonej jak i obniżonej aktywności. Do pierwszych należały zmiany w zakończeniach włókien neurosekrecyjnych w tylnym płacie przysadki, do drugich przewaga neuronów typu II i III nad neuronami typu I w jądrach neurosekrecyjnych i obfite nagromadzenie materiału Gomori-dodatniego na przebiegu szlaków podwzgórzowo-przysadkowych. W świetle wyników pomiarów poziomu wazopresyny we krwi obrazy uzyskane w obu modelach doświadczalnych należałoby jednakże uznać za wykładnik wzmożonej aktywności układu neurosekrecyjnego. Różnice pomiędzy nimi można odnieść za Polenovem /1968/ do zróżnicowania siły bodźca aktywującego PPUN. Nadtwardówkowy ucisk mózgu był niewątpliwie bodźcem patologicznym o większym natężeniu niż wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowany wprowadzeniem krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej. Wskazują na to zarówno wyższe wartości ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, jak i większe uszkodzenie struktur podwzgórzowo-przysadkowych w tym modelu

doświadczalnym. Warunki aktywacji PPUN pogłębiało wielokrotne wypełnianie balonika nadtwardówkowego, któremu każdorazowo towarzyszył zwiększony wyrzut neurohormonu. W związku z powyższym mogło dochodzić do znacznego obniżenia rezerw substancji neurosekrecyjnej, ograniczonych wyłącznie do perikarionów neuronów typu II i III w jądrach wielkokomórkowych podwzgórza. Zmniejszona ilość neuronów typu I - aktywnie syntetyzujących neurohormon, przy przewadze nieczynnych komórek typu IV mogła z kolei wskazywać na wyczerpywanie się czynnościowe układu. Przypuszczenie to znajduje poparcie w zmniejszających się rzutach wazopresyny przy kolejnych napełnianiach balonika. W warunkach mniej drastycznego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, jakie stwarzał doświadczalny krwotok podpajęczynówkowy rezerwy substancji neurosekrecyjnej były większe, co wyrażało się nagromadzeniem materiału Gomori-dodatniego zarówno w neuronach typu II i III, jak i w szlakach podwzgórzowo-przysadkowych. To ostatnie zjawisko wskazywać może również na wolniejszy transport substancji neurosekrecyjnych w warunkach aktywacji układu w fazach poprzedzających osiągnięcie maksymalnego natężenia bodźca. W modelu krwotoku podpajęczynówkowego podobnie jak w ucisku nadtwardówkowym dochodziło również do zmniejszenia ilości komórek neurosekrecyjnych typu I, przy czym ilość nieczynnych komórek typu IV była mniejsza. Obrazy PPUN uzyskane w warunkach patologicznych wskazują na możliwość "rozszczenia" poszczególnych faz zjawiska neurosekrecji. Wzmoczone wydzielanie substancji neurosekrecyjnych do układu naczyniowego, którego wykładnikiem w obu modelach doświadczalnych są zmiany w zakończeniach szlaków podwzgórzowo-przysadkowych, przebiegać może z przyspieszonym /brak substancji

Gomori-dodatnich/ i powolnym /zwiększenie substancji Gomori-dodatnich/ transportem neurosekretu w szlakach oraz ze zmniejszoną jego syntezą, której wyrazem jest spadek proporcji komórek typu I w neuronach jąder nadwzrokowych i przykomorowych. Stanowi to zasadniczą różnicę w porównaniu z fizjologiczną aktywacją opisaną w pracy Polenova /1968/. Odnieść ją należy zapewne do procesów patologicznych rozwijających się w całym ośrodkowym układzie nerwowym, łącznie ze strukturami podwzgórze w następstwie niefizjologicznego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

W późnym okresie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, wywołanego doświadczalnym krwotokiem podpajęczynówkowym obraz morfologiczny PPUN wykazywał wyraźną dwufazowość. W fazie pierwszej trwającej do 48 godziny identyczność obrazu ze stwierdzonym w okresie ostrym, pozwala przyjąć aktywację czynnościową układu. W okresie po 48 godzinie stopniowe cofanie się nieprawidłowości, prowadzące ostatecznie do obrazu właściwego zwierzętom kontrolnym, wskazuje na czynnościową normalizację podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego. W materiale ludzkim zarówno w fazie ostrej jak i przewlekłej nadciśnienia wewnątrzczaszkowego obraz morfologiczny PPUN w swoim zasadniczym wzorcu był podobny do stwierdzanego u zwierząt z ostrym uciskiem nadtwardówkowym. Pozwala to na uznanie go za wykładnik pobudzenia czynnościowego PPUN. Na podkreślenie zasługuje odmienność obrazu PPUN u ludzi i zwierząt w przewlekłej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wynika ona niewątpliwie z podstawowych różnic procesu patologicznego. U zwierząt przewlekła faza nadciśnienia stanowi w istocie okres zdrowienia, cofania się procesu patologicznego, podczas gdy u ludzi postępował on nadal i pogłębiał się, prowadząc ostatecz-

nie do zejścia śmiertelnego.

Jak wspomniano poprzednio zmianom o charakterze wykładników stanu czynnościowego PPUN, towarzyszyły nieprawidłowości o cechach zwyrodnienia i procesów odnowy tkankowej. Ich udział w sposób oczywisty rzutował na obraz morfologiczny wykładników czynności układu.

Stałym zjawiskiem było występowanie w jądrach nadwzrostkowych i przykomorowych ciemnych obkurczonych neuronów, określonych jako typ IV. Przeważały one u zwierząt z ostrym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym, jakkolwiek ich ilość w całym badanym materiale była wyższa niż w warunkach prawidłowych. Ten typ zmian komórkowych występuje pospolicie w ośrodkowym układzie nerwowym w różnych stanach patologicznych, przede wszystkim w warunkach niedotlenienia i niedokrwienia. W związku z tym określony jest nazwą niedokrwienych zmian komórkowych. Stanowią one szybko pojawiający się wykładnik uszkodzeń komórek nerwowych. Brown i Brierley /1966/ obserwowali je już po upływie 1 godziny od niedotlenienia. Wydaje się, że ten sam mechanizm decyduje o ich występowaniu w jądrach neurosekrecyjnych w przypadku nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Potwierdza to ich obecność w odwracalnym szoku hipowolemicznym /Rap 1975/. Jednakże mechanizm niedokrwienny nie wyjaśnia całkowicie zwiększenia proporcji neuronów typu IV. Analogiczne zmiany stwierdzono bowiem po usunięciu tylnego płata przysadki i po przecięciu szlaków podwzgórzowo-przysadkowych /Murakami i wsp. 1969, Klein i wsp. 1971, Raisman i wsp. 1973/. Autorzy ci wykazali, że w pierwszym tygodniu po zabiegu obraz mikroskopowo-elektronowy komórek nerwowych odpowiadających IV typowi wg Polenova /1968/ charakteryzuje się znacznym zagęszczeniem cytoplazmy i jądra, pojawieniem się autofagosomalnych wodniczek i ciał

gęstych, przy równoczesnym znacznym ubytku rybosomów. Wskazuje to na jego odrębności w stosunku do zmian ultrastrukturalnych typowych dla "neuronu ischemicznego". Można przeto przypuszczać, że wzrost ilości neuronów IV typu w naszym materiale był związany zarówno upośledzeniem ukrwienia podwzgórza, jak i z przerwaniem ciągłości włókien osiowych komórek neurosekrecyjnych przez ogniska krwotoczne i/lub martwicze występujące w układzie podwzgórzowo-przysadkowym. Wiadomo, że tzw. reakcja aksonalna komórki nerwowej na przerwanie ciągłości neurytu nie jest zjawiskiem stałym. Dotyczy tylko pewnych ugrupowań neuronów i obejmuje z reguły tylko część populacji komórkowej. Równie częstym zjawiskiem jest obkurczenie i zagęszczenie neuronu poprzedzające jego rozpad. Niewątpliwym wykładnikiem uszkodzenia włókien nerwowych w szlakach neurosekrecyjnych były zmiany o cechach zwyrodnienia osiowego neuronów jąder wielkomórkowych. Stwierdzenie ich obecności w jądrach nadwzrokowym i przykomorowym może nastroczać istotne trudności ze względu na typowe dla prawidłowych komórek neurosekrecyjnych obwodowe rozmieszczenie tigroidu. Występowały one jednakże niewątpliwie we wszystkich grupach naszego materiału, znacznie częściej i obficiej u ludzi z długim przeżyciem. Potwierdza to ich związek z uszkodzeniem neurytów, ponieważ w pełni ukształtowany obraz zwyrodnienia osiowego jest zjawiskiem stosunkowo późnym. Zmiany wsteczne neuronów neurosekrecyjnych stwierdzane w naszym materiale, zwłaszcza w przypadkach ludzkich są znacznie bogatsze od opisywanych przez innych autorów /Polenov, Fiedorova 1966/. W ostrych zamkniętych urazach czaszki /Fiedorova 1966/ stwierdzono bardzo zróżnicowane nieprawidłowości morfologiczne neuronów jąder neurosekrecyjnych, stanowiące przede wszystkim

wykładnik ich stanu czynnościowego, przy małym udziale zmian zwyrodnieniowych. Obserwacje te dotyczyły jednakże ludzi ze stosunkowo krótkim okresem przeżycia, wynoszącym od 12 do 48 godzin.

Na zróżnicowany charakter zmian w obrazie morfologicznym komórek neurosekrecyjnych w różnych procesach chorobowych ośrodkowego układu nerwowego zwrócili również uwagę Oksche i Rabl /1964/ oraz Sloper /1966/.

Wyrazem późnych zmian w strukturze jąder neurosekrecyjnych obserwowanych przede wszystkim u ludzi z dłuższym okresem przeżycia były ogniskowe, a nawet rozlane ubytki komórkowe w NSO i NPV, którym towarzyszyły objawy reparacyjnego odczynu ze strony astrogleju.

