

MIROSŁAW J. MOSSAKOWSKI

WPLYW WIEKU NA OBRAZ MORFOLOGICZNY
PROCESÓW PATOLOGICZNYCH
W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Obraz patomorfologiczny procesu chorobowego we wszystkich narządach i układach organizmu, nie wyłączając ośrodkowego układu nerwowego, jest wypadkową złożonego zespołu czynników wewnętrznych i zewnętrznych, zarówno tych, które działały w okresie trwania choroby, jak i tych, które jej wystąpienie poprzedziły, tych, które dotyczyły zajętego narządu, jak i tych, które miały charakter ogólnoustrojowy lub dotyczyły narządów odległych. W owym złożonym kompleksie wzajemnie oddziałujących na siebie i przenikających się uwarunkowań dwa czynniki wydają się odgrywać rolę zasadniczą. Są nimi charakter czynnika wywołującego proces chorobowy oraz stan ustroju, układu, narządu, na który czynnik ów oddziałuje. Wiek jest z kolei jednym z szeregu elementów kształtujących to, co zwykliśmy określać stanem zajętego przez proces chorobowy narządu. Jest to oczywiście pojęcie nieściśle. Wiek metrykalny sam przez się w niewielkim tylko stopniu określa stan ustroju czy układu. Jest on jednakże miernikiem cyklu życiowego organizmu, który niezależnie od tego czy mamy do czynienia z jednokomórkowcem, czy też z tak złożonym ustrojem jak człowiek, składa się z trzech kolejno po sobie następujących, genetycznie uwarunkowanych faz: rozwoju i dojrzewania, stanu dojrzałości i okresu inwolucyjnego.

Fazę pierwszą charakteryzuje przewaga procesów anabolicznych, namnażanie chemicznych i komórkowych składników organizmu, wyrażające się powiększeniem masy ciała i jego elementów składowych oraz osiągnięcie pełnej wydolności czynnościowej. Fazę drugą znamionuje stan

* Niniejsza praca stanowi tekst referatu wygłoszonego na V Konferencji Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, Szczecin 14-16 maja 1981 r.

równowagi metabolicznej, ustabilizowanie składu chemicznego i strukturalnego ustroju jako całości oraz jego poszczególnych składowych. Cechą charakterystyczną stanu dojrzałości biologicznej ustroju jest wysoka zdolność adaptacji czynnościowej i metabolicznej do zmieniających się sytuacji oraz warunków środowiska. Fazę trzecią z kolei, wyróżnia przewaga procesów katabolicznych, upośledzona zdolność adaptacji, labilność czynnościowa i metaboliczna, ograniczona możliwość uzupełniania ubytków komórkowych i tkankowych oraz pogłębiające się obniżenie wydolności czynnościowej. Fazowy rytm genetyczny w każdym okresie rozwoju może być zakłócony na skutek działania uszkodzających czynników środowiska zewnętrznego, zaburzeń środowiska wewnętrznego, bądź brakiem równowagi między wpływami środowiska zewnętrznego a zdolnościami adaptacyjnymi organizmu. Stan taki określamy mianem choroby.

Celem niniejszych rozważań jest próba odpowiedzi na pytanie, na ile i w jaki sposób wiek rozumiany jako wykładnik fazy rozwojowej organizmu kształtuje i modyfikuje obraz patomorfologiczny choroby. W świetle przedstawionych powyżej podstawowych właściwości kolejnych faz cyklu rozwojowego organizmu, największych odrębności i odmienności należałoby oczekiwać w dwóch skrajnych okresach cyklu: w okresie rozwojowym i inwolucyjnym. Tak też jest w rzeczywistości, jakkolwiek płynność przejść międzyfazowych, zwłaszcza między okresem dojrzałości i inwolucji, i niejednoznaczność morfologicznych kryteriów procesu inwolucyjnego bardzo utrudniają odpowiedź na postawione pytanie. Jest to znacznie prostsze w stosunku do okresu rozwojowego. Z tym też wiązać należy bogactwo danych na temat odrębności strukturalnych procesów chorobowych w ośrodkowym układzie nerwowym w okresie rozwojowym, które legły u podstaw wyodrębnienia neuropatologii rozwojowej. Znacznie bardziej złożonymi zagadnieniami są odrębności morfologiczne procesów chorobowych w ośrodkowym układzie nerwowym u ludzi starych. Mózg człowieka starego jest rejestrem procesów chorobowych przeżytych w ciągu całego jego życia. Odciska na nim swoje nieodwracalne piętno narastająca z wiekiem miażdżycza naczyń oraz jej tkankowe następstwa. Stąd też patomorfolog staje przed niebywale trudnym zadaniem, chcąc wydzielić odrębności obrazu neuropatologicznego związane z wiekiem od zmian inwolucyjnych, nieprawidłowości stanowiących następstwo uprzednio przeżytych procesów chorobowych i skutków miażdżycy. W związku z predylekcyjnym występowaniem niektórych procesów chorobowych w określonych grupach wiekowych słuszniej jest mówić o uwarunkowanej wiekiem reakcji tkankowej.

Zanim przejdę do właściwego tematu, chciałbym zatrzymać się na tym właśnie predylekcyjnym związku pewnych zespołów chorobowych z określonymi grupami wiekowymi. Okres rozwojowy stanowi niewątpliwą domenę chorób metabolicznych, choć wiadomo, że liczne spośród

