







25 54





25 54

H3221

POLSKA AKADEMIA NAUK  
CENTRUM MEDYCZYNY DOSWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Pracownia Neuropatologii Rozwojowej

WSTĘP

Gestozy

Opóźnienie rozwoju **Milena Laure-Kamionowska**

Wada strzemiaczki i opóźnienie rozwoju mózgu

Rozwój ośrodkowego układu nerwowego

Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w następstwie  
niekrotoczenia w okresie okołoporodowym

UZASADNIENIE BADAŃ WŁASNYCH

BEZPOŚREDNI CEL PRACY **WPLYW GESTOZY NA MÓZG PŁODU**

MATERIAŁ I METODA

WYNIKI

1. Wpływ gestozy matek na umiaralność mózgową

2. Ocena wpływu gestozy matek na rozwój i uszkodzenia układu  
nerwowego na tle rozwoju ogólnego płodu

a. Dojrzewanie wybranych struktur mózgu w okresie  
od 28 do 40 tygodnia rozwoju

b. Różne formy zaburzeń rozwoju  
grupy 53 zmarłych noworodków  
powikłanej gestozą

c. Charakterystyka kliniczno-  
patologicznych grup

Grupa I.

Noworodki hipotroficzne bez opóźnienia rozwoju mózgu

Grupa II.

Noworodki hipotroficzne z opóźnieniem dojrzenia mózgu

Grupa III.

Noworodki eutroficzne, wykazujące różny stopień  
opóźnienia rozwoju mózgu

Warszawa 1979



SPIS TRESCI

Grupa IV. Noworodki o naciernym wadze urodzeniowej pochodzące z ciąży powikłanych poza gestozą również cukrzycą matki . . . . .	70 str.
Grupa V. WSTEP . . . . .	3
Gestozą . . . . .	4
Opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego . . . . .	7
Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju a mózg . . . . .	10
Rozwój ośrodkowego układu nerwowego . . . . .	11
Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w następstwie niedotlenienia w okresie okołoporodowym . . . . .	13
UZASADNIENIE BADAN WŁASNYCH . . . . .	15
BEZPOSREDNI CEL PRACY . . . . .	16
MATERIAŁ I METODA . . . . .	17
WYNIKI	
1. Wpływ gestozy matek na umieralność noworodków . . . . .	22
2. Ocena wpływu gestozy matek na rozwój i uszkodzenia układu nerwowego na tle rozwoju ogólnego płodu . . . . .	24
a. Dojrzewanie wybranych struktur mózgu w okresie od 28 do 40 tygodnia rozwoju . . . . .	24
b. Różne formy zaburzeń rozwoju noworodków w badanej grupie 50 zmarłych noworodków urodzonych z ciąży powikłanej gestozą . . . . .	32
c. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna poszczególnych grup . . . . .	35
Grupa I. Noworodki hypotroficzne bez opóźnienia rozwoju mózgu . . . . .	35
Grupa II. Noworodki hypotroficzne z opóźnieniem dojrzewania mózgu. . . . .	45
Grupa III. Noworodki eutroficzne, wykazujące wybiórcze opóźnienie rozwoju mózgu. . . . .	62



WSTĘP

Grupa IV.

Noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej pochodzące z ciąży powikłanych poza gestozą również cukrzycą matki . . . 70

Grupa V.

Noworodki, u których wiek ciążowy pokrywa się z wiekiem rozwojowym narządów . . . . . 77

OMOWIENIE . . . . . 87

WNIOSKI . . . . . 103

PISMIENNICTWO . . . . . 104



WSTEP

W czasie ciąży może zadziałać wiele czynników stanowiących zagrożenie dla płodu i noworodka. Choroby matki stwarzają niekorzystne warunki, wpływając na zaburzenie wymiany składników krwi matki i płodu bądź bezpośrednio, poprzez zmianę właściwości krwi matki, bądź pośrednio wywołując uszkodzenie łożyska. Następstwem tych zmian jest między innymi, stan niedoboru tlenowego, szczególnie groźny w okresie okołoporodowym, ponieważ może wywołać zmiany zakłócające prawidłową adaptację układu oddechowego i krążeniowego noworodka do warunków życia pozamacicznego /Peltonen i wsp., 1970/. Badania neuropatologiczne sugerują, że uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego odgrywające istotną rolę w złym przystosowaniu się noworodka do samodzielnego życia, występują w przypadkach obciążonych patologią ciąży /Nyka, 1976/. Zaobserwowano ponadto, że noworodki pochodzące z ciąż powikłanych chorobami matki wykazują opóźniony rozwój wewnątrzmaciczny, oraz stwierdzono u nich, częściej niż w populacji ogólnej, zespół mózgowego porażenia dziecięcego. Badania statystyczne wykazały zależność między częstością występowania powyższych zmian, a jednym z powikłań ciąży, jakim jest gestoza /Hagberg i wsp., 1976/.