Zróżnicowanie w rozmieszczeniu materiału Gomori-dodatniego w szlakach neurosekrecyjnych, uznane za wykładnik stanu czynnościowego PPUN, odnieść zapewne należy również do procesów patologicznych toczących się w strukturach podwzgórza, lejka i tylnego płata przysadki. Dotyczy to w szczególności materiału ludzkiego, dla którego typowe było nieregularne rozmieszczenie substancji Gomori-dodatnich zarówno wokół naczyń jak i w otoczeniu ognisk martwicy. W materiale Mullera i Mortillaro /1957/ obejmującym 70 przypadków guzów mózgu, przebiegających ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, aż w 23 przypadkach nie stwierdzono w ogóle obecności substancji Gomori-dodatnich w nerwowym płacie przysadki. Wiązano to z obecnością wtórnych, nieraz rozległych ognisk martwicy lub krwotoków, obejmujących cały przekrój lejka przysadki i prowadzących do przerwania ciągłości szlaków neurosekrecyjnych. Pogląd ten znalazł potwierdzenie w późniejszych pracach Rapa /1967/ oraz Rapa i Zaremby /1970/. <http://rcin.org.pl>

Na odrębne omówienie zasługują mikroskopowo-elektronowe spostrzeżenia dotyczące włókien i zakończeń nerwowych w tylnej części przysadki. Zjawiskiem dominującym w obrazie zakończeń nerwowych w ostrej fazie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi i zwierząt był omówiony poprzednio ubytek ziaren elementarnych, występowanie tzw. pustych form ziaren neurosekrecyjnych oraz wzrost ilości jasnych pęcherzyków o średnicy 40 - 50 nm. Uznano je za wyraz zwiększonego wydzielania neurohormonów do łożysk naczyniowych /Green, Maxwell 1959, Heller, Lederis 1970/.

Związek jasnych pęcherzyków przypominających typowe pęcherzyki synaptyczne z uwalnianiem neurohormonów nie jest jednoznaczny. Gerschenfeld i wsp. /1960/, Koelle /1961/ i de Robertis /1964/ przypisując im charakter typowych pęcherzyków synaptycznych uważają je za prawidłowy składnik zakończeń peptoergicznych. Potwierdzeniem tego poglądu o naturze jasnych pęcherzyków mogą być spostrzeżenia wskazujące, że impregnują się one w metodzie cynkowo-jodowo-osmowej tak samo jak pęcherzyki synaptyczne zawierające acetylocholinę /Kawada i wsp. 1969, Rufener, Dreifuss 1970, Pawlikowski i wsp. 1973/. Jednakże większość autorów wiąże ich pojawienie się w zakończeniach neurosekrecyjnych ze zjawiskami egzocytozy, towarzyszącymi uwalnianiu neurohormonów. Występując we włóknach neurosekrecyjnych i w ich zakończeniach są one zdolne do gromadzenia egzogennej peroksydazy chrzanowej i materiału lipidowego, co wskazywałoby na ich pinocytarne właściwości /Nagasawa i wsp. 1971, Krisch i wsp. 1972, Douglas 1975, Dreifuss 1975/.

We włóknach neurosekrecyjnych i ich zakończeniach u królików z krwotokiem podpajęczynówkowym stwierdzano ponadto zna-

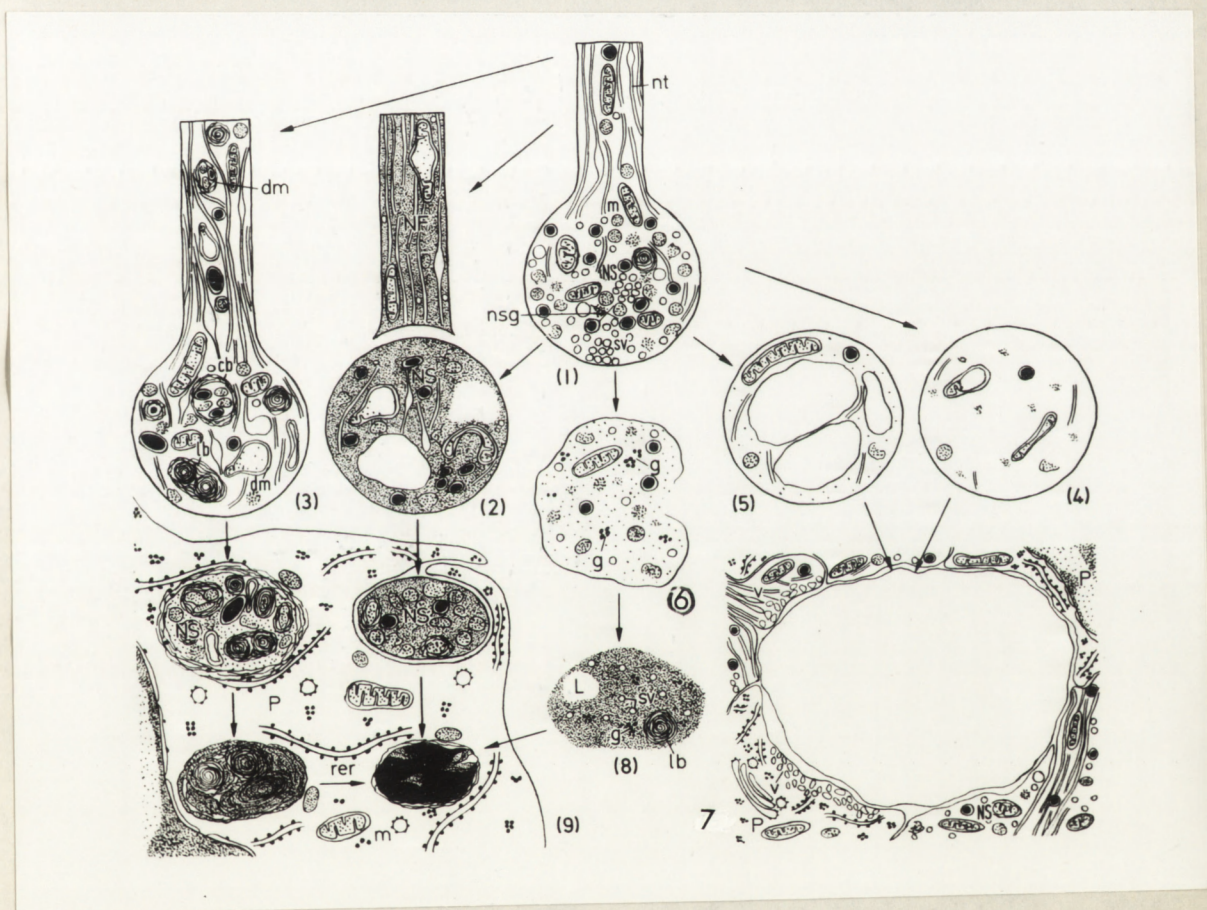
mienne struktury, charakteryzujące się obecnością osmofilnych wtrętów położonych na obwodzie ziaren elementarnych oraz ich formy krystaliczne. Tasso i wsp. /1977/, którzy stwierdzali podobne wtręty w ziarnach neurosekrecyjnych, w oparciu o mikroskopowo-elektronowe badania histochemiczne przypisują im właściwości glikoprotein. Wtręty te występowały zarówno we włóknach szlaków nadwzrokowo-przysadkowych jak i przykomorowo-przysadkowych, nie stwierdzano ich natomiast u szczurów z wrodzonym defektem enzymatycznym prowadzącym do niemożliwości syntetyzowania wazopresyny. Pozwoliło to na uznanie ziaren neurosekrecyjnych zawierających wtręty glikoproteinowe za nośniki wazopresyny, w przeciwieństwie do bezwtrętowych ziaren zawierających oksytocynę. Obecność wtrętów w ziarnach neurosekrecyjnych w naszym materiale, wyłącznie w grupie zwierząt z krwotokiem podpajęczynówkowym pozwala przypuszczać, że wiąże się ona z uwalnianiem wazopresyny z kompleksu z neurofizyną pod wpływem substancji czynnych zawartych we krwi wprowadzonej do przestrzeni podpajęczynówkowej. Ich przechodzeniu do tkanki mogłoby sprzyjać uszkodzeniu mechanizmów barierowych płyn mózgowo-rdzeniowy - mózg.

Ziarna elementarne wypełnione krystalicznymi beleczkami są częstym zjawiskiem u kotów zarówno w warunkach prawidłowych jak i patologicznych. Ziarnistości tego typu uznane są za zawierające krystaliczną odmianę kompleksu neurofizyny z wazopresyną /Bargmann, Gaudecker 1969, Vollrath 1970/. Pogląd ten znajduje poparcie w wynikach, przeprowadzonych in vitro badań nad krystalizacją kompleksu neurofizyny z wazopresyną /Hope, Pickup 1974/.

Zmiany o charakterze zwyrodnień i odnowy tkankowej występujące we włóknach neurosekrecyjnych i ich zakończeniach, w kulach Herringa i pituicytach stanowiły z reguły odległe następstwo uszkodzeń strukturalnych PPUN i zakłóceń jego stanu czynnościowego. Ich obraz zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych był podobny do tych, które opisywano w następstwie przerwania ciągłości włókien neurosekrecyjnych lub po usunięciu nerwowego płata przysadki /Dellmann 1970, 1973, Polenov i wsp. 1974, 1975/. Występowanie określonego typu zmian wykazywało wyraźną zależność od stopnia uszkodzenia struktur podwzgórzowo-przysadkowych, ich rozległości i czasu przeżycia zarówno ludzi jak i zwierząt. W przypadkach z długotrwałym przeżyciem obserwowano współistnienie zmian zwyrodnieniowych i regeneracyjnych we wszystkich elementach strukturalnych tylnego płata przysadki. U królików i u kotów w późnej fazie krwotoku podpajęczynówkowego cechy odnowy tkankowej przeważały nad zmianami zwyrodnieniowymi. Charakteryzowały się one zwiększoną ilością struktur neurotubularnych, neurofilamentów i mitochondriów we włóknach neurosekrecyjnych i w ich zakończeniach. Dellmann /1973, 1976/ uważa, że zdolność odnowy struktur tubularnych jest nieodzownym warunkiem regeneracji włókien neurosekrecyjnych. Zmiany wsteczne występujące we włóknach szlaków podwzgórzowo-przysadkowych u królików i kotów w przewlekłej fazie krwotoku podpajęczynówkowego odpowiadały różnym postaciom zwyrodnienia włókien neurosekrecyjnych opisanym przez Polenova i wsp. /1975/. Ich schematyczny obraz przedstawia wykres 3.

Wymienieni autorzy wyróżniają następujące typy zwyrodnienia włókien neurosekrecyjnych: 1/ poszerzone włókna neurosekrecyjne, 2/ poszerzone ciemne włókna neurosekrecyjne, 3/ poszerzone

włókna neurosekrecyjne zawierające liczne ciała polimorficzne,
4/ poszerzone włókna neurosekrecyjne z tzw. pustą cytoplazmą,
5/ poszerzone włókna neurosekrecyjne z dużymi wodniczkami,
6/ poszerzone włókna neurosekrecyjne z uszkodzoną aksolemmą,
zawierające ziarnistości glikogenopodobne



Znaczne nagromadzenie włókien peptoeergicznych z "jasną cytoplazmą" lub zawierających duże wodniczki może prowadzić w konsekwencji do powstawania zmian jamistych w tylnym płacie przysadki. Następstwem uszkodzenia błon zwyrodniałych neuronów jest pozakomórkowe nagromadzenie drobnoziarnistego osmofilnego materiału, pęcherzyków synaptycznych oraz ziarnistości glikogenopodobnych. Częstość zjawiskiem są obrazy fagocytozy zwyrodniałych włókien.