nich występują również i u ludzi dojrzałych. Późny okres dojrzałości i starość wyróżniają się wysoką częstotliwością chorób naczyniopochodnych oraz chorób nowotworowych. Wiek dojrzały — chorób demielinizacyjnych o infekcyjno-alergicznym podłożu. Warto podkreślić przy tym uwarunkowane wiekiem różnice częstotliwości poszczególnych postaci tych ostatnich chorób. Stwardnienie rozsiane, stanowiące kazuistyczną rzadkość w wieku dziecięcym, występuje niemal wyłącznie w okresie wczesnej dojrzałości i odwrotnie — rozlana postać egzogennej demielinizacji, zwana chorobą Schildera, wyróżnia się znacznie większą częstotliwością w okresie rozwojowym. Przykłady tego typu, zawarte w każdym podręczniku neuropatologii, można by dowolnie mnożyć. Warto jednak zatrzymać się nad zagadnieniem guzów mózgu, gdyż w tym obszarze patologii układu nerwowego zaznaczają się szczególnie wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi. Nowotwory układu nerwowego, występujące u dzieci znacznie rzadziej niż u dorosłych, stanowią wraz z nowotworami układu moczowego najczęstsze nowotwory w tej grupie wieku, podczas gdy u dorosłych i ludzi starych zajmują znacznie dalsze miejsce na liście częstości występowania. Różne jest również ich histogenetyczne spektrum. Glejaki, stanowiące u dorosłych 45% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych, u dzieci wynoszą 89% (Russell, Rubinstein 1963). Wiek dziecięcy jest domeną guzów o podłożu dysgenetycznym, nowotworów pochodzących z komórek zwojowych oraz rzadkich nowotworów, które według klasyfikacji Baileya i Cushinga (1926) wywodzą się mają z najwcześniejszych stadiów rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego. Do rzadkości natomiast należą guzy pochodzenia oponowego, osłonkowego oraz gruczolaki przysadki. Różne jest również spektrum guzów należące do tych samych grup histogenetycznych. Wśród glejaków u dzieci, wyściółczaki są, odwrotnie niż u dorosłych, znacznie częstsze niż guzy szeregu astrocytarnego. Skąpodrzewiaki natomiast stanowią rzadkość. Wśród glejaków szeregu astrocytarnego u dzieci przeważają ich najłagodniejsze postaci typu *astrocytoma pilocyticum*, podczas gdy w 4-6 dekadzie życia przeważają najzłośliwsze — gąbczaki wielopostaciowe. Odrębności te dotyczą również umiejscowienia procesu nowotworowego — u dzieci zdecydowanie przeważa lokalizacja podnamiotowa oraz zajęcie struktur linii środkowej (Zülch 1956). Różnice lokalizacyjne ujawniać się mogą również we względnie wąskich przedziałach czasowych. Rdzeniak, typowy guz mózgu wieku dziecięcego, charakteryzuje się dwugarbną krzywą częstotliwości. Jej pierwszy szczyt przypada na pierwszą dekadę życia, a drugi na przełom drugiej i trzeciej dekady. W pierwszym zagęszczeniu częstotliwości występują niemal wyłącznie rdzeniaki robaka, w drugim przeważa lokalizacja półkulowa. Wraz z różnicami związanego z wiekiem umiejscowienia zmienia się również charakterystyka tkankowa guza. W robaku przeważa klasyczna postać *medulloblastoma*, w półkuli — typ desmoplastyczny.

Najwyraźniejsze bodaj odrębności reakcji tkankowej, związane z wiekiem, występują w ośrodkowym układzie nerwowym w okresie jego najintensywniejszego rozwoju i dojrzewania, tj. w życiu płodowym, okresie okołoporodowym i niemowlęcym. Pozwolę sobie przeto zatrzymać się nad tym zagadnieniem. Pominię przy tym dobrze znane uzależnienie charakteru uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego od działania czynnika przed i po zakończeniu organogenezy, wyrażające się w pierwszym przypadku powstawaniem wady rozwojowej, w drugim zaburzeniem dojrzewania lub nieodwracalnym uszkodzeniem. Zajmę się przede wszystkim tym drugim okresem, w którym reakcja tkanek ośrodkowego układu nerwowego na działanie czynników uszkadzających kształtuje się równoległe z dojrzewaniem całego ustroju i mózgu, a w związku z nierównomiernością dojrzewania jego struktur wykazuje zróżnicowany charakter w jego poszczególnych układach anatomiczno-czynnościowych. Zwraca przy tym uwagę fakt, że topografia uszkodzeń tkankowych jest we wczesnych stadiach rozwoju mózgowia również w większym stopniu uzależniona od stopnia dojrzałości poszczególnych jego struktur, niż od charakteru czynnika patogenego (Larroche 1977). W tych właśnie uwarunkowaniach należy szukać wyjaśnienia, że około 4-5 miesiąca życia płodowego pod wpływem tego samego czynnika może wystąpić inny typ uszkodzeń w strukturach mózgowia o wyższym stopniu zróżnicowania tkankowego, a inny w częściach, których stopień dojrzałości jest niższy. Nie należy do rzadkości sytuacja, gdy w strukturach pnia występują na przykład ogniska martwicy, a w korze o niedokonanej migracji neuroblastów nieprawidłowości w jej ukształtowaniu (Dąmbska 1981).

Uszkodzenia występujące w mózgach najmłodszych zdolnych do życia wcześniaków, rozwijające się najczęściej w następstwie niedotlenienia o różnym podłożu, mają zazwyczaj charakter krwotoków do okołokomorowych gniazd macierzy, umiejscowionych w okolicy rogu przedniego komory bocznej. O takim umiejscowieniu ognisk uszkodzeń decydować ma w pierwszej kolejności nasilenie procesów metabolicznych w tych strukturach, a o ich charakterze — niedojrzałość ścian naczyń podatnych na uszkodzenie przy przekrwieniu biernym towarzyszącym asfiksji (Towbin 1969; Dąmbska i wsp. 1971). Ściany naczyń dojrzewają równoległe z dojrzewaniem struktur przez nie unaczynionych (Larroche 1964).

W końcowym okresie życia płodowego i w okresie okołoporodowym procesy dojrzewania przesuwają się na struktury półkul mózgu — podkorową istotę białą i korę (Friede 1975). Okres premielinizacji, początek mielinizacji i wykształcanie się warstwowej struktury kory mózgu przypadają na trzy ostatnie miesiące życia płodowego. Proces dojrzewania neuronów kory mózgu kończy się dopiero po urodzeniu. W tej fazie dojrzewania, uszkodzenia spowodowane niedotlenieniem płodu dotyczą przede wszystkim istoty białej. Obserwuje się dwa typy jej uszko-