## Gestoza

U około 8% kobiet w ciąży stwierdza się w jej drugiej połowie zespół objawów chorobowych w postaci obrzęków, nadciśnienia i białkomoczu. Nazwa tego zespołu - gestoza jest odpowiednikiem dawnego określenia zatrucie ciążowe, lub toksemia /Michałkiewicz, 1977/.

Za wykładniki gestozy uważa się wartość ciśnienia skurczowego krwi powyżej 140 mm Hg, rozkurczowego powyżej 90 mm Hg, lub wzrost ciśnienia skurczowego w przebiegu ciąży o 30 mm Hg, a rozkurczowego o 15 mm Hg, białkomocz powyżej 0,5‰, oraz uogólnione obrzęki występujące rano. Do rozpoznania gestozy wystarczy silnie wyrażony jeden z tych objawów.

Obecnie przyjęty podział gestoz jest następujący:

### 1/ gestozy monosymptomatyczne -

gdy występuje jeden z charakterystycznych objawów:

obrzęki /edema/ - gestoza E

białkomocz /proteinuria/ - gestoza P

nadciśnienie /hypertensio/ - gestoza H

### 2/ gestozy polisymptomatyczne -

gdy występują dwa lub trzy objawy:

obrzęki i nadciśnienie - gestoza EH

obrzęki i białkomocz - gestoza EP

nadciśnienie i białkomocz - gestoza HP

obrzęki, białkomocz, nadciśnienie - gestoza EPH

### 3/ rzucawka - eclampsia convulsiva EC -

gdy w przypadku gestozy wystąpią drgawki.



Etiologia gestoz nie jest znana. Istnieją różne teorie tłumaczące przyczyny zatrucia ciążowego. Rozpatrywany jest, między innymi, wpływ czynników humoralnych, zwłaszcza prolaktyny /Horrobin, 1975/, który może być przyczyną wzrostu retencji nerkowej wody i elektrolitów, wzrostu ciśnienia tętniczego i wzmożonej wrażliwości na czynniki presyjne. Inna teoria immunologicznych przyczyn gestozy sugeruje wpływ reakcji antygen - przeciwciała. Jej zwolennikami są Nadji i Sommers /1973/, którzy uważają, że wpływ przejściowych zmian w naczyniach łożyska na tle reakcji immunologicznej, prowadzi do uwolnienia substancji trombo plastynopodobnej do układu krążenia i jest przyczyną głównych objawów gestozy. Teoria immunologicznych przyczyn gestozy zdobywa coraz więcej zwolenników /Feeney i wsp., 1977, Curzen i wsp., 1977, Scott <sup>i wsp.</sup> /1978/. Gille i wsp. /1977/ sugerują, że tolerancja immunologiczna matki, charakterystyczna dla normalnej ciąży, przekształca się w nadwrażliwość w gestozie.

Zachodzące w przebiegu gestozy zmiany w dynamice krążenia, w składzie krwi, przepuszczalności naczyń oraz czynności nerek prowadzą do zaburzenia homeostazy ustroju matki. Znajduje to odbicie w stanie płodu. Noworodek od matki z gestozą wykazuje niespecyficzne zmiany biochemiczne. W przebiegu gestozy dochodzi do zwolnienia przepływu krwi matczynej w obrębie przestrzeni kosmkowych łożyska /James 1966/ oraz obniża się różnica ciśnienia parcjalnego tlenu między krwią matki a krwią płodu /Ewerbeck 1966/. Jako wyraz adaptacji do zmniejszonej zawartości tlenu we