Odrębnego omówienia wymaga gromadzenie się obfitych złogów glikogenu we włóknach neurosekrecyjnych i w kulach Herringa. Towarzyszyły mu charakterystyczne zmiany w aktywności fosforylaz. Zmiany te zostały szczegółowo omówione w odrębnym opracowaniu /Rap i wsp. 1975, Rap 1978/. Gromadzenie się glikogenu w ośrodkowym układzie nerwowym stanowiące wyraz zaburzenia metabolizmu węglowodanów jest częstym zjawiskiem i towarzyszy różnorodnym procesom patologicznym. Występuje ono jako stałe następstwo różnego typu niedotlenienia i niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego /Mossakowski i wsp. 1968, 1972, Guth, Watson 1970, Pronaszko-Kurczyńska i wsp. 1971, Szumańska i wsp. 1975/. Złogi glikogenu gromadzą się przede wszystkim w cytoplazmie perikaryalnej i wypustkowej astrocytów, rzadziej komórek nerwowych. Aksonalne złogi polisacharydu opisali Long i wsp. /1972/ w niedokrwieniu rdzenia kręgowego u kotów. Gromadzenie się glikogenu w układzie neurosekrecyjnym stwierdził Wolff /1968/ u zwierząt w stanie naturalnej hibernacji, traktując je jako następstwo znacznego obniżenia procesów metabolicznych. W świetle powyższych spostrzeżeń wydaje się uzasadnione wiązać obecność złogów glikogenu stwierdzonych w naszym materiale z niedotlenieniem stanowiącym następstwo zaburzeń hemodynamicznych towarzyszących wzmożonemu ciśnieniu wewnątrzczaszkowemu. Nie można jednak wyłączyć jego innego mechanizmu. Blumcke i wsp. /1965/ stwierdzili bowiem, że ulegająca zwyrodnieniu obwodowa część przerwanego aksonu, gromadzi obfite skupienia tego polisacharydu. Na podkreślenie zasługuje przy tym fakt, że neurony jąder wielkokomórkowych podwzgórza, wykazujące cechy zwyrodnienia osiowego, w przeciwieństwie do komórek innych obszarów ośrodkowego układu nerwowego nie gromadziły glikogenu /Szumańska, Rap 1971/.

Ocena zmian mikroskopowo-elektronowych w strukturach tylnego płata przysadki u ludzi nakazywała szczególną ostrożność w ich interpretacji, ze względu na autopsyjny charakter materiału pobieranego do badań w kilka godzin po śmierci. Podobieństwo zmian do występujących w materiale zwierzęcym pozwoliło na ich potraktowanie jako przyżyciowych, pomimo nakładania się niewątpliwych nieprawidłowości autolitycznych. W materiale ludzkim stwierdzano zdecydowaną przewagę zmian zwyrodnieniowych nad procesami odnowy tkankowej. Tylko w pojedynczych przypadkach udało się stwierdzić obecność włókien neurosekrecyjnych, zawierających zwiększoną ilość struktur tubularnych i mitochondriów. Sporadycznie również spotykano kule Herringa, opisane przez Lederisa /1965/ oraz Berglanda i Toracka /1968, 1969/ w ludzkim materiale biopsyjnym, charakteryzujące się współistnieniem dwóch typów ziarnistości o wymiarach 130 - 150 nm i 150 - 200 nm.

Wyrodnijące włókna neurosekrecyjne cechowało nagromadzenie znacznych ilości ciemnych ciał polimorficznych. Wykazywały one duże zróżnicowanie ultrastruktury. Wśród nich wyróżnić można było ciała jedno- i wieloblaszkowe, wielopęczerzykowe i mielinoподобne. Powszechnie uważa się, że pochodzą one ze struktur tubularnych i mitochondriów /Holzman, Novikoff 1965, Whiteaker i wsp. 1970, Whiteaker, LaBella 1972/. W przeciwieństwie do materiału zwierzęcego u ludzi rzadko spotykano złogi glikogenu w kulach Herringa. Być może ma to związek z nakładającymi się zmianami autolitycznymi.

Zjawiskiem spostrzeganym wyłącznie w materiale ludzkim były olbrzymie komórki ziarniste występujące w tylnym płacie przysadki. Ich cytoplazmę wypełniały obfite ziarnistości polichro-

matyczne wybarwiający się zarówno fuksyną aldehydową i hemato-
ksyliną chromową jak i błękitem alcjanowym oraz w reakcji PAS
z dimedonem. Polichromazja ziarnistości sugerowała, że komórki
te zawierały materiał neurosekrecyjny, glikogen oraz kwaśne
mukopolisacharydy. W obrazie mikroskopowo-elektronowym przy-
pominały one komórki żerne. W ich cytoplazmie stwierdzało się
liczne fagosomy, w których oprócz kul tłuszczowych, materiału
lipofuscyno-podobnego i glikogeno-podobnego występowały frag-
menty włókien peptydoergicznych z pojedynczymi ziarnami neu-
rosekrecyjnymi. Podobieństwo substancji i struktur zawartych
w lizosomach komórek ziarnistych oraz w wyrodniających włók-
nach neurosekrecyjnych i kulach Herringa tłumaczy ich powinow-
actwo do tych samych barwników /Stutinsky i wsp. 1963, Dose-
lin, Flomouente-Durand 1963/, stanowiące źródło trudności
różnicowania między tymi strukturami w obrazach z mikroskopu
światlnego. Być może w tym właśnie należy poszukiwać przyczyn
rozbieżności opinii co do ziarnistej postaci kul Herringa
/Fischer 1938, Dellmann 1963/. Komórki ziarniste były łatwe
do różnicowania z komórkami żernymi już na poziomie mikrosko-
pu światlnego. Te ostatnie z reguły zawierały w cytoplazmie
ziarniste złogi brunatnego barwika krwiopochodnego. Oba typy
komórek występowały często obok siebie w otoczeniu ognisk
uszkodzeń naczyniopochodnych obecnych w tylnym płacie przysad-
ki. Obfita zawartość fagosomów i/lub autofagosomów w cytoplaz-
mie komórek ziarnistych mogła świadczyć o zaawansowanym pro-
cesie zwyrodnieniowym prowadzącym do ich obumierania. Ich po-
chodzenie jest niejasne. Być może stanowią one odrębną postać
komórek żernych, za czym przemawiałyby wykładniki czynności
fagocytarnej. Przynaczyniowe umiejscowienie i cechy ultrastruk-
turalne wskazywać mogą również na związek bądź z komórkami

tucznymi, bądź z adenopituicytami, bądź wreszcie z wywędrowującymi z części pośredniej przysadki komórkami gruczołowymi /Selye 1965/.

Odmiennym zagadnieniem są zmiany stwierdzone w pituicytach. W ostrym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym pituicyty wykazywały cechy świadczące o ich zwiększonej aktywności. Stwierdzano w nich balonowate rozszerzenia przestrzeni zawartej pomiędzy dwiema warstwami otoczki jądrowej, oraz duże kuliste twory przypominające poszerzone zbiorniki siateczki śródplazmatycznej. Nierzadko w ich cytoplazmie znajdowały się włókna neurosekrecyjne lub pojedyncze ziarna neurosekrecyjne. Bezpośredni związek pituicytów z włóknami i ziarnami neurosekrecyjnymi sugeruje ich udział w procesie uwalniania neurohormonów. Ich rola w procesie neurosekrecji nie jest jednakże jednoznacznie wyjaśniona. Zakłada się istnienie niezidentyfikowanego mechanizmu zwrotnego między komórką neurosekrecyjną a produkowanymi przez pituicyty substancjami czynnymi /Knowles, Vollrath 1966, Sterba, Brückner 1967, Sunde i wsp. 1972/. W przypadkach o przedłużonym okresie przeżycia zarówno u ludzi jak i u zwierząt pituicyty wykazywały cechy zwyrodnienia o różnym nasileniu. W ich cytoplazmie obficie występowały ciała tłuszczowe oraz materiał lipofuscynopodobny /Kurosuni i wsp. 1964, Krsulevic, Brückner 1969, Flament-Durant i wsp. 1976/.

Podłożem zmian strukturalnych w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym i zakłócenia jego czynności są zaburzenia hemodynamiczne spowodowane wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Towarzyszący im spadek przepływu mózgowego /Czernicki, Koźniewska 1977/ prowadzi do niedokrwienia i niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego, w tym również struktur układu neurosekrecyjnego. W doświadczeniach ciśnienie

płynu mózgowo-rdzeniowego, traktowane jako miernik ciśnienia wewnątrzczaszkowego, osiągało wartość 100 mm Hg, zbliżając się do poziomu prawidłowego układowego ciśnienia tętniczego. Stan ten prowadzący do niemal całkowitego zatrzymania mózgowego przepływu krwi występował jedynie w momencie wytwarzania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i trwał 45 sek. Kompensowany był krótkotrwałym wzrostem układowego ciśnienia krwi. W dalszym okresie doświadczenia, zapewne w wyniku uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych ciśnienie wewnątrzczaszkowe ustalało się na niższym, zawsze jednak znacznie wyższym od prawidłowego poziomie. Wzrost nadciśnienia wewnątrzczaszkowego był różny w obu modelach doświadczalnych. Było ono zawsze wyższe u zwierząt z nadtwardówkowym uciskiem niż w doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym, co znajdowało zresztą wyraz w różnicach nasilenia zmian morfologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym i w PPUN. Należy jednak podkreślić, że nawet w przypadku nadtwardówkowego ucisku mózgu, przy stosowaniu większej niż w większości badań na tym modelu, objętości balonika uciskającego ciśnienie wewnątrzczaszkowe nie osiągało krytycznej wartości prowadzącej do wystąpienia spadku układowego ciśnienia krwi, rozszerzenia źrenic, zaniku odruchów źrenicznych i zahamowania czynności bioelektrycznej mózgu /Nakatani, Ommaya 1973, Hekmatpanah 1973/. W przewlekłej fazie doświadczenia u zwierząt z krwotokiem podpajęczynówkowym następowała stopniowa normalizacja ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Obok podstawowego czynnika patogenetycznego, wspólnego dla obu modeli doświadczalnych, jakimi były uogólnione zaburzenia hemodynamiczne, w mózgu występowały dodatkowe mechanizmy, różne w obu modelach.