dzenia. Pierwszy, to rozległe ogniska martwicy skrzepowej, zlokalizowane głównie w okolicy okołokomorowej. O tej lokalizacji zmian wydają się decydować w pierwszej kolejności warunki jej unaczynienia. Okolica przykomorowa w tym okresie rozwojowym stanowi obszar z pogranicza stref unaczynienia powierzchownego, odoponowego i głębokiego pochodzącego od ścian komór (Larroche 1977). Słabo rozwinięte połączenia między obu układami czynią z okolicy okołokomorowej obszar tzw. ostatniej łączki, szczególnie wrażliwy na wszelkie zaburzenia hemodynamiczne. Typ drugi reprezentuje rozległe ogniska martwicy rozplątanej istoty białej półkul, lokalizujące się przede wszystkim w okolicach przykomorowych, zajmujące jednak częściej jej większe obszary. Ogniska te często ulegają jamistemu rozpadowi, prowadząc do obrazu torbielowatości mózgu (*cerebrum polycysticum*). W patogenzie tego typu zmian istotną rolę odgrywa zapewne obrzęk mózgu. Mózgi płodów, noworodków i niemowląt wykazują bardzo znaczną gotowość obrzękową, co wiązać zapewne należy z niewykształceniem mechanizmów barierowych krew-mózg. Naturalne, znaczne nawodnienie mózgu w tym okresie, wyrażające się 90% zawartością wody, sprawia jednak, że wykładniki morfologiczne obrzęku są trudno uchwytnie. Trudność tę pogłębia dodatkowo fakt niewykształcenia okołonaczyniowych przestrzeni Virchowa-Robina, których poszerzenie w mózgach dorosłych stanowi najłatwiej zauważalną manifestację morfologiczną zmian obrzękowych. Cechą znamioną płodowych ognisk martwicy istoty białej jest ich niemal całkowita bezodczynowość. Nawet w zmianach starszych, przy dłuższym przeżyciu, zwraca uwagę bardzo ubogi reparacyjny odczyn glejowy. U podłoża tego zjawiska leży zapewne niedojrzałość gleju, nie podejmującego czynności wytwórczych (Kozłowski 1981). Uszkodzenia kory w okresie jej dojrzewania wykazują również tendencję do rozległych zmian, o typie martwicy niezupełnej, ze słabym odczynem glejowym. Dopiero w toku dalszego rozwoju, zachodzącego nierzadko na okres pourodzeniowy, ulegają one bliznowaceni. Przy dużej rozległości uszkodzeń i zaawansowanym bliznowaceni i obkurczeniu zakrętów mózgu dochodzi do rozwoju zmian o charakterze ulegirii.

Zależność lokalizacyjna zmian patologicznych od wieku i ich uwarunkowanie intensywnością metabolizmu, związaną z fazą dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego, znalazły swoje przekonywające potwierdzenie w licznych badaniach doświadczalnych. Między innymi Myers (1967) w doświadczeniach prowadzonych na noworodkach małp Rhesus, urodzonych przez cesarskie cięcie w ostatnich dniach życia płodowego i poddanych bezpośrednio po urodzeniu pełnej asfiksji, wykazał obecność ognisk martwicy umiejscowionych w takich strukturach pnia mózgu jak wzgórkki czworacze górne, ciała kolankowate boczne i jądra przedśionkowe, oraz w niektórych jądrach wzgórza, przy całkowicie

niezmienionej korze mózgu. Najsilniej uszkodzone okolice mózgu znajdowały się w fazie najintensywniejszego dojrzewania i wykazywały w tym okresie najwyższe zapotrzebowanie energetyczne. Odrębności uwarunkowane wiekiem dotyczą nie tylko zmian strukturalnych. Znajdują one swój wyraz również w zaburzeniach metabolicznych, ujawniających się w obrazie histochemicznym tkanki. W tym samym modelu okołoporodowej asfiksji noworodków małą Mossakowski i wsp. (1968) wykazali, że gromadzenie glikogenu, stanowiące znane następstwo niedostatku tlenowego, ma miejsce wyłącznie w astrocytach istoty białej i to w tych jej okolicach, które znajdowały się w fazie premielinizacyjnej, podczas gdy u zwierząt dojrzałych nieprawidłowe złogi glikogenu w warunkach doświadczalnego niedotlenienia występują tylko w astrocytach formacji szarych. To samo dotyczyło nieprawidłowości odczynów ujawniających aktywność enzymów metabolizujących glikogen. Powszechność tego zjawiska potwierdziły późniejsze badania prowadzone na innych zwierzętach, w innych modelach doświadczalnych, między innymi na szczurach z obustronnie podwiązanyimi tętnicami szyjnymi wspólnymi (Mossakowski i wsp. 1973). W tym ostatnim przypadku na uwagę zasługiwały ponadto uwarunkowane stopniem dojrzałości układu nerwowego różnice dynamiki gromadzenia się glikogenu i jego poziomu.

Bardzo przekonujących danych dotyczących wiekowych uwarunkowań reakcji tkankowej dostarcza prześledzenie sekwencji reakcji zapalnej w rozwijającym się mózgu. Odczyn zapalny pojawia się w połowie życia płodowego, dojrzewając stopniowo ku jego końcowi. Jest on w sposób oczywisty uzależniony od immunologicznego dojrzewania ustroju oraz od dojrzewania autochtonicznych elementów komórkowych uczestniczących w reakcji zapalnej, przede wszystkim gleju. Należy przy tym podkreślić, że we wczesnych reakcjach ośrodkowego układu nerwowego na działanie czynników zakaźnych występuje, wspomniane uprzednio, uzależnienie struktury i topografii zmian patologicznych od fazy rozwojowej mózgu, a nie od natury czynnika biologicznego (Larroche 1977). Nawet tak różne zakażenia jak pasożytnicze (toksoplazmoza) z jednej strony, a wirusowe (cytomegalia) z drugiej, mogą mieć obraz patomorfologiczny tak zbliżony, że dopiero znalezienie morfologicznych wykładników czynnika zakaźnego rozstrzyga o rozpoznaniu.