krwi pępowinowej wzrasta u płodu poziom hemoglobiny, liczba erytrocytów i reticulocytów /Turnbull i Walker, 1955, Chowdhury, 1961/. Płód jest narażony mimo to na stan przewlekłego niedotlenienia /chronic fetal distress/ opisanego przez Gruenwalda /1964/. Podczas długo trwającej gestozy matki mogą również wystąpić okresy podostrego lub ostrego niedotlenienia /subacute or acute fetal distress syndrome/. We krwi płodu dochodzi do stopniowego narastania kwasicy /Kyank i Eggert, 1963/. W wyniku niedożywienia płód jest predysponowany do stanu hypoglikemii po urodzeniu /Cornblath i wsp. 1959/. Zawartość mocznika i kwasu moczowego we krwi płodu bywa również zwiększona zależnie od ich poziomu we krwi matki /Kyank, 1956/. Spadek zawartości białka stwierdzony we krwi pępowinowej noworodków matek z gestozą /Komender, 1962/ jest prawdopodobnie wynikiem zaburzonego transportu aminokwasów przez łożysko.

Zakres ograniczenia powierzchni wymiany w łożysku zależy od nasilenia w nim zmian chorobowych. Obrazy morfologiczne łożysk kobiet z objawami gestoz nie są jednak charakterystyczne /Michałkiewicz i wsp. 1973/. Znacznie częściej niż w ciążach prawidłowych stwierdza się skrzepy pozałożyskowe, wylewy krwawe do płyty podstawowej, zawały. Częściej również obecne są zmiany w obrębie kosmków, które stanowią bezpośrednią powierzchnię wymiany pomiędzy matką a płodem i pełnią zasadniczą czynność, zarówno w odżywianiu, jak i prawidłowym utlenowaniu. Tak więc gestoz matek oddziałuje na płód poprzez zaburzoną matczyną homeostazę oraz niewydolność łożyska.



Zaobserwowano, że ten zespół chorobowy wywiera wpływ na zwiększenie umieralności okołoporodowej /Baird i wsp. 1957, Rottger 1957 i może być przyczyną wcześniactwa /Brown i wsp. 1946/. Niejednokrotnie stwierdzono również, że gestoza jest jednym z czynników prowadzących do wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu /Jarvinen i wsp. 1957, Beadury, 1960, Hagberg i wsp. 1976/. Niższą wagę niektórych narządów /nadnercza, wątroba, śledziona, grasica/ noworodków z opóźnieniem rozwoju połączonym z matczyną gestozą Naeye /1966/ wyjaśnia zmniejszoną ilością cytoplazmy w komórkach parenchymalnych. Mózg w tych przypadkach według Naeye, zwykle nie zmienia swojej wagi.

Przy badaniu wpływu gestozy na mózg płodu nie przeprowadzono jednak dotąd dokładnych badań neuropatologicznych. Jedynie dawne obserwacje Brasha /1949/ sugerują wzrost częstości występowania krwotoków domózgowych, oraz innych uszkodzeń będących następstwem asfiksji. O uszkadzającym wpływie gestozy na mózg płodu mówiono dotąd jedynie wymieniając je łącznie z innymi procesami chorobowymi, które mogą oddziaływać w okresie życia wewnątrzmacicznego.

#### Opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego

O wewnątrzmacicznej hypotrofii płodu mówi się wówczas, gdy jego waga i wzrost są nieproporcjonalnie małe w stosunku do długości trwania życia płodowego /Gruenwald 1963/.