W doświadczalnym krwotoku podpajęczynówkowym dochodzi do uszkodzenia mechanizmów bariery płyn mózgowo-rdzeniowy - mózg. Stwarza to możliwość bezpośredniego oddziaływania substancji czynnych zawartych we krwi znajdującej się w przestrzeni podpajęczynówkowej na elementy tkankowe i naczynia mózgu. Wywołwany przez nie skurcz naczyń mózgu /Hunt, Hess 1968, Odom 1972, Petruk, West 1972, Asano 1976/ pogłębia omówione poprzednio zaburzenia hemodynamiczne. Ponadto prowadzi do zaburzenia wymiany substancji, w tym również neurohormonów, między układem neurosekrecyjnym a płynem mózgowo-rdzeniowym /Kandel i wsp. 1971, Ondo i wsp. 1972, Rodriguez 1972, Unger i wsp. 1974/.

W nadwardówkowym ucisku mózgu występują znaczne przemieszczenia struktur mózgowia w stosunku do podstawy czaszki i otaczających elementów opony twardej. Prowadzi to do miejscowych zaburzeń krążenia związanych z uciśnięciem, skręceniem lub naciągnięciem naczyń określonych obszarów mózgu. Okolice podwzgórzowo-przysadkowa należy do najbardziej podatnych na ten typ zaburzeń krążenia. Zmiany strukturalne i histochemiczne związane z tym mechanizmem w nadwardówkowym ucisku mózgu zostały szczegółowo opisane w opracowaniach Ishii /1967/, Szumańskiej i wsp. /1974/ oraz Zelman i wsp. /1974/. Nieprawidłowości strukturalne we własnym materiale były znacznie bardziej nasilone. Oprócz ognisk naczyniopochodnych rozsianych w półkuli mózgu uciśniętej i przeciwległej, występowały stale wtórne ogniska krwotoczne w pniu mózgu. Te różnice natężenia nieprawidłowości tkankowych wiążą się zapewne ze stosowaniem w doświadczeniach własnych balonika o dwukrotnie większej pojemności. Było to podyktowane chęcią uzyskania stanu klinicznego zwierząt, zbliżonego do występującego u ludzi w krytycznie ciężkich uszkodzeniach mózgu.

W materiale ludzkim nie dysponowano pomiarami ciśnienia wewnątrzczaszkowego, kierowano się jedynie morfologiczną oceną zmian w mózgu. W przypadkach z krótkotrwałym przeżyciem chorych stwierdzano znaczny obrzęk mózgu z objawami zaklinowania haków i migdałków mózdzku oraz wtórnymi ogniskami naczyniopochodnymi w pniu mózgu. Uznano je za pośrednie wykładniki ciasnoty wewnątrzczaszkowej. W przypadkach z długotrwałym przeżyciem występowały również morfologiczne wykładniki obrzęku mózgu, były one zwykle mniej nasilone i bardziej zróżnicowane.

Mechanizm prowadzący do zmian czynnościowych i strukturalnych w układzie neurosekrecyjnym u ludzi był prawdopodobnie taki sam jak w warunkach doświadczalnych. Liczne naczyniopochodne ogniska w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wskazywały na występowanie miejscowych zaburzeń hemodynamicznych. Zjawisko to było szeroko omówione w licznych publikacjach /Kraus 1933, Wollman 1956, Muller 1957, Wiśniewski 1965, Rap 1966, Rap, Zaremba 1970, Rap, Ljudkowskaja 1971 iin./.

Czynnościowym odzwierciedleniem zmian morfologicznych w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym, występujących w ostrym doświadczalnym nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym było zwiększone wydzielanie wazopresyny do krwi. Zagadnienie to omówiono poprzednio. Było ono również przedmiotem odrębnego opracowania /Rap, Chwalbińska-Moneta 1978/.

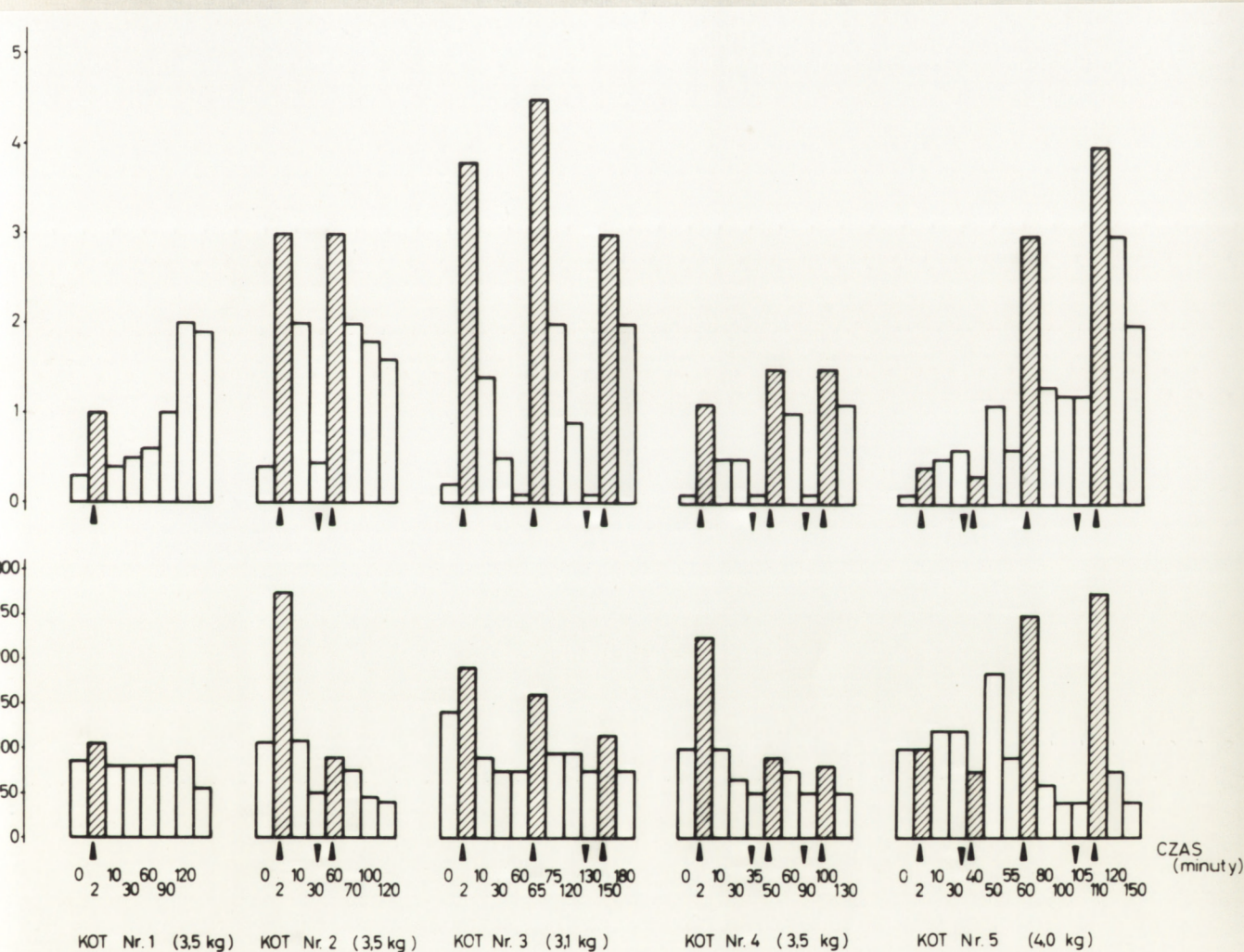
Na podkreślenie zasługuje fakt równoczesnego wzrostu układowego ciśnienia krwi z wyrzutem wazopresyny w momencie wytwarzania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, odpowiadający tzw. objawowi Cushinga /1902/. W późniejszych fazach doświadczenia zależności te nie występowały, co zapewne należy wiązać z tzw. zjawiskiem tachyfilaksji <http://www.nm.org> /Nakano 1974/. Stutinsky i Guerne

/1965/ uzyskali podobnie gwałtowny wzrost układowego ciśnienia krwi przez drażnienie prądem zmiannym okolicy jąder nadwzrokowych i przykomorowych. Uważają oni jednak, że wzrost ten zależy nie od zwiększonego wydzielania wazopresyny, lecz od występującego równocześnie gwałtownego zwiększenia poziomu katecholamin, zwłaszcza adrenaliny. Potwierdzeniem tego stanowiska były doświadczenia ze stosowaniem farmakologicznych substancji blokujących receptory α i β lub z wykonaniem poprzedzającej adrenalectomii /Cervos-Navarro i wsp. 1972, Roozekrans, von Zwieten 1977/, w których stymulacja jąder wielkomórkowych podwzgórza nie prowadziła do wzrostu układowego ciśnienia krwi. Potwierdzają to również własne doświadczenia przeprowadzone wspólnie z Staszewską-Barczak /Rap, Staszewska-Barczak 1975./, w których stwierdzono gwałtowny wzrost poziomu katecholamin we krwi w momencie wytwarzania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego /wykres 4/.

Zestawienie wyników uzyskanych w przedstawianej pracy z danymi doświadczeń przeprowadzanych wspólnie z Staszewską-Barczak wskazuje, że upośledzenie ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego, stanowiące następstwo nadciśnienia wewnątrzczaszkowego prowadzi do zwiększonego wydzielania zarówno wazopresyny jak i adrenaliny. Wydaje się przy tym, że katecholaminy z racji swoich silnych właściwości presyjnych byłyby w pierwszej kolejności odpowiedzialne za wystąpienie objawu Cushinga w czasie wywoływania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wazopresynie mogłaby przypadać jedynie rola wspomagająca działanie katecholamin /Share 1974/.

Efekty ogólnoustrojowe wzmożonego wydzielania wazopresyny w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym należy rozpatrywać również

w kontekście niektórych innych mechanizmów jej działania. Wazopresyna oddziałuje na wydzielanie ACTH. W różnych rodzajach stresu, stwierdzono zwiększone wydzielanie wazopresyny, poprzedzające w czasie wzrost stężenia ACTH we krwi.



Wykres 4. Uwalnianie adrenalininy do krwi kotów w przebiegu ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego wywołanego nadciśnieniem uciskiem mózgu. SCT - średnie ciśnienie tętnicze, ↑ moment wypełnienia balonika /objaw Cushinga/, ↓ moment "odbarczenia".