W następstwie zakażenia, najwcześniej w rozwoju, bo około połowy ciąży, spotyka się odczyn zapalny w oponach miękkich. Ma on charakter nacieku złożonego z makrofagów. Następne w kolejności pojawiają się młode komórki wielojądrzaste o charakterze monocytów. Między 26 i 28 tygodniem życia płodowego pojawiają się w naciekach obojętno-chłonne granulocyty, a około 34 tygodnia komórki plazmatyczne. Trudniejszy do ustalenia jest okres pojawienia się limfocytów, ze względu na ich podobieństwo do młodych mezenchymalnych komórek opon. W dalszym rozwoju reakcji zapalnych znikają z nacieków wielkoją-

drzaste monocyty. Pojawienie się w nacieku zapalnym poszczególnych typów komórek nie odpowiada ściśle etapom ich powstawania w rozwoju organizmu. Tłumaczy się to między innymi faktem, że zakażenie przyspiesza dojrzewanie immunologiczne ustroju w sposób zróżnicowany w różnych narządach (Dąbska 1981).

Sprawą dyskusyjną jest okres, w którym pojawia się morfologiczny zespół zapalenia mózgu. Uważa się, że dopiero około 6-7 miesiąca życia płodowego można mówić o najwcześniejszej, niedojrzałej jeszcze formie odczynu encefalitycznego. W ogniskowych naciekach glejowych występują wówczas komórki młode, odpowiadające aktualnej fazie rozwojowej określonych typów gleju. W następnych miesiącach są one bardziej zróżnicowane, a dopiero w okresie okołoporodowym występują glejowe grudki zapalne o cechach identycznych jak w dojrzałym układzie nerwowym.

Procesy zapalne w niedojrzałym ośrodkowym układzie nerwowym wykazują predylekcję do okolic okołokomorowych. Występuje tu zespół zmian określonych przez Głuszcza (1961) jako *encephalonecrosis septica dispersa neonatorum*. Ma on charakter ogniskowych zmian zapalno-martwiczych o różnej etiologii. Czynniki przyczynowymi zespołu mogą być zarówno bakterie, jak i pasożyty typu toksoplazmozy. Zespół zmian martwiczych jako wiodący element procesu zapalnego jest cechą znamioną zakażeń niedojrzałego układu nerwowego. Proces martwiczy bywa niekiedy bardzo rozległy, zajmując różne struktury układu nerwowego. W skrajnych przypadkach jego zejściem może być zespół hydranencefalii. Opisywano go w szeregu przypadków w następstwie infekcji toksoplazmowej.

Na odrębną uwagę zasługuje długotrwałość dojrzewania odczynowości immunologicznej ośrodkowego układu nerwowego i jej tkankowych eksponentów w procesie zapalnym. Z nią między innymi wiąże się fakt, że hiperergiczne zapalenie mózgu nie występuje u dzieci przed końcem drugiego roku życia oraz powolność wykształcania się odczynu zapalnego w wirusowych zapaleniach mózgu, leżąca u podłoża niespotykanej u dorosłych długotrwałości fazy encefalopatycznej zapalenia mózgu (Osetowska 1980). Być może z tym wiązać należy encefalopatyczny charakter zmian w dziecięcych przypadkach rozpoznawanych jako grypowe zapalenie mózgu (Osetowska, Zelman 1963). Zapewne bardziej niedojrzałości immunologicznej dziecięcego mózgu, niż odmienności antygenowej wirusa, przypisać należy różnice obrazu morfologicznego herpetycznego zapalenia mózgu u dzieci i dorosłych. U dorosłych zespół ten występuje w postaci znamionego w swojej strukturze i topografii zmartwiającego zapalenia mózgu. U noworodków zajęcie układu nerwowego, stanowiące zazwyczaj element wielonarządowego zespołu zmian nekrotycznych, wyraża się niekiedy wyłącznie w postaci tzw. aseptycznego zapalenia opon z ubogimi naciekami, a jeszcze częściej

jako rozsiane, ubogoodczynowe ogniska martwicze, nie wykazujące żadnej predylekcji topograficznej (Juel-Jensen, MacCallum 1972). Z niepełną dojrzałością immunologiczną wiązać należy zjawisko późnego, wykształcającego się w ciągu kilku lat po urodzeniu zespołu tzw. odczynów symptomatycznych, towarzyszących aseptycznemu rozpadowi tkanki nerwowej.

Choroby genetyczne, uwarunkowane określonym lub hipotetycznym blokiem metabolicznym, nie są również wolne od piętna wieku w ich obrazie patomorfologicznym. Znajduje to wyraz przede wszystkim w masowym rozpadzie tkanki nerwowej w przypadkach chorób spichrzeniowych z początkiem procesu chorobowego w okresie przedurodzeniowym. Odrębności wiekowe dotyczą zarówno struktury procesu patologicznego, jak i jego topografii, przy wspólnym podstawowym typie nieprawidłowości komórkowych i tkankowych.

Być może najwyraźniej zjawisko to manifestuje się w heterogenicznej skądinąd grupie ceroidolipofuscynoz, zaliczanej dawniej wspólnie z gangliozydozą G_{M2} do idiocji amaurotycznej. Są to przede wszystkim różnice natury ilościowej, jednakże rzutują one w sposób znaczący na całościowy obraz patomorfologiczny. We wczesnodziecięcej ceroidolipofuscynozie, zwanej postacią Santavuori-Haltia, występującej przede wszystkim, choć nie wyłącznie w krajach skandynawskich, niezwykle silnie zaznaczone są cechy zaniku mózgu, prowadzące do zmniejszenia ciężaru mózgu do 300—400 g, podczas gdy w postaciach późniejszych, choć zanik mózgu należy do kluczowych elementów ich obrazu patomorfologicznego, nie osiąga on nigdy tak znacznego nasilenia (Haltia i wsp. 1973). W postaci późnej Kufsa zmniejszenie masy mózgu sięga co najwyżej do 70%, mimo najbardziej przewlekłego, długotrwałego przebiegu choroby (Zeman 1975). Zasadniczym elementem leżącym u podłoża zmniejszenia masy mózgu w ceroidolipofuscynozach jest zapewne zanik komórek nerwowych, który w postaci wczesnodziecięcej osiąga największe nasilenie, prowadzące do niemal całkowitego pozbycia kory mózgu populacji neuronalnej. Sam proces spichrzenia, stanowiący wizytówkę patomorfologiczną procesu chorobowego, wykazuje również istotne zróżnicowanie nasilenia. Jest on najbardziej nasilony i uogólniony w przypadkach wczesnodziecięcych, zmniejszając się w postaciach o późniejszym początku choroby. Zmienia się również topografia procesu spichrzeniowego. Zmianę tę można określić jako jego postępującą z wiekiem kaudalizację. Postaci wczesnodziecięce, podobnie zresztą jak w przypadku gangliozydoz, wyróżniają się ciężkim uszkodzeniem istoty białej, sugerującym niekiedy współistnienie procesu leukodystroficznego. Te nieproporcjonalne nawet do ciężkiego uszkodzenia i zaniku komórek nerwowych nieprawidłowości istoty białej można, wydaje się, tłumaczyć obecnością komponentu dysmielinizacyjnego, towarzyszącego zmianom wtórnym (Mossakowski i wsp. 1971). Różnice hi-