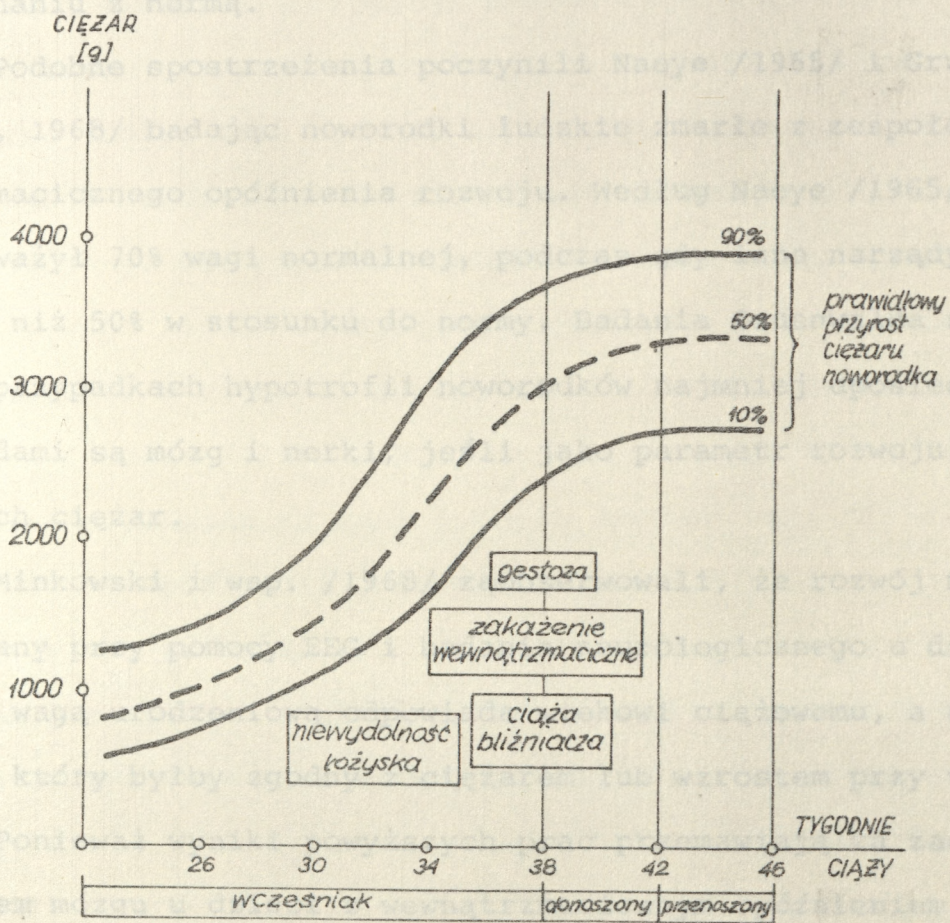
W piśmiennictwie istnieją rozmaite określenia tego zjawiska: hypotrofia, dystrofia, wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju /intrauterine growth retardation/, płodowy zespół niedożywienia /foetal malnutrition syndrome/, noworodek z niską wagą urodzeniową /untergewichtige Neugeborene/, dziecko za małe do wieku ciążowego /small for date baby/.

Według Ushera /1970/ o wewnątrzmacicznym opóźnieniu rozwoju mówimy, gdy ciężar urodzeniowy noworodka wynosi mniej niż 70% ciężaru przyjmowanego za normalny dla danego wieku ciążowego, w oparciu o wyniki pracy Gruenwalda i Minha /1960/.

W grupie noworodków donoszonych /po ukończeniu 37 tygodnia ciąży/ o rozpoznaniu wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju decyduje ciężar mniejszy niż 2500 g /WHO-61/. Roszkowski /1964/ wyróżnia w powyższej grupie dwie podgrupy noworodków: noworodków hypotroficznych - bez zaburzeń wzrostu, oraz podgrupę noworodków mikrosomicznych - ze wzrostem mniejszym niż 45 cm. Ocena opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego opiera się jednak zwykle na użyciu jako wskaźnika jedynie ciężaru noworodka. Cecavello i wsp. /1977/ zaproponowali jako dokładniejsze kryteria wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju, ciężar i długość noworodka oraz obwód jego tułowia i głowy. Stwierdzili bowiem, że u noworodków z opóźnieniem rozwoju wewnątrzmacicznego nie tylko ciężar i długość są niższe niż odpowiadałoby to okresowi trwania ciąży, ale obwód tułowia równy jest obwodowi główki. /W normie obwód głowy większy jest od obwodu klatki piersiowej o około 2 cm./



Przyczyną niskiej wagi urodzeniowej mogą być wszystkie czynniki wpływające niekorzystnie na rozwój płodu, a zwłaszcza każda nieprawidłowo przebiegająca ciąża /Dawes 1968/. Ryc. 1 przedstawia jakie zespoły chorobowe występujące w czasie ciąży mogą doprowadzić do wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju /według Lubchenco i wsp. 1968/.



Ryc. 1. Przyczyny wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju w różnych okresach ciąży



Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju a mózg

Doświadczalne opóźnienie rozwoju wywołane poprzez doprowadzenie do niewydolności łożyska przez Wiggleswortha /1964/, Widdowsona /1968/, Myersa i wsp. /1971/ wykazało deficyt wagi zwierząt i ich narządów, wśród których najmniej dotknięty był mózg. Ciężar mózgu był mniej niż innych narządów obniżony w porównaniu z normą.