Badania Landona i wsp. /1965/, Hedge'a i wsp. /1966/, Mulde-
ra i wsp. /1970/ oraz Yatesa i wsp. /1971/ wskazują na wpływ
wazopresyny na wydzielanie ACTH. Uważa się, że uwalnianie ACTH

pod wpływem wazopresyny może odbywać się na drodze stymulowania przez nią czynnika uwalniającego /RF-ACTH/. Zastosowanie testu Dexamethasonu z morfiną oraz z samym Dexamethasonem pozwoliło na zróżnicowanie wpływu obu neurohormonów na wydzielanie ACTH. Wydaje się, że nadmierne wydzielanie ACTH spowodowane zwiększonym poziomem wazopresyny we krwi w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym mogło być odpowiedzialne za zespół zmian krwotocznych w korze nadnercza opisany przez Rapa i Staszewską-Barczak /1975/. Zmiany te /ryc. 87/ były bardzo podobne do występujących w zespole Waterhous-Friedrichsena /Selye 1955, Weissbecker 1973/.



Ryc. 87. Ognisko krwotoczne w korze nadnerczy u kota po nadtwardówkowym ucisku mózgu. Sudan czarny B. Pow. 60 x /Z.M. Rap, J. Staszewska-Barczak/.

Podstawowe działanie wazopresyny w ustroju polega na regulacji resorpcji wody w kanalikach nerkowych i rozmieszczenia wody w przestrzeniach pozakomórkowych. W przypadkach nadmiernego

wydzielania wazopresyny u ludzi w różnych stanach chorobowych ośrodkowego układu nerwowego dochodzi do głębokich zaburzeń w gospodarce wodno-elektrolitowej. Ze zwiększonym wydzielaniem wazopresyny wiąże się hyponatremia, hyposmolalność krwi i natriuria. Stanowią one podstawowe objawy zespołu Schwartz'a i Barttera /1957/, znanego również pod nazwą zespołu nadmiernego niedostosowanego wydzielania wazopresyny. Analogiczny zespół występował u części zwierząt z doświadczalnym krwotokiem podpażęczynówkowym w naszym materiale. Bernard-Weil i wsp. /1961/ i David i wsp. /1964/, Landold i wsp. /1972/ oraz Kuyma i wsp. /1977/ sądzą, że większość zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej występujących w chorobach ośrodkowego układu nerwowego lub stanowiących powikłanie neurochirurgicznych zabiegów operacyjnych związana jest z zaburzeniem funkcji podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego. Wydaje się przeto uzasadnione, że nadmierne wydzielanie wazopresyny i towarzyszące mu obniżenie stężenia sodu i ciśnienia osmotycznego mogą stanowić istotne ogniwo w zespole zaburzeń prowadzących do obrzęku mózgu. W warunkach nadciśnienia wewnątrzczaszkowego mogłoby to prowadzić do mechanizmu błędnego koła, gdyż obrzęk mózgu pogłębia objawy ciasnoty wewnątrzczaszkowej, a te z kolei zwiększają wydzielanie wazopresyny.

W świetle powyższych rozważań wydaje się uzasadnione podkreślenie roli uszkodzeń podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w patomechanizmie wstrząsu pochodzenia mózgowego.

W N I O S K I

1. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego u ludzi i zwierząt doświadczalnych prowadzi do zwiększenia aktywności podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego, znajdującego odzwierciedlenie w jej wykładnikach fizjologicznych i morfologicznych.

2. Zróźnicowanie charakteru i natężenia wykładników morfologicznych zwiększonej aktywności podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego uwarunkowane jest różnicami mechanizmu patologicznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, jego nasilenia, czasu trwania i zejścia procesu chorobowego.

3. Morfologiczne wykładniki aktywności podwzgórzowo-przysadkowego układu neurosekrecyjnego w warunkach nadciśnienia wewnątrzczaszkowego ulegają modyfikacji przez nakładające się zmiany zwyrodnieniowe i cechy odnowy tkankowej występujące w strukturach układu. Ich natężenie i zaawansowanie zależą od typu nadciśnienia, jego nasilenia i od fazy procesu chorobowego.

4. U podłoża stwierdzonych zmian w podwzgórzowo-przysadkowym układzie neurosekrecyjnym znajdują się zaburzenia hemodynamiczne towarzyszące nadciśnieniu wewnątrzczaszkowemu prowadzące do niedotlenienia i niedokrwienia struktur podwzgórzowo-przysadkowych.

5. Gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego prowadzi do równoczesnego zwiększenia aktywności układu neurosekrecyjnego i adrenergicznego, wyrażającego się wzrostem poziomu wazopresyny i adrenaliny we krwi. Za wystąpienie objawu Cushinga wydaje się odpowiedzialny gwałtowny wzrost poziomu adrenaliny, wazopresynie przypadać może rola czynnika podtrzymującego układowe ciśnienie krwi.

6. Wzrost poziomu wazopresyny we krwi w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym i związane z nim zaburzenie w gospodarce wodno-elektrolitowej ustroju odgrywać może rolę istotnego ogniwa patogenetycznego w rozwoju obrzęku mózgu towarzyszącego ciasnocie wewnątrzczaszkowej.

P I Ś M I E N N I C T W O

1. Acher R., Chouver J., Olivry G.: Sur l'existence eventuelle d'une hormone unique hypophysaire. I. Relations entre l'ocytocine, la vasopressine et la proteine de van Dyke extraites de la neurohypophyse du boeuf. *Biochim. Biophys. Acta* 1956, 22, 421 - 427.
2. Adams C.W.M., Sloper J.C.: The hypothalamic elaboration of posterior pituitary principles in man, rat and dog. Histochemical evidence derived from a performic acid-alcian-blue reactions for cystine. *J. Endocr.* 1956, 13, 221 - 228.
3. Asano I., Basugi N., Saito I., Sano K.: Pathogenetic role of the no-reflow phenomenon in an experimental subarachnoid hemorrhage model in the dog. W: *Intracranial Pressure III*. Eds. Beks J.W.F., Bosch D.A., Brock M. Spriger-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1976, 14 - 19.
4. Bachrach D., Kovacs K., Varro V., Olah F.: Histochemical examination of the colloid of the hypothalamo-hypophysial system. *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* 1952, 2, 71 - 73.
5. Barer R., Lederis K.: Ultrastructure of the rabbit neurohypophysis with special reference to the release of hormones. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1966, 75, 201 - 239.
6. Bargmann W.: "Über die neurosekretorischen Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.* 1949, 610 - 634.
7. Bargmann W., Scharrer E.: The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. *Am. Scientist*, 1951, 39, 255-259.
8. Bargmann W., von Goudecker B.: Über die Ultrastruktur neurosekretorischer elementargranula. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1969, 96, 495 - 504.
9. Barnett R.J.: Histochemical demonstration of disulfide groups in the neurohypophysis under normal and experimental conditions. *Endocrinology*, 1954, 55, 486 - 501.

10. Barry P.J.: Les voies neurosecretoriques extrahypophysaires et le problème de l'action nerveuse centrale des hormones posthypophysaires. *J. Med. Lyon*, 1958, 1065 - 1074.
11. Bartter F.C., Schwartz W.B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 1967, 42, 790 - 806.
12. Bergland R.M., Torack R.M.: Microtubules and neurofilaments in axons of the human pituitary stalk. *Exp. Cell Res.* 1968, 54, 132 - 134.
13. Bergland R.M., Torack R.M.: An electron microscopic study of the human infundibulum. *Z. Zellforsch.* 1969, 99, 1 - 12.
14. Bern H.A.: On the production of hormones by neurons and the rôle of neurosecretion in neuroendocrine mechanisms. W: *Nervous and Hormonal Mechanism of Integration. Symp. of the Soc. for Exp. Biol. London-Cambridge Univ. Press*, 1966, 20, 325 - 344.
15. Bernard-Weil E., David M., Pertuiset B.: Le déséquilibre surreno-post-hypophysaire et son traitement hormonal en pathologie neurochirurgicale. *Rev. Neurol.* 1961, 105, 104-118.
16. Björklund A., Enormor A., Falck B.: Monoamines in the hypothalamo-hypophysial system of the mouse with special reference to the ontogenic aspect. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1968, 89, 590 - 607.
17. Björklund A., Falck B., Kromek F., Owman C., West K.A.: Identification and terminal distribution of the tubero-hypophysial monoamine fibre system in rat by means of stereotaxic and microfluorometric techniques. *Brain Res.* 1970, 17, 1 - 23.
18. Bleier R., Bard P., Woods J.W.: Cytoarchitectonic appearance of the isolated hypothalamus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1966, 128, 225 - 312.
19. Bloom W., Fawcett D.W.: *Textbook of Histology*. Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, 1967, 352 - 364.
20. Blumcke S., Themann H., Niedorf H.R.: Deposition of glycogen and regeneration of the sciatic nerves in rabbits /light and electron microscopic studies/. *Acta Neuropath. /Berl./* 1965, 5, 69 - 81.

21. Bock R., Schluter G.: Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Arginin im Neurosekret von Saurern. *Histochemie*, 1971, 25, 152 - 165.
22. Brown A.W., Brierley J.B.: The nature distribution and earliest stages of anoxic-ischemic nerve cell damage in rat brain as defined by the optic microscopic. *Brit. J. Exp. Path.* 1968, 49, 87 - 107.
23. Bulmar D.: Dimedon as an aldehyde blocking to facilitate the histochemical demonstration of glycogen. *Stain Technol.* 1959, 34, 95 - 98.
24. Cervos-Navarro J., Matakis F., Fuchs E.: Nature and significance of the Cushing reflex. W: *Adv. in Neurosurgery*. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1973, 57 - 61.
25. Cheng K.W., Friesen H.G.: A radioimmunoassay for vasopressin binding proteins-neurophysin. *Endocrinology*, 1971, 88, 608 - 619.
26. Christ J.F., Bak I.J.: Some fine structural observations on the small vesicular components in the posterior pituitary nerve fibres of rabbit. *Z. Mikroskop Anat. Forsch.* 1970, 81, 329 - 344.
27. Crompton M.R.: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysm. *Brain* 1963, 86, 301 - 314.
28. Cushing H.: Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am. J. med. Sci.* 1902, 124, 375 - 400.
29. Czaczkes J.W., Kleeman C.R., Koenig M.: Physiological studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J. Clin. Invest.* 1964, 43, 1625
30. Czernicki Z., Koźniewska E.: Disturbances in the blood-brain barrier and cerebral blood flow after rapid brain decompression. *Acta Neurochirurgica*, 1977, 36, 181 - 187.
31. Dahlstrom A., Fuxe K.: Monoamines and the pituitary gland. *Acta Endocrinol.* 1966, 51, 301 - 314.