stopatologiczne znajdują swój wyraz również w obrazie mikroskopowo-elektronowym spichrzonego materiału. Odrębności te skłoniły niektórych badaczy, takich jak Zeman i Siakotos (1973) lub Dekaban i Herman (1974), do wiązania ciał określonego charakteru mikroskopowo-elektronowego z poszczególnymi grupami wiekowymi ceroidolipofuscynoz. Wymienieni wyżej autorzy uważali na przykład, że ciała skrętnolinijne mają być znamienne dla późnodziecięcej postaci schorzenia, a wtręty o rysunku linii papilarnych dla jego odmiany młodzieńczej. Badania innych autorów, w tym również Majdeckiego (1978), nakazują powątpiewać, a co najmniej odnieść się z rezerwą do tych zależności. Jest jednak faktem bezspornym, że w większości poddanych badaniu mikroskopowo-elektronowemu przypadków wczesnodziecięcych dominowały wtręty o strukturze drobnoziarnistej lub drobnowłókienkowej (Haltia i wsp. 1973), a w późnych złoży lipofuscynopodobne (Kornfeld, 1972). Wydaje się przy tym, że nie ma podstaw do przyjęcia, iż spichrzane złogi w ceroidolipofuscynozach mają postępującą z wiekiem tendencję do przekształcania się w lipofuscynę lub materiał lipofuscynopodobny. Przeczą temu bowiem badania mikroskopowo-elektronowe wykonywane u chorych w różnych fazach choroby, wskazujące na utrzymywanie się tego samego charakteru ultrastrukturalnego złogów (Herman i wsp. 1971). Niewyjaśniona pozycja nozologiczna zespołu określonego nazwą ceroidolipofuscynozy i możliwość jego heterogenności, choćby w sensie zróżnicowania niedoborowych enzymów lub izoenzymów, jak ma to miejsce w przypadku gangliozydoz, nakazuje powściągliwość wiązania przedstawionych odrębności patomorfologicznych wyłącznie z wiekiem, w czasie ujawnienia się procesu chorobowego. Zróżnicowanie strukturalne złogów w ceroidolipofuscynozie może zależeć od całego szeregu innych czynników, między innymi od właściwości metabolicznych poszczególnych populacji komórek nerwowych. Wiadomo, że niektóre ich ugrupowania nie spichrzają nieprawidłowych substancji chemicznych. Należą do nich między innymi komórki ziarniste kory mózgu i móżdżku. Nie ma jednakże podstaw wątpić — jak przypuszcza Majdecki (1978) — że może ono zależeć od odmiennego składu i zawartości enzymów komórkowych u osób w różnym wieku.

Odrębności strukturalne związane z wiekiem występują również w innych chorobach metabolicznych. Wspomnę tylko przykładowo o różnicach patomorfologicznych między wczesnodziecięcą i młodzieńczą postacią lipidozy sfingomielinowej, zwanej chorobą Niemann-Picka (Elleder i wsp. 1971; Martin i wsp. 1972) oraz między odmianami dziecięcą i młodzieńczą leukodystrofii metachromatycznej (Zelman 1981). Te ostatnie wyrażają się skąpą na ogół ilością złogów lipidowych, ich słabo wyrażoną metachromatycznością i niemal całkowitym brakiem cech spichrzenia w komórkach nerwowych w postaci młodzieńczej choroby. Dla przypomnienia tylko zwrócę jeszcze uwagę na odrębności

obrazu demielinizacji w typowej chorobie Pelizaeusa-Merzbachera i w zespole Löwenberga-Hilla, zaliczanych do tego samego kręgu procesów chorobowych.

Tych kilka przykładów odrębności strukturalnych — ich liczbę można by niewątpliwie mnożyć — przedstawiłem po to, aby zwrócić uwagę na to, że nawet w grupie chorób metabolicznych, uwarunkowanych genetycznie określonym defektem enzymatycznym, z których większość dotyczy w istocie rzeczy tej samej grupy wiekowej — okresu rozwojowego — niewielkie różnice, wynoszące najczęściej po kilka lat, znajdują swoje patomorfologiczne odbicie, wyrażające się różnicami ilościowymi, a czasem i jakościowymi obrazu, z którym spotyka się neuropatolog.

Jak już wspomniano poprzednio, wykazanie jednoznacznych wykładników wpływu wieku starczego na kształtowanie się obrazu morfologicznego procesów patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym jest bardzo trudne. U podłoża tych trudności leży szereg czynników, które starano się przedstawić na wstępie. Chciałbym teraz zatrzymać się na zjawiskach zachodzących w starzejącym się organizmie i w mózgu, które mogą modyfikować odpowiedź tkankową tego ostatniego na działanie czynników uszkodzających.

Zjawiskiem charakterystycznym dla wieku starczego jest upośledzenie i zaburzenie czynności układu immunologicznego. Dwa podstawowe elementy dominują w obrazie zaburzeń immunologicznych. Są to: obniżenie odpowiedzi izoimmunologicznej, dotyczącej reakcji na wprowadzenie obcogatunkowych tkanek lub substancji oraz wzrost odpowiedzi autoimmunologicznej, skierowanej przeciwko tkankom własnego organizmu. Wzajemna zależność spadku aktywności izoimmunologicznej i wzrostu aktywności autoimmunologicznej nie jest wyjaśniona, podobnie jak mechanizmy leżące u podłoża obu zjawisk. Istnieje wiele prób ich wyjaśnienia, między innymi poprzez spadek aktywności limfocytów supresorowych typu T (Cheney, Walford 1974). Ich omawianie przekroczyłoby ramy niniejszych rozważań. Występowanie postępujących z wiekiem zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego, wyrażających się wzrostem aktywności odczynów autoagresyjnych, stało się podstawą immunologicznej teorii starzenia, przypisującej im zasadniczą rolę w patogeniezie zjawisk, prowadzących do upośledzenia czynności ustroju i jego elementów składowych oraz zachodzących w nich zmian strukturalnych (Peter 1973).