Podobne spostrzeżenia poczynili Naeye /1965/ i Gruenwald /1963, 1968/ badając noworodki ludzkie zmarłe z zespołem wewnątrzmacicznego opóźnienia rozwoju. Według Naeye /1965/ ich mózg ważył 70% wagi normalnej, podczas gdy inne narządy ważyły mniej niż 50% w stosunku do normy. Badania Gruenwalda sugerują, że w przypadkach hypotrofii noworodków najmniej upośledzonymi narządami są mózg i nerki, jeśli jako parametr rozwoju przyjmie się ich ciężar.

Minkowski i wsp. /1968/ zaobserwowali, że rozwój mózgu oceniany przy pomocy EEG i badania neurologicznego u dzieci z niską wagą urodzeniową odpowiada wiekowi ciążowemu, a nie wiekowi, który byłby zgodny z ciężarem lub wzrostem przy urodzeniu.

Ponieważ wyniki powyższych prac przemawiają za zaoszczędzeniem mózgu u dzieci z wewnątrzmacicznym opóźnieniem rozwoju, powstała nawet opinia, że rozwój mózgu może być miernikiem wieku noworodka. Nie wszystkie badania w tej dziedzinie są jednak zgodne. Chase<sup>i</sup> i wsp. /1972/ stwierdzili u zmarłych dzieci z wewnątrzmacicznym opóźnieniem rozwoju zmniejszenie ciężaru mózgu, zwłaszcza mózdzku, spadek zawartości DNA, cerebrozydów i sul-



fatydów w ośrodkowym układzie nerwowym. Ocena dzieci we wczesnym okresie życia wykazała również, że opóźnienie rozwoju umysłowego występuje częściej w grupie dzieci z niską wagą urodzeniową, niż wśród dzieci z wagą prawidłową /Drillien, 1968, 1970, Fitzhardinge i wsp. 1972, Davies i Tizard, 1975/, co sugeruje istnienie zmian w ich układzie nerwowym.

Winnick i wsp. /1974/ na podstawie badań doświadczalnych próbowali wyjaśnić rozbieżność danych co do zależności między hypotrofią a zaburzeniem rozwoju mózgu. Sugerują oni, że w następstwie miejscowej niewydolności łożyska dochodzi do hypotrofii płodu, ale rozwój mózgu może być nie zaburzony, natomiast przy opóźnieniu rozwoju płodu z powodu niedożywienia matki mózg nie bywa zaoszczędzony. Dla poparcia opinii Winnicka można wymienić prace Privat i wsp. /1972/ wykazujące opóźnienie rozwoju mózdzku u młodych szczurów z objawami dystrofii na tle niedożywienia oraz Krigmana i Hogan /1976/ i Robaina i Ponsot /1978/ stwierdzające wpływ niedożywienia na zmniejszenie zarówno wagi ciała, jak i wagi mózgu i opóźnienia jego mielinizacji.

Powyższy przegląd prac na temat opóźnienia rozwoju mózgu pod wpływem różnych czynników uszkodzających prowadzi do wniosku, że dla uzgodnienia rozbieżnych poglądów należy przeprowadzić badanie w oparciu o szczegółową analizę dojrzewania układu nerwowego.

Rozwój ośrodkowego układu nerwowego

Wiadomym jest, że wpływ czynników szkodliwych na mózg płodu jest szczególnie uszkodzający w okresie jego intensywnego rozwoju /Dobbing 1968/. Volpe /1977/ wyróżnia następujące okresy intensywnego rozwoju mózgu ludzkiego:



- 3-6 tydzień ciąży - faza formacji pierwotnej
- 2-4 miesiąc ciąży - rozplem neuroblastów
- 3-6 miesiąc ciąży - migracja neuroblastów w obrębie półkul mózgu i mózdzku
- 6 miesiąc ciąży - poród - organizacja struktur pnia i kory
- 8 miesiąc ciąży - poród - mielinizacja dróg nerwowych.