32. Daniel P.M., Prichard M.M.L.: Studies of the hypothalamus and pituitary gland. With special reference to the effects of transection of the pituitary stalk. The Alden Press, Oxford, 1975.
33. David M., Bernard-Weil E., Pradet P.: Clearance de l'équilibre en neurochirurgie et en neurologie. Frequence de l'hyperpituitarisme posterior en pathologie cerebrale. Rev. Neurol. 1964, 111, 73 - 83.
34. Dawson A.B.: Evidence for the termination of neurosecretory fibres in the pars intermedia of hypophysis of the frog, *Rana pipens*. Anat. Rec. 1963, 115, 63 - 69.
35. Dellmann H.D., Rodriguez E.M.: Herring Bodies: an electron microscopic study of local degeneration and regeneration of neurosecretory axons. Z. Zellforsch. 1970, 111, 293 - 315.
36. Dellmann H.D.: Degeneration and regeneration of neurosecretory system. Int. Rev. Cytol. 1973, 36, 215 - 315.
37. Dellmann H.D., Caruthers J.R.: Experimental studies of the dynamic of Herring bodies. I. Ultrastructure of axon dilations developing at the site of compression of neurosecretory axons in the grass frog *Rana pipens*. Proc. VII. Inter. Symp. on Neurosecre. Leningrad 15 - 21 August 1976.
38. De Robertis E.D.P.: Histophysiology of synapses and Neurosecretion. Oergamon Press, Oxford 1964.
39. Dekansky J.: The quantitative assay of vasopressin. Brit. J. Pharmacol. 1952, 7, 567 - 572.
40. Doselin H., Flomaunte-Durant J.: Wg Dellmanna - poz. piśmien. 36.
41. Douglas W.W., Nagasawa J., Schultz R.A.: Coated microvesicles in neurosecretory terminals of posterior pituitary gland shed their coats become smooth "synaptic" vesicles. Nature, 1971, 232, 340 - 341.
42. Dreifuss J.J.: A review on secretory granules: Their contents and mechanisms of release. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975, 248, 184 - 201.

43. Du Vigneaud V., Ressler G., Swan J.M.; Poberts C.W., Katsoyannis P.G., Gordon S.: The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 4879 - 4880.
44. Du Vigneaud V.: Hormones of the posterior pituitary gland: oxytocin and vasopressin. W: *The Harvey Lecture*. Acad. Press New York, 1954, 55, 1 - 26.
45. Du Vigneaud V., Bartlett M.F. Johl A.: The synthesis of lysine vasopressin. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 5572 - 5575.
46. Fedorova L.A.: Morfologiczeskije izmienenienija w gipotalamo-gipofizarnoj nejrosekretornoj sistemie w ostrom pieriodie zakrytoj trawmy czerepa u gołownowo mozga. Aftoreferat. Institut Eksperimentalnoj Mediciny. A.M.M. Leningrad, 1966.
47. Fisher C.: Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance; a contribution to the structure and functions of the hypothalamic - hypophysial system. *Ann. Arbor*. Edwards Brothers, 1938.
48. Flament-Durant J., Hubert J.P., Dustin P.: Pituicytes: Their reaction to microtubule poisons "in vivo" and "in vitro". *Proc. VII. Inter. Symp. on Neurosecretion*. Leningrad 15 - 21 August, 1976.
49. Froman C., Smith A.C.: Metabolic acidosis of the cerebro-spinal fluid associated with subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 1967, 1, 965 - 967.
50. Gabe M.: Sur quelques applications de la coloration par la fuchsin-paraldehyde. *Bull. Micr. appl.* 1953, 3, 153 - 162.
51. Gerschenfeld H.M., Tramezzani J., de Robertis E.: Ultrastructure and function in neurohypophysis of the toad. *Endocrinology* 1960, 66, 741 - 762.
52. Gilmore N.J., Vane J.R.: A sensitive and specific assay for vasopressin in the circulatory blood. *Brit. J. Pharmacol.* 1970, 38, 633 - 652.
53. Graze K., Molitch M.E., Post K.: Chronic demeclocycline therapy in the syndrome of inappropriate ADH secretion due to brain tumor. *J. Neurosurg.* 1977, 47, 933 - 936.

54. Green J.D., Harris G.W.: The nervovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J. Endocrinol.* 1947, 5, 136 - 146.
55. Green J.D., Maxwell D.S.: Comparative anatomy of the hypophysis and observations on the mechanism of neurosecretion. W: *Com. Endocrinology*. Ed. A. Gorbman, New York, J. Wiley, 1959, 36 - 392.
56. Guth L., Watson P.K.: A correlated histochemical and quantitative study on cerebral glycogen after brain injury in the rat. *Exp. Neurol.* 1968, 22, 590 - 602.
57. Hadler W.A., Patelli A.S., Lucca O., de Zit L.M.: The meaning of the selective staining of neurosecretory substance by aldehyde fuchsin and chrome-alum hematoxylin. A comparative study carried on neurosecretory substance cystine, cysteine and unsaturated compounds subjected to several oxidizing agents. *Acta histochem. Jena*, 1968, 29, 304 - 318.
58. Hedge G.A., Yates M.B., Marcus R., Yates F.E.: Site of action of vasopressin causing corticotropin release. *Endocrinology*, 1966, 79, 328 - 340.
59. Hekmatpanah J.: Irreversible damage and cerebral death in increased intracranial pressure. W: *Advances in Neurosurgery*. Eds. K. Schürmann, M. Brock, H.J. Reulen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973, 57 - 61.
60. Heller H., Lederis K.: Characteristics of isolated neurosecretory vesicles from mammalian neural lobes. W: *Neurosecretion*. Eds. H. Haller and R.B. Clark. New York, Acad. Press 1962, 35 - 50.
61. Holmes R.L., Knowles F.: Synaptic vesicles in the neurohypophysis. *Nature. London*, 1960, 185, 710
62. Holtzman E., Novikoff A.B.: Lysosomes in the sciatic nerve following crush. *J. Cell Biol.* 1965, 27, 651 - 669.
63. Hokfelt T., Fuxe K.: On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. W: *Brain-Endocrine Interaction Median Eminence: Structure and Function*. Eds. Knigge K.M., Scott D.E., Weinda A. Basel. Karger, 1972, 181 - 223.

64. Hope D.B., Pickup J.C.: Neurophysin. W: Handbook of Physiology. Endocrinology. Vol. IV. Am. Physiol. Soc. Washington, 1974, 173 - 189.
65. Hunt W.E., Hess R.M.: Surgical risk as related to time of inter-action in repair of intracranial aneurysms. J. Neurosurg. 1968, 28, 14 - 20.
66. Husain M.K., Fernando N., Shapiro M., Kagan A., Glick S.M.: Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. J. Clin Endocrinol. Metab. 1973, 37, 616 - 625.
67. Ishii S., Haymar R., Kelley W.A., Evans J.P.: Studies of cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. J. Neurosurgery. 1959, 16, 152 - 166.
68. Ishii S., Tsuji H., Ozawa K., Kando Y., Evans J.P.: Brain edema. Some clinical and experimental correlations. W: Brain-Edema. Eds. I. Klatzo, F. Seitelberger. Springer-Verlag. Vien-New York, 1967, 32 - 66.
69. Ishii S.: Classification and identification of neurosecretory granules in the Median Eminence. Brain-Endocrine Interaction, Median Eminence: Structure and Function. Karger. Basel, 1972, 119 - 141.
70. Johnston J.H., Rowan J.O., Harper A.M., Jeunett W.B.: Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 1. Cisterna magna infusion in primates. J. Neurol. Neuropat. 1972, 35, 285 - 296.
71. Kamm O., Aldrich T.B., Grate I.W., Row L.W., Bugbee E.P.: The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 573 - 576.
72. Kawada E., Akert K., Sadri C.: Zinc iodide-osmium tetroxide impregnation of nerve terminals in the spinal cord. Brain Res. 1969, 16, 315 - 331.
73. Kendall J.W., Egons M.L., Stott A.K., Kramer R.M., Jacobs J. J.: The importance of stimulus intensity and duration of steroid administration in suppression of stress-induced ACTH secretion. Endocrinology, 1972, 90, 525 - 530.

74. Kobayashi H., Matsui T.: Fine structure of the median eminence and its functional significance. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Eds. T. Genong, L. Martini, Oxford Univ. Press. New York-London-Toronto, 1969, 3 - 46.
75. Klatzo I., Parkas-Bargeton E., Guth L., Miquel J., Olsson Y.: Some morphological and biochemical aspects of abnormal glycogen accumulation in the glia. *Proc. VI. Inter. Congr. Neuropath. Masson, Paris, 1970, 351 - 365.*
76. Klein L.A., Liberman B., Laks M., Kleeman R.: Interrelated effects of antidiuratic hormone and adrenergic drugs on water metabolism. *Am. J. Phys.* 1971, 221, 6.
77. Knowles F., Vollrath L.: Neurosecretory innervation of the pituitary of the eels *angula* and *canger*. I. The structure and ultrastructure of the neuro- intermediate lobe under normal and experimental conditions. *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 1966, 250, 311 - 329.
78. Knowles S.: Cerebrospinal fluid and endocrine regulation. *W: Ependyma and Neurohormonal Regulation*. Veda, Publishing Hous of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava. 1974, 11 - 28.
79. Kecker T.: Hirnerchifterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe beim hirnerkrankungen Nothnagel's speciale Pathologie und Therapie. 1901, 3, 81 - 91.
80. Koelle G.B.: A proposed dual neurohumoral role of acetylcholine: its function at the pre- and post- synaptic sites. *Nature*, 1961, 190, 208 - 211.
81. Kraus E.J.: Über nekrobiotische Veränderungen in der Hypophyse insbesondere in Hypophysenstiel bei chronischem Hirndruck. *Virchows Arch. Path. Anat.* 1933, 290, 658 - 671.
82. Krisch B.K., Becker K., Bargmann W.: Exocytose in Hinterlappender Hypophyse. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1972, 123, 47 - 54.
83. Krsulovic J., Brückner G.: Morphological characteristics of pituicytes in different functional stages. /Light and electronmicroscopic of the neurohypophysis of the albino rat/. *Z. Zellforsch.* 1969, 99, 210 - 220.