Upośledzenie aktywności izoimmunologicznej, stwierdzone zarówno u ludzi, jak i w zwierzęcym materiale doświadczalnym, wyraża się w postępującym z wiekiem spadkiem odpowiedzi immunologicznej komórkowej i humoralnej (Makinodan, Peterson 1962; Cheney, Walford 1974) i znajduje swój najbardziej powszechny wyraz w odmienności obrazu klinicznego i przebiegu pospolitych infekcji u ludzi starych w porównaniu z osobnikami w wieku dojrzałym. Wyrazem narastania reakcji auto-

immunologicznych jest pojawienie się u ludzi starych przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom, np. narastanie z wiekiem frakcji γ -globulinowej wchodzącej w reakcję typu przeciwciało-antygen z komórkami ośrodkowego układu nerwowego (Ingram i wsp. 1974; Nandy 1975; Nandy i wsp. 1975), a ich klinicznym eksponentem jest występowanie szeregu chorób o udowodnionym autoagresywnym patomechanizmie.

Związane z wiekiem zmiany aktywności immunologicznej ustroju znajdują swój wyraz w obrazie patomorfologicznym chorób ośrodkowego układu nerwowego. Ich najpospolitszym wykładnikiem jest skąpość komponentu hematogennego w reakcji zapalnej tkanki. Wystarczy wspomnieć o dobrze znanym wszystkim neuropatologom zjawisku, jakim jest ubóstwo nacieków w banalnych ropnych zapaleniach oponowo-mózgowych u ludzi starych, w porównaniu do osób w wieku dojrzałym. Przegląd piśmiennictwa pozwala na stwierdzenie tego samego zjawiska w przypadkach zapaleń mózgu o udowodnionej lub domniemanej etiologii wirusowej, niezależnie od ich typu i przebiegu (ostre nekrotyzujące zapalenie mózgu — Adams i wsp. 1961; Peters i wsp. 1966; Amagai i wsp. 1978; zapalenie mózgu grypowe — Jellinger, Seitelberger 1961; podostre stwardniające zapalenie mózgu — Brierley i wsp. 1961). Analiza materiału Petersa i wsp. (1966), obejmującego 18 przypadków zmartwiającego zapalenia mózgu, pozwala na wysunięcie przypuszczenia, że u osób starszych pełny zespół morfologiczny procesu wykształca się po dłuższym okresie trwania choroby niż u osób dojrzałych i dzieci. Podobne zjawisko obserwował Krajewski (1981) w przypadkach z encefalopatią mocznicową, u której podłoża leżało immunopatologiczne uszkodzenie kłębków nerkowych. Okołonaczyniowe nacieki limfocytarne i grudkowy odczyn mikrogleju u osób starych, w przeciwieństwie do dzieci i ludzi w średnim wieku, były znacznie skąpsze.

W jakiej mierze do wzrostu odpowiedzi typu autoimmunologicznego odnieść można coraz częściej opisywane u ludzi starych procesy granulomatyczne (Jellinger i wsp. 1978) pozostaje sprawą otwartą, tak samo jak nadal czeka na określenie rola związanych z wiekiem zmian w odczynach immunologicznych w ujawnianiu procesów wywołanych przez tzw. wirusy o powolnym działaniu.

Drugim czynnikiem charakteryzującym wiek starczy są zmiany naczyniowe. Pominę tu rozpowszechnienie miażdżycy, której rola w kształtowaniu obrazu morfologicznego procesów patologicznych w mózgu jest nie do wyeliminowania. Chciałbym natomiast położyć nacisk na pozamiażdżycowe nieprawidłowości naczyniowe towarzyszące starzeniu się mózgu. Wiele uwagi poświęcił im w piśmiennictwie ostatnich lat Iwanowski (1980). Zmiany te dotyczące wszystkich elementów ściany naczyniowej, nie wyłączając śródbłonek, można najkrócej scharakteryzować jako włóknistą przebudowę oraz upośledzenie mechanizmów ba-

rierowych krew-mózg. Ich następstwem jest obniżenie przepływu mózgowego, pogorszenie ukrwienia mózgu, zmniejszenie wymiany substratów energetycznych i produktów przemiany między krwią i mózgiem, a także zwiększenie gotowości obrzękowej (Obrist 1979; Sokoloff 1979; Hossmann 1979). Do tych właśnie zjawisk odnieść należy zapewne częstsze występowanie komponentu martwiczego w przebiegu zapalenia mózgu, niezależnie od jego etiologii. Częstsze są tu ogniska martwicy naczyniopochodnej, a nie tylko martwicy zapalnej, związanej przede wszystkim z bezpośrednim działaniem uszkadzającym czynnika etiologicznego, oraz zmian krwotocznych. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że częste występowanie tzw. niedokrwiennej postaci encefalopatii wątrobowej u ludzi starych, stwierdzone zarówno w japońskim materiale Shirakiego (1967), jak i w naszym własnym (Mossakowski 1966; Mossakowski i wsp. 1974), związane jest bezpośrednio ze stanem układu naczyniowego mózgu. Zmiany w stanie mechanizmów barierowych znajdują z kolei wyraz w rozległości i dynamice obrzękowej reakcji mózgu, na działanie egzo- i endogennych czynników uszkadzających. Obrzęk mózgu rozwija się szybko i jest zazwyczaj bardzo rozległy. Tak zwany obrzęk okołogniskowy bardzo łatwo ulega uogólnieniu. Ze stanem układu naczyniowego wiązałbym również przebieg ewolucji procesu obrzękowego, prowadzącego znacznie częściej u osób starych niż u ludzi w okresie dojrzałości, do tzw. martwicy obrzękowej Jakoba.