Jak widać z tego zestawienia fazy intensywnego dojrzewania występują kolejno w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia rozwoju mózgu, zachodzące podczas pierwszych miesięcy ciąży są dobrze znane pod postacią różnych wad rozwojowych, mniej znane są zaburzenia rozwojowe zachodzące w jej końcowym okresie. W pierwszej fazie po zakończeniu migracji neuroblastów intensywne procesy dojrzewania toczą się przede wszystkim w okolicy okołokomorowej półkul mózgu, a także w pniu mózgu, w ciągu ostatnich dwóch miesięcy ciąży procesy różnicowania morfologiczno-biochemicznego przenoszą się w kierunku okolic podkorowych. Zróżnicowanie cytoarchitektoniczne i mielinizacja poszczególnych okolic pozwala na dokładne określenie wieku rozwojowego mózgu. Minkowski i Larroche /1966/ twierdzą, że ocena stopnia dojrzałości mózgu na podstawie jego budowy makroskopowej i mikroskopowej jest dokładniejsza niż na podstawie jego wagi. Ocena różnicowania histologicznego poszczególnych struktur mózgu w zależności od wieku płodu przeprowadzona była przez różnych autorów. Mielinizacja dróg pnia i zwojów podstawy i Riggs opracowana została przez Yakovleva i Lecours /1967/ oraz Rorke



/1972/. Rozwój uzwojenia i uwarstwienia kory mózgu opisują Kahle /1969/ i Larroche /1962/ a rozwój kory mózdzku Friede /1973/. Na stopniowe wyczerpywanie gniazd macierzy przykomorowej w czasie dojrzewania zwróciła uwagę Larroche /1977/.

Uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w następstwie niedotlenienia w okresie okołoporodowym

Większość rozpatrywanych w poprzednich rozdziałach czynników wpływających niekorzystnie na płód w czasie ciąży działa w znacznym stopniu na drodze niedotlenienia, które zagraża szczególnie układowi nerwowemu w okresie okołoporodowym.

Okres nazywany okołoporodowym był różnie określany. Ostatnio ustalono, że rozpoczyna się, gdy płód uzyskuje wagę 1000 g /w przybliżeniu odpowiada to 28 tygodniowi ciąży/ i trwa do chwili gdy noworodek ukończy 7 dni życia /WHO-1976/. Jest to długi okres ciąży, podczas którego poszczególne struktury mózgu płodu przechodzą różne fazy dojrzewania. Wpływa to na strukturę i topografię zmian niedotlenieniowych w mózgu płodu, które w znacznej mierze są uwarunkowane wrażliwością podłoża w okresie działania uszkodzenia /Nyka 1972/. Często zmiany niedotlenieniowe związane są nawet bardziej z fazą rozwojową niż z charakterem czynnika szkodliwego. W okresie pomiędzy 22-32 tygodniem życia płodowego jako następstwo niedotlenienia występują często krwotoki do gniazd macierzy /Hambleton 1976/. Kora i podkorowa istota biała wchodzi w okres intensywnego rozwoju w okresie bezpoś-



rednio przedporodowym, przy czym okolice filogenetycznie starsze dojrzewają wcześniej niż neocortex. Neurony pnia mózgu i jego drogi dojrzewają kolejno w końcowych czterech miesiącach ciąży. W mózgach noworodków zmarłych powyżej 35 tygodnia życia płodowego spotyka się liczne uszkodzenia i ubytki neuronów. Można w nich zauważyć, że wcześniej dojrzewające struktury /kora amonalna i pień mózgu/ są ciężiej uszkodzone w przypadkach niedotlenienia działającego w ostatnich tygodniach ciąży /Nyka 1972/. W okołokomorowej istocie białej, wchodzącej w okres premielinizacyjny, występują od 28 do 40 tygodnia rozwoju ogniska leukomalacji. Na topografię uszkodzeń wpływa również przebieg niedotlenienia. Myers/1972/, Adamsons i Myers /1973/, Brann i Myers /1975/ zwrócili uwagę na zależność zmian neuropatologicznych w mózgach płodów małych od stopnia i rodzaju niedotlenienia. Stwierdzili, że częściowa, przedłużona asfiksja, wywołana doświadczalnie poprzez częściowe odklejenie łożyska, matczyne niedociśnienie, prowadzi poprzez obrzęk mózgu płodu do różnego stopnia uszkodzeń w obrębie struktur kresomózgowia. Nagła, całkowita asfiksja, spowodowana zaciśnięciem sznura pępowinowego wywołuje u płodu uszkodzenie struktur pnia mózgu oraz wzgórza i podwzgórza.



## UZASADNIENIE BADAN WŁASNYCH

Przedstawione powyżej wyniki badań i obserwacji klinicznych wskazują, że choroby matki wpływające na płód były dotąd zwykle rozpatrywane kompleksowo. Niejednokrotnie zwracano uwagę na wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu płodu, będące następstwem patologii ciąży, nie różnicując jego przyczyny. Wydaje się koniecznym wyodrębnić poszczególne zespoły chorobowych u matki oraz ocena ich wpływu na noworodka i jego mózg.