84. Kurosumi K., Matsuzawa T., Kobayashi Y., Sota S.: On the relationship between the release of neurosecretory substance and lipid granules of pituicytes in the rat neurohypophysis. *Gunma Symp. Endocrinol.* 1964, 1, 87 - 118.
85. Kyuma Y., Masuda H., Yomaguchi K., Kuwabara T.: Management for postoperative polyuria from our experience. *Brain Nerve*, Tokyo, 1977, 29, 191 - 195.
86. LaBella F.S., Beaulien G., Reiffenstein R.J.: Evidence for the existence of separate vasopressin and oxytocin containing granules in the neurohypophysis. *Nature*, 1962, 193, 173.
87. LaBella F.S., Sanwal M.: Isolation of nerve endings from the posterior pituitary gland. *J. Cell Biol.* 1965, 25, 179-193.
88. LaBella F.S.: Storage and secretion of neurohypophyseal hormones. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1968, 46, 335 - 345.
89. Landon J., James J.V.H., Stoker D.J.: Plasma-cortisol response to lysine-vasopressin. *Lancet*, II, 1965, 1156 - 1159.
90. Landolt A.M., Yosargil M.G., Krayenbühl C.: Disturbances of the serum electrolytes after surgery of intracranial arterial aneurysms. *J. Neurosurg.* 1972, 37, 210 - 218.
91. Laszlo F., Kovacs K.: Role of pituitary stalk in water metabolism and regulation of ACTH - Adrenocortical system. *Studia Medica*, Szeged, 1968.
92. Lederis K., Heller H.: Intracellular storage of vasopressin and oxytocin in the posterior pituitary lobe. *Inter. Congr. Endocrinol. Copenhagen Ast.* 1960, 115 - 116.
93. Lederis K.: An electron microscopical study of the human neurohypophysis. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1965, 65, 847 - 868.
94. Lederis K.: Phylogenetic aspects of the ultrastructure and function of the vertebrate hypothalamo-neurohypophysial system. *J. Endocrinol.* 1966, 32, 1 - 20.
95. Lederis K.: Ultrastructural and biological evidence for the presence and likely functions of acetylcholine in the hypothalamo-neurohypophysial system. *W: Neurosecretion.* Ed. F.S. Stutinsky, Berlin. Springer Verlag. 1967, 155 - 164.

96. Lederis K., Livingston A.: NON-neurosecretory nerve endings in the mammalian neurohypophysis. *Acta Endocrinol. Suppl.* 1967, 199, 98.
97. Lederis K.: Storage and release of neurohypophysial hormones with special reference to the fine structure of the vertebrate posterior pituitary. W: *Physiology and Pathology of Adaptation Mechanism*. Ed. E. Bajusz. New York. Acad. Press. 1970, 237 - 264.
98. Liss L.: Human hypothalamo-neurohypophyseal system. Histological characteristics and some aspects of histopathology. *An Introduction to Clinical Neuroendocrinology*. Ed. E. Bajusz, S. Kargel. Basel NY. 1967, 16 - 35.
99. Livermore A.H., Du Vigneaud V.: Preparation of high potency oxytocic material by the use of counter - current distribution. *J. Biol. Chem.* 1949, 180, 365 - 376.
100. Ljunggren B., Granholm L., Schutz H., Siesjo B.K.: Energy state of the brain during and after compression ischemia. *Advances in Neurosurgery*. Eds. K. Schurmann, M. Brock, H.J. Reulen. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 1972, 90 - 95.
101. Ljunggren B., Ratcheson R.A., Siesjo B.K.: Cerebral metabolic state following complete compression ischemia. *Brain Res.* 1974, 13, 291 - 307.
102. Long D.M., Mossakowski M.J., Klatzo I.: Glycogen accumulation in spinal cord motor neurons due to partial ischemia. *Acta Neuropath. /Berl./* 1972, 20, 335 - 347.
103. Mc Manus J.F.A., Mowry R.W.: Effects of fixation on carbohydrate histochemistry. *J. Histochem. Cytochem.* 1958, 6, 309 - 316.
104. Morton A.: A quantitative analysis of the normal neuron population of the hypothalamic magnocellular nuclei in man and of their projections to the neurohypophysis. *J. Comp. Neurol.* 1969, 136, 143 - 158.
105. Mossakowski M.J., Long D.M., Myers R.E., de Curet H.R., Klatzo I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1968, 27, 500 - 516.

106. Mossakowski M.J.: Cerebral microcirculation disorders in experimental circulatory hypoxia. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 573 - 587.
107. Mulder A.H., Genze I.I., de Wied D.: Studies on the subcellular localization of corticotropin releasing factor /CRF/ and vasopressin in the median eminence of the rat. *Endocrinology*, 1970, 87, 61 - 71.
108. Müller W.: Über Nekrosen in Hypophysenstiel und hinterlappen bei intrakranieller Drucksteigerung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1957, 176, 543 - 552.
109. Müller W., Mortillaro M.: Der Neurosekretgehalt in Hypophysenhinterlappen des Menschen bei intrakraniellen raumfordernden Prozessen. *Acta endocr. /kbh/*, 1957, 24, 1953 - 1958.
110. Murakami M., Nakayama Y., Hashimoto J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über des Verhalten des supraoptico-hypophysären Systems in der hypophysektomierten Ratte. *Endokrinologie*, 1969, 54, 300 - 315.
111. Nagasawa J., Douglas W.W., Schulz R.A.: Micropinocytotic origin of coated and smooth microvesicles /"synaptic vesicles"/ in neurosecretory terminals of posterior pituitary glands demonstrated by incorporation of horseradish peroxidase. *Nature*, 1971, 232, 341 - 342.
112. Nakana J.: Cardiovascular responses to neurohypophysial hormones. W: *Endocrinology*. Eds. W.H. Sawyer, I.E. Knobil, E. Amerie. Physiology Society, Washington D.C. 1975, 395 - 442.
113. Nakatani S., Ommaya A.K.: A critical rate of cerebral compression. W: *Advances of Neurosurgery 1*. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1973, 144 - 148.
114. Norström A., Sjöstrand J., Livett B.G., Uttenthal L.O., Hope D.B.: Electrophoretical and immunological characterization of rat neurophysin. *Biochem. J.* 1971, 122, 671 - 676.
115. Norström A., Sjöstrand J.: Effect of salt-loading, thirst and water-loading on transport and turnover of neurohypophysial proteins of the rat. *J. Endocrinol.* 1972, 52, 87-105.
116. Odom G,L,: Cerebral vasospasm. *Clin. Neurosurg.* 1972, 37, 316 - 324.

117. Oliver G., Schafer S.: On the physiological actions of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs. *J. Physiol. London*, 1975, 18, 277 - 279.
118. Olivecrona H.: Periventricular nucleus and pituitary gland. *Acta Physiol. Scand.* 40 Suppl. 1957, 136, 1 - 178.
119. Oksche A., Rabl R.: ¹¹Über das Vertraten des neurosekretorischen Zwischenhirnsystems des Menches unter Pathologischen Bedingungen. *Z. Zellforsch.* 1964, 63, 418 - 446.
120. Ondo J.G., Mical R.S., Porter J.C.: Passage of radioactive substances from CSF to hypophysial portal blood. *Endocrinology*, 1972, 91, 1239 - 1246.
121. Osterman P.O.: Studies on the hypothalamo-pituitary adrenal function in healthy individuals and in patients with intracranial disorders. Doctoral thesis at Uppsala University. *Acta Univ. Upsaliensis*, 1976.
122. Pearse A. G.E.: *Histochemistry, theoretical and applied.* Little Brown and Cam. Boston, 1960.
123. Palay S.: Neurosecretory phenomena in the hypothalamo-hypophysial system of man and monkey. *Am. J. Anat.* 1953, 93, 107 - 141.
124. Palay S.I.: The fine structure of the neurohypophysis. W: *Progress in Neurobiology.* Ed. A. Waelsch. Vol. II. New York. P.B. Hoeber, 1957.
125. Pawlikowski M.: Czynność neurosekrecyjna jąder nadwzrokowych, przykomorowych podwzgórza w przebiegu regeneracji nadnerczy. *Endokrynol. Pol.* 1967, 18, 353 - 363.
126. Pawlikowski M., Karasek M., Kapczyński M.: Ultrastructure of neurosecretory endings in rat neurohypophysis in different functional states, investigated according to Champy-Maillet method. *Folia histochem. cytochem.* 1973, 11, 349 - 350.
127. Petruk K.C., West G.R.: Cerebral blood flow following induced subarachnoid hemorrhage in the mankey. *J. Neurosurg.* 1972, 37, 316 - 324.
128. Polenov A.L., Fiedorova L.A.: Sowremiennyje metody diagnostyki i leczeniija neurochirurgiczewskich zabolewani. *Neurochir. Żur.* 1966, 4, 141 - 147.

129. Polenov A.L.: Gipotalamiczeskaja Neurosekrecja. Akademia Nauk ZSSR. Institut Citołogi Izdatelstwa "Nauka" Leningradskoje Oddelenje. Leningrad, 1968.
130. Polenov A.L., Ugrumov M.V., Propp M.N., Belenky M.A.: The hypothalamo-hypophysial system of hypophysectomized rats. ultrastructure of nerve fibres in "intacto" and dehydrated animals. Cell Tiss. Res. 1974, 155, 541 - 554.
131. Polenov A.L., Ugrumov M.V., Belenky M.A.: On degeneration of peptidergic neurosecretory fibres in the albino rat. Cell. Tiss. Res. 1975, 160, 113 - 123.
132. Pronaszko-Kurczyńska A., Mossakowski M.J., Ostenda M., Korthals J.: Zmiany zawartości glikogenu w mózgu w doświadczalnej ischemii. Neuropat. Pol. 1971, 9, 281 - 294.
133. Raisman G.: An ultrastructural study of the effect of hypophysectomy on the supraoptic nucleus of the rat. J. Comp. Neurol. 1973, 147, 181 - 208.
134. Rap Z.M.: Zmiany morfologiczne w podwzgórzu, lejku i przysadce mózgowej w krwotokach podpajęczynówkowych i dokomorowych u królików. Neuropat. Pol. 1966, 1, 22 - 32.
135. Rap Z.M.: Zmiany morfologiczne w układzie podwzgórzowo-przysadkowym ze szczególnym uwzględnieniem lejka przysadki w krwotokach śródczaszkowych u ludzi. Neuropat. Pol. 1967, 5, 297 - 319.
136. Rap Z.M., Zaremba J.: Patomechanizm wtórnych zmian morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym w przypadkach wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Neuropat. Pol. 1970, 8, 399 - 415.
137. Rap Z.M., Liudkowskaja I.G.: Wtórne zmiany morfologiczne w układzie podwzgórzowo przysadkowym w zakrzepach i zwężeniach tętnic szyjnych wewnętrznych. Neuropat. Pol. 1971, 9, 81 - 92.
138. Rap Z.M., Staszewska-Barczak J.: Adrenergic response and morphologic changes in the neurosecretory system and adrenal cortex during intracranial hypertension in cats. VII. Inter. Congr. Neuropath. Exc. Med. 1975. Amsterdam-Budapeszt, 623 - 626.