Trzecim czynnikiem zasługującym na uwagę jest osłabienie aktywności wytwórczej autochtonicznych tkanek mózgu, przede wszystkim gleju. Jest to proces charakterystyczny dla wszystkich tkanek i układów, a nie wyłącznie dla mózgu. Jego wyrazem jest między innymi powolność procesów rozbiórkowych i bliznowacenie ognisk naczyniopochodnych mózgu, częstość niecałkowitego wypełniania ubytków tkankowych i inne. W naszym materiale dotyczącym encefalopatii wątrobowej, zwłaszcza o przebiegu ostrym (Mossakowski i wsp., 1974), zwracał uwagę słabo wyrażony glejowy zespół jej wykładników morfologicznych, przy przewadze zmian o charakterze encefalopatyczno-toksycznym. Dominanta elementów encefalopatycznych i jej stosunkowo długotrwałe utrzymywanie się, jako jedyne lub zasadniczego składnika procesu, jest również wyraźna w zapaleniach mózgu, przy nicości nie tylko nacieków zapalnych krwiopochodnych, ale i odczynu glejowego. To zubożenie reakcji dotyczy przy tym tak aktywnego komponentu komórkowego mózgu, jakim jest mikroglej. W odczynie ze strony neurogleju przeważa zdecydowanie produkcja włókien nad rozplemem komórkowym. Jest rzeczą oczywistą, że wszystkie wymienione czynniki mogą się nakładać na siebie, prowadząc do ogólnego zubożenia reakcji komórkowej oraz przewagi destrukcji tkanki nad procesami wytwórczymi, jak ma to na przykład miejsce w encefalopatii mocznicowej u ludzi starych (Krajewski 1981).

Zwraca uwagę pewne ogólne podobieństwo w reakcji niedojrzałej i inwolucyjnej tkanki. Może ono wynikać z występowania w obu przypadkach podobnych czynników, choć inaczej uwarunkowanych. Są nimi: hipofunkcja układu immunologicznego, w okresie rozwoju wynikająca z jego niedojrzałości, a w wieku starczym z osłabienia i spaczenia jego aktywności, stan łożyska naczyniowego, niedojrzałego i nie w pełni rozwiniętego w przypadku pierwszym, a zmienionego i uszkodzonego w przypadku drugim i wreszcie hipofunkcja autochtonicznych elementów tkankowych mózgu — raz niedojrzałych, a raz inwolucyjnie zmienionych. Efekt tkankowy nieprawidłowej przepuszczalności naczyń mózgu jest w końcu taki sam, niezależnie od tego, czy jest ona uwarunkowana niewykształceniem mechanizmów bariery krew-mózg, czy jej uszkodzeniem. O podobieństwach wykładników morfologicznych uszkodzeń tkanek mózgu może decydować również niemal jednakowy stan ich uwodnienia u dzieci i starców.

Na zakończenie należy stwierdzić raz jeszcze, że na ile odrębności reakcji tkankowej mózgu na czynniki uszkadzające w okresie rozwoju są dobrze poznane i scharakteryzowane, na tyle zmiany w wieku starczym wymagają dalszych badań, gromadzenia materiału i jego analizy z tego właśnie punktu widzenia.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА НА МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Резюме

Обсуждены обусловленные возрастом патоморфологические особенности болезненных процессов в центральной нервной системе, с учетом основных местных и общеорганических факторов, лежащих в основании этих особенностей.

AGE DEPENDENCE OF THE PATHOMORPHOLOGY OF DISEASE PROCESSES INVOLVING THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Summary

Differences of the brain pathology at various age stages are discussed in respect of both local and systemic factors influencing the tissue reaction.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Berger E. C., van Bogaert L.: Remarks on three new cases of acute necrotizing encephalitis. [W:] Encephalitides. Red.: L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay, A. Lowenthal. Elsevier, Amsterdam 1961, 266 - 282.
2. Amagai I., Nakashima K., Saito A., Inose T.: A case of encephalitis with inclusion bodies showing clinical feature similar to presenile dementia. Adv. Neurol. Sci., 1978, 22, 519 - 525.

3. Bailey P., Cushing H.: A classification of tumours of the glioma group on histogenetic basis with the correlated study of prognosis. Lippencott, Philadelphia 1926.
4. Brierley J. B.: Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic system. *Brain*, 1960, 83, 367 - 368.
5. Cheney K. E., Walford R. L.: Immune function and dysfunction in relation to age. *Life Sci.*, 1974, 14, 2075 - 2084.
6. Dąbwska M.: Zaburzenia rozwojowe i uszkodzenia układu nerwowego w okresie rozwoju. [W:] *Podstawy neuropatologii*. Red.: M. J. Mossakowski, J. Dymecki, M. Wender. PZWL, Warszawa 1981, 102 - 135.
7. Dąbwska M., Szamborski J., Troszyński M.: Krwotoki około- i dokomorowe w mózgach wcześniaków. *Neuropat. Pol.*, 1971, 9, 71 - 79.
8. Dekaban A., Herman M.: Childhood, juvenile and adult cerebral lipidoses: are these different nosological entities? *Arch. Path.*, 1974, 97, 65 - 73.
9. Elleder M., Jirásek A., Šmid F.: Niemann-Pick diseases (Crocker's type C). A histochemical study of the distribution and of qualitative differences of the storage process. *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1975, 33, 191 - 200.
10. Friede R. L.: *Developmental neuropathology*. Springer. Wien, New York 1975.
11. Głuszczyk A.: Rozsiana okołokomorowa martwica posocznicowa mózgu a tokso-plazmoza u wcześniaków. *Łódzkie Towarzystwo Naukowe*. Łódź 1961, 1 - 72.
12. Haltia M., Rapola J., Santavuori P., Karänen A.: Infantile type of so-called neuronal ceroidlipofuscinosis. *J. Neurol. Sci.*, 1973, 18, 269 - 285.
13. Herman H., Rubinstein L., Mc Khan C.: Additional electron microscopic observation on two cases of Batten-Spielmeier-Vogt disease (neuronal ceroidlipofuscinosis). *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1971, 17, 85 - 102.
14. Hossmann K. A.: Cerebral dysfunction related to local and global ischemia. [W:] *Brain function in old age*. Red.: F. Hoffmeister, C. Müller. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1979, 385 - 393.
15. Ingram C. R., Phegan K. J., Blumenthal H. T.: Significance of an ageing-linked neuron binding gamma-globulin fraction of human sera. *J. Geront.*, 1974, 20, 20 - 27.
16. Iwanowski L.: Rola zmian w naczyniach i w splocie naczyniówkowym w procesie starzenia się mózgu. *Warszawska Akademia Medyczna*, Warszawa 1980.
17. Jellinger K., Seitelberger F.: Findings in fatal cases of encephalitis during 1957 - 1958 influenza epidemic. [W:] *Encephalitides*. Red.: L. van Bogaert, J. Radermecker, J. Hozay, A. Lowenthal. Elsevier, Amsterdam 1961, 89 - 95.
18. Jellinger K., Kothbauer P., Weiss R., Sunder-Plassmann E.: Primary malignant lymphoma of the CNS and polyneuropathy in a patient with necrotizing vasculitis treated with immunosuppression. *J. Neurol.*, 1979, 220, 259 - 268.
19. Juel-Jensen B. E., MacCallum F. O.: Herpes simplex, varicella and zoster. *Heinemann Medical*, London 1977.
20. Kornfeld M.: Generalized lipofuscinosis (generalized Kufs disease). *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1972, 31, 668 - 682.
21. Kozłowski P.: Uszkodzenia okołokomorowej istoty białej noworodka a zespół wykrzepiania śródnaczyniowego. *Neuropat. Pol.*, 1981, 19, 461 - 472.
22. Krajewski S.: Badania immunomorfologiczne ośrodkowego układu nerwowego w mocznicy u ludzi. *Neuropat. Pol.*, 1981, 19, 49 - 66.
23. Larroche J. C.: Hémorragies cérébrales intraventriculaires chez le prématuré. Ie partie: Anatomie et physiopathologie. *Biol. Neonat.*, 1964, 7, 26 - 56.
24. Larroche J.: *Developmental pathology of the neonate*. Excerpta Medica, Elsevier, Amsterdam 1977.