Gestoz jest tą patologią ciąży, która prowadzi do śródciążowego niedotlenienia i wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Jej uszkadzający wpływ na mózg płodu nie jest dotąd dokładnie zbadany. Wpłynął na to, między innymi, prawdopodobnie fakt, że kryteria rozpoznawcze zespołu zmian składających się na obraz gestozy nie były ściśle określone. Pod pojęciem zatrucia ciążowego występowały różnorodne obrazy kliniczne. Komitet do Spraw Gestoz, który obradował w Bazylei w 1972 roku, wprowadził nowy podział gestoz i ujedynolicił nazewnictwo, co umożliwiło podjęcie dokładniejszych badań nad wpływem tego poważnego i groźnego dla płodu powikłania ciąży.

Ocenę zmian, które mogą wystąpić w układzie nerwowym płodu pod wpływem gestozy u matki należy przeprowadzić opierając się o badania mózgow noworodków zmarłych w przebiegu tego zespołu chorobowego. Jedynie używając takiego materiału można odróżnić zaburzenia rozwoju od nieodwracalnych uszkodzeń mózgu.



Szczegółowe przebadanie dużej liczby przypadków gestozy wymaga dobierania ich spośród obfitego materiału posiadającego podobną dokumentację kliniczną i ujednolicone metody badania neuropatologicznego. Żmudne te poszukiwania są konieczne, gdyż materiału ludzkiego nie można zastąpić doświadczalnym, uzyskanym w badaniach na zwierzętach. Nieznana etiologia gestozy uniemożliwia stworzenie odpowiedniego modelu doświadczalnego. Posłużenie się materiałem zwierzęcym kryje w sobie także wszelkie niedogodności wypływające z różnicy w reakcji mózgu zwierzęcego i ludzkiego, szczególnie wyraźne w okresie odmiennie przebiegającego dojrzewania.

#### BEZPOSREDNI CEL PRACY

Celem pracy jest przeprowadzenie na podstawie badań zmarłych noworodków pochodzących z ciąż powikłanych gestozą -

- 1/ oceny wpływu gestozy na rozwój ośrodkowego układu nerwowego na tle ogólnego rozwoju płodu
- 2/ prześledzenie topografii i struktury uszkodzeń mózgu noworodków pochodzących od matki z gestozą
- 3/ ustalenie zależności między obserwowanymi zmianami morfologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym a obrazem klinicznym i zmianami w narządach wewnętrznych.



MATERIAŁ I METODA

Tabela 1

Obliczanie indeksu gestozy

Badania wstępne przeprowadzone na materiale obejmującym 636 przypadków płodów i noworodków zmarłych w różnym okresie ciąży między 16 a 42 tygodniem rozwoju w II Klinice Ginekologiczno-Położniczej Instytutu Ginekologii i Położnictwa w Warszawie, w latach 1963-1978. Grupę tę przeanalizowano pod kątem zależności między patologią ciąży, a umieralnością okołoporodową. Szczególną uwagę zwrócono na noworodki powyżej 28 tygodnia rozwoju, czyli potencjalnie zdolne do życia. Z całego materiału wybrano 50 przypadków noworodków zmarłych w wieku 24-42 tygodni życia płodowego, urodzonych przez kobiety, u których podczas ciąży wystąpiła gestoza. Przypadki te poddane były badaniu neuropatologicznemu w Pracowni Neuropatologii Rozwojowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN.

Pod uwagę brane były wszystkie gestozy, z wyjątkiem gestozy obrzękowej /E/, której nie uwzględniono z powodu dużej subiektywności w ocenie objawu, oraz z powodu braku wpływu tej gestozy na wzrost umieralności okołoporodowej /Michałkiewicz 1977/.

Stopień ciężkości schorzenia oceniano obliczając indeks gestozy - Tabela 1 /Michałkiewicz, 1977/.



Tabela 1

Obliczanie indeksu gestozy

Objawy	Punktacja			
	0	1	2	3
obrzęki	brak	podudzi	uogólnione	-
białkomocz /‰/	0,5	0,5-2,0	2,0-5,0	5,0
ciśnienie tętnicze skurczowe /mm Hg/	140	140-160	160-180	180
ciśnienie tętnicze rozkurczowe /mm Hg/	90	90-100	100-110	110

Indeks gestozy od 1 do 4 punktów odpowiada jej lekkiej postaci, od 5 do 8 punktów - średnio ciężkiej, a powyżej 8 punktów - ciężkiej gestozie.

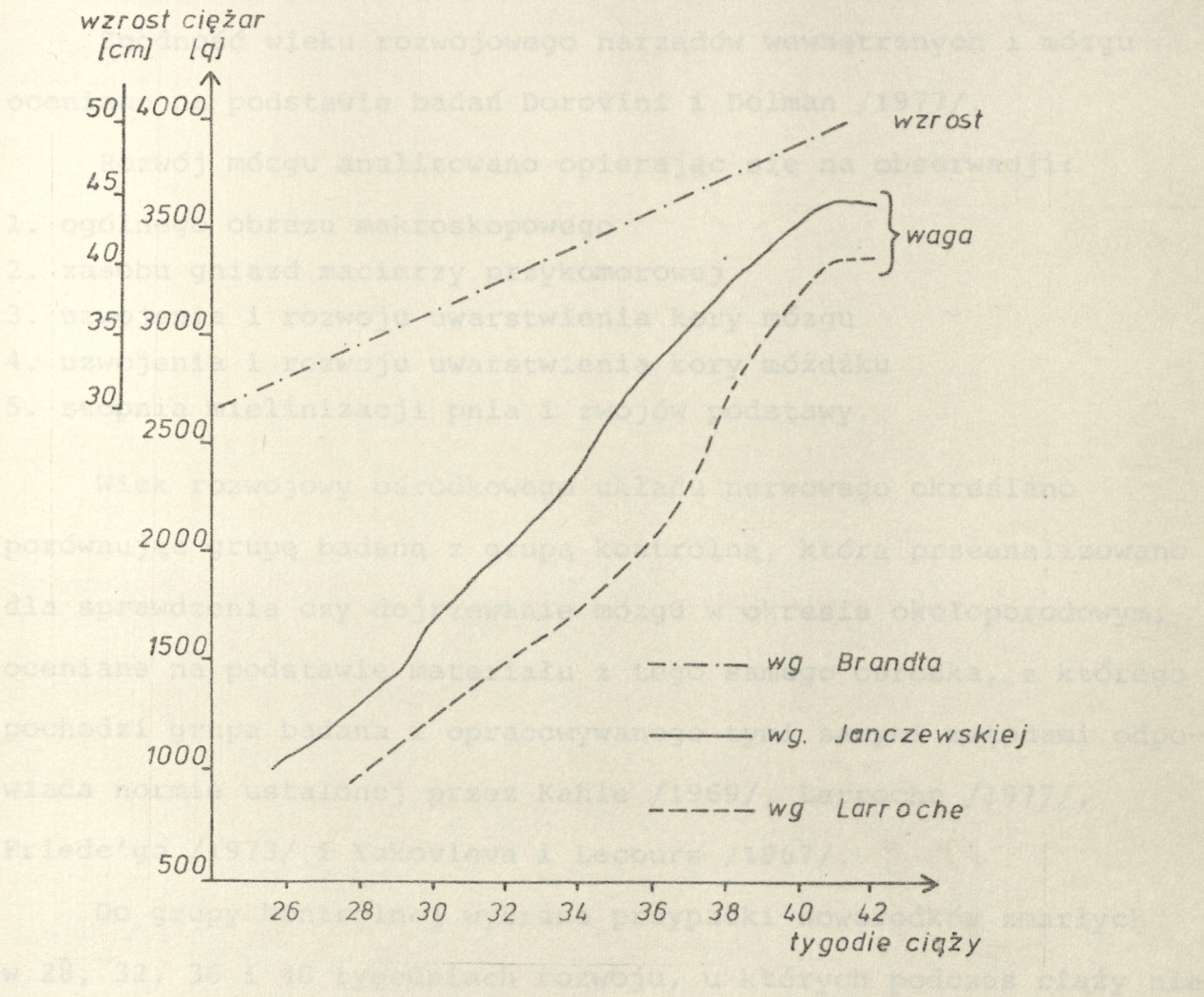
Do badań neuropatologicznych pobrano reprezentatywne skrawki z półkul mózgu i mózdzku oraz przekroje przez pień mózgu na poziomie śródmózgowia, mostu i opuszki. Materiał zatapiany w parafinie barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu i metodą Klüver-Barrera do oceny mielinizacji dróg