139. Rap Z.M., Szumańska G., Gajkowska B.: Influence of "experimental subarachnoid haemorrhage" on the occurrence of glycogen in the hypothalamo-hypophyseal system of rabbits. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 33 - 47.
140. Rap Z.M.: Morphological changes in the hypothalamo-hypophysial system after short-lasting hypovolemic shock. *Inter. Symp. Pathophysiological Biochemical and Morphological Aspects of Cerebral Ischemia and Arterial Hypertension.* Warsaw, 1975. Abstracts 25.
141. Rap Z.M.: Effect of intracranial hypertension on glycogen accumulation in the neurohypophysis. *W: Neurosecretion and Neuroendocrine Activity Evolution. Structure and Function.* Eds. W. Bargmann, A. Oksche, A. Polenov, B. Scharrer. Springer Verlag. Berlin-Heidelberg, 1978.
142. Rap Z.M., Chwalbińska-Moneta J.: Vasopressin concentration in the blood during acute short-term intracranial hypertension in cats. *Advances in Neurology.* Eds. J. Cervos-Navarro, E. Betz, G. Ebhardt, R. Ferszt, R. Wullenweber. Raven Press, New York, 1978, Vol. 20, 381 - 381.
143. Rodriguez E.M.: Morphological and functional relationship between the hypothalamo-neurohypophysial system and cerebrospinal fluid. *W: Neuroendocrinology.* Eds. W. Bargmann, B. Schoner. 1972, 352 - 365.
144. Roozkrans N.T.R., van Zwieten P.A.: A pharmacological analysis of Cushing's response in rats. *Prog. in Brain Res.* 47. *Hypertension and Brain Mechanism.* Eds. W. de Jong, A.P. Provoost, E. Shapiro. Elsevier 1977, 425 - 428.
145. Randier R.: Modification in hypothalamo hypophysial neurosecretion as a function of various types of stress. Attempted a correction by means of meclafinoxate. *Ann. Anesth. Franc.* 1974, 15, 517 - 522.
146. Rufener C., Dreifuss J.J.: Selective zinc iodide-osmium tetroxide impregnation of synaptoid vesicles in the rat neurohypophysis. *Brain Res.* 1970, 22, 402 - 405.
147. Santolaya R.C., Bridges T.E., Lederis K.: Elementary granules small vesicles and exocytosis in the rat neurohypophysis after acute haemorrhage. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1972, 125, 277 - 288.

148. Sachs H., Share L., Osinchak J., Carpi A.: Capacity of the neurohypophysis to release vasopressin. *Endocrinology*, 1967, 81, 750 - 770.
149. Sachs H.: Neurosecretion. W: *Handbook of Neurochemistry*. Ed. A. Lajtha. *Control Mechanisms in the Nervous System*. New York. Plenum Press, 1970, Vol. 4, 373 - 428.
150. Scharrer E.: Die lichtempfindlichkeit blinder Elritzen. /Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische I/. *Z. Vergleich. Physiol.* 1928, 7, 1 - 38.
151. Scharrer E.: The final common path in neuroendocrine integration. *Arch. Anat. Microscop. Morphol. Expt.* 1965, 54, 359 - 370.
152. Scharrer B.: Neurohumors and neurohormones: definitions and terminology. *J. Neurobiol. Suppl.* 1969, 9, 1 - 20.
153. Schiebler T.H.: Die Chemischen Eigenschaften der Neurosekretorischen substanz in Hypothalamus und Neurohypophyse. *Exp. Cell Res.* 1952, 3, 249 - 250.
154. Schiebler T.H.: Zur Histochemie des neurosekretorischen hypothalamisch-neurohypophysären System /II teil/. *Acta Anat.* 1952, 393 - 416.
155. Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C.: A syndrome of renal sodium ion and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 1957, 23, 529 - 542.
156. Selye H.: *The Physiology and Pathology of Exposure to Stress: A treatise based on the concepts of the general - adaptation - syndrome and the diseases of adaptation*. Acta Inc. Medical Publishers. Montreal, Canada, 1956, 310.
157. Selye H.: *The Mast Cells*. Washington. Butterworths. 1965, 22 - 111.
158. Share L.: Blood pressure, blood volume and the release of vasopressin. W: *Handbook of Physiology*. Vol. IV. *Endocrinology*, Eds. H. Sawyer, E. Knobil. The Amer. Physiol. Soc. Washington D.C. 1975, 243 - 256.

159. Silverman A.J., Zimmermann E.A.: Ultrastructural immunocytochemical localization of neurophysin and vasopressin in the median eminence and posterior pituitary of the guinea pig. *Cell Tiss. Res.* 1975, 159, 291 - 301.
160. Sloper J.C.: The experimental and cytopathological investigation of neurosecretion in the hypothalamus and pituitary. W: *The Pituitary Gland*. Eds. G.W. Harris and B.T. Donovan. Berkeley. Univ. of Calif. Press, 1966, Vol. 3, 131 - 239.
161. Stehle R., Fraser A.M.: Cyt wg. Klimek R., Pawlikowski M.: *Neuroendokrynologia Kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1973, 56.
162. Sterba G.: Grundlagen des histochemischen und biochemischen Nachweises von Neurosekret (=Trogerprotein der Oxytozine/ mit Pseudoisocyaninen. *Acta Histochem.* Jena, 1964, 17, 269 - 292.
163. Sterba G. Brückner G.: Elektronmikroskopische Untersuchungen über die Reaktion der Pituicyten nach Hypophysenstiel durchtrennung bei *Rana esculenta*. *Z. Zellforsch.* 1967, 93, 74 - 83
164. Stutinsky F.: Cyt. wg Dellmann H.D.: Degeneration and regeneration of neurosecretory system. *Inst. Rev. Cytol.* 1973, 36, 215 - 315.
165. Stutinsky F., Guerne J.: Effects des stimulations electriques hypothalamiques sur la pressor arterielle du rat. *C.R. Soc. Biol.* 1965, 159, 1420 - 1422.
166. Sunde D.; Osinchak J., Sachs H.: Nucleic acid metabolism of the neuroglial cell of the rat neural lobe. *Brain Res.* 1972, 47, 195 - 276.
167. Szumańska G., Rap Z.M.: Rozmieszczenie glikogenu i aktywności niektórych enzymów w motoneuronach rdzenia kręgowego w zwyrodnieniu osiowym. *Neuropat. Pol.* 1971, 9, 111 - 126.
168. Szumańska G., Gadamski R., Czernicki Z., Jurkiewicz J., Tężycka J.: Zmiany histochemiczne w mózgu kota z doświadczalnym uciskiem nadtwardówkowym. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 447 - 459.
169. Tasso F., Rua S., Picard D.: Cytochemical duality of neurosecretory material in the hypothalamo-posthypophysial system of the rat as related to hormonal content. *Cell Tiss. Res.* 1977, 180, 11 - 29.

170. Tenskowsky W.R., Rosenbloom A.A., Fisher D.A.: Radioimmunoassay of arginine vasopressin in serum development and application. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974, 38, 278 - 282.
171. Turner C.D., Bagmora J.T.: *General Endocrinology*. Ed. W.B. Saunder Company, Philadelphia-London-Tennessee, 1976.
172. Unger H., Schwarzberg H., Schultz H.: The vasopressin and oxytocin content in the cerebrospinal fluid of rabbits under changed conditions. *Ependyma and Neurohormonal Regulation*. Veda Publishing House of Slovak Academy of Sciences. Bratislava, 1974, 230 - 250.
173. Van Dyke H.B., Adamsons K., Engel S.L.: Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. *Recent Prog. Hormone Res.* 1955, 11, 1 - 41.
174. Vigh-Teichmann I., Vigh B.: Correlation of CSF contacting neuronal elements to neurosecretory and ependymosecretory structures. W: *Ependyma and Neurohormonal Regulation*. Veda Publishing House of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, 1974, 281 - 296.
175. Vollrath L.: Über das Vorkommen kristalliner Elementgranule in der Neurohypophyse fetaler neugeborener und erwachsener Meerschweinchen. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1970, 107, 311 - 316.
176. Weinstein H., Mahmed S., Sachs H.: Isolation of vasopressin containing granules from the neurohypophysis of the dog. *Biochim. Biophys. Acta* 1961, 50, 38 - 389.
177. Weissbecker L.: Gruczoły wydzielania wewnętrznego. W: *Patofizjologia Szczegółowa*. Red. L. Heilmeyer. PZWL, Warszawa, 1973, 834 - 897.
178. Whiteaker S., LaBella F.S.: Ultrastructural localization of acid phosphatase in the posterior pituitary of the dehydrated rat. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1972, 125, 1 - 15.
179. Whiteaker S., LaBella F.S., Sanwal M.: Electron microscopic histochemistry of lysosomes in neurosecretory nerve endings and pituicytes of rat posterior pituitary. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* 1970, 111, 493 - 504.

180. Wiśniewski H.: Haemorrhage and necrosis in the pituitary gland in cases with increased intracranial pressure recent myocardial-infraction and other pathological conditions. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 299 - 316.
181. Wolff H.: Histochemische und elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Glykogenverteilung im Hypothalamus einiger Winterschläfer /mit quantitativen Bemerkungen/. *Z. Zellforsch.* 1968, 88, 228 - 261.
182. Wolf G.: Immunohistological identification of neurophysis and neurophysin-like substances in different vertebrates. *Endocrinologie*, 1977, 68, 288 - 299.
183. Wolfson L.I., Katzman R.: Infusion manometric test in experimental subarachnoid hemorrhage in cats. *Neurology*, 1972, 22, 857 - 862.
184. Wolman L.: Pituitary necrosis in intracranial pressure. *J. Path. Bact.* 1956, 72, 575 - 586.
185. Yates F.E., Russell S.M., Dallman M.F., Hedge G.A., McCann S.M., Dhariwal A.P.S.: Potentiation by vasopressin of corticotropin release induced by corticotropin releasing factor. *Endocrinology*, 1971, 88, 3 - 15.
186. Zelman I., Szewczykowski J., Jurkiewicz J., Czernicki Z.: Patomorfologia w doświadczalnym uciskowym obrzęku mózgu u kota. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 425 - 434.
187. Zgliczyński S.: Neurohypophysis. Część nerwowa przysadki. *Endokrynologia Kliniczna*. Red. W. Hartwig. PZWL, Warszawa, 1972, 100 - 129.