25. Majdecki T.: Ultrastruktura ciał wtrętowych w gangliozydozach i ceroidolipofuscynozie. Akad. Med. Warszawa 1978.
26. Makinodan T., Peterson W. J.: Relative antibody forming capacity of spleen cells as a function of age. Proc. Nat. Acad. Sci., USA 1962, 48, 234 - 238.
27. Martin J. J., Philippart M., Van Hauwaert J. V., Callahan J. W., Deberat R.: Niemann-Pick disease (Crocker's groupe A). Late onset and pigmentary degeneration resembling Hallervorden-Spatz syndrome. Arch. Neurol., 1972, 27, 45 - 51.
28. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Neuropat. Pol., 1966, 4, 231 - 304.
29. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Kassur B., Olejnik Z.: Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby. Neuropat. Pol., 1974, 12, 51 - 62.
30. Mossakowski M. J., Long D. M., Myers R. E., Rodrigues de Curet H., Klatzo I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. J. Neuropath. exp. Neurol., 1968, 27, 500 - 516.
31. Mossakowski M. J., Pronaszko-Kurczyńska A., Korthals J., Wrutniak A.: Wpływ umiarkowanego niedokrwienia na poziom glikogenu w mózgu w zależności od stopnia dojrzałości ośrodkowego układu nerwowego. Neuropat. Pol., 1973, 11, 53 - 68.
32. Mossakowski M. J., Zelman I., Majdecki T., Baranowicz B.: G_{M1}-gangliosidosis with unusual involvement of the white matter. Neuropat. Pol., 1971, 9, 23 - 35.
33. Myers R. E.: Experimental brain damage in newborn monkey. J. Neuropath. exp. Neurol., 1967, 26, 172 - 187.
34. Nandy K.: Significance of brain reactive antibodies in serum of aged mice. J. Geront., 1975, 30, 412 - 416.
35. Nandy K., Fritz R. B., Threatt J.: Specificity of brain reactive antibodies in serum of old mice. J. Geront., 1975, 30, 269 - 274.
36. Obrist W. D.: Cerebral circulatory changes in normal aging and dementia. [W:] Brain function in old age. Red.: F. Hoffmeister, C. Müller. Springer. Berlin, Heidelberg, New York 1979, 278 - 287.
37. Osetowska E.: Tissue neuropathology of viral and allergic encefalitides. PZWL, Warszawa 1980.
38. Osetowska E., Zelman I.: Caractères neuropathologiques de l'encephalite gripale en Pologne (Epidémie de 1961 - 1962). Acta Neuropath., (Berl.) 1963, 2, 328 - 333.
39. Peter Ch. P.: Possible immune origin of age — related pathological changes in long-lived mice. J. Geront., 1973, 28, 265 - 275.
40. Peters G., Tateishi J., Minauf M.: Akute nekrotisierende Encephalitiden. Neuropat. Pol., 1966, 4, 605 - 611.
41. Russell D. S., Rubinstein L. J.: Pathology of tumours of the nervous system. E. Arnold, London 1963.
42. Shiraki H.: The comparative study of various types of hepatocerebral diseases in the Japanese. [W:] The central nervous system. Red.: O. T. Bailey. Baltimore, 1968, 2, 454 - 462.
43. Sokoloff L.: Effects of normal aging on cerebral circulation and energy metabolism. [W:] Brain function in old age. Red.: F. Hoffmeister, C. Müller. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1979, 367 - 380.
44. Towbin A.: Cerebral hypoxia damages of fetus and newborn. Arch. Neurol., 1969, 20, 35 - 42.
45. Zelman I. B.: Choroby metaboliczne układu nerwowego. [W:] Podstawy neu-

- ropatologii. Red.: M. J. Mossakowski, J. Dymecki, M. Wender. PZWL, Warszawa 1981, 136 - 182.
46. Zeman W.: The neuronal ceroidlipofuscinoses. [W:] Proc. VII Intern. Congress Neuropath. Excerpta Medica. Amsterdam, 1975, 201 - 208.
 47. Zeman W., Siakotos A.: The neuronal ceroid-lipofuscinoses. [W:] Lysosomes and storage diseases. Red.: H. Hers, N. Van Hoof. Academic Press, New York, London 1973, 519 - 551.
 48. Zülch K. J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. [W:] Handbuch der Neurochirurgie. Red.: H. Olivecrona i W. Tönnis. Springer, Berlin, Gettingen, Heidelberg 1956.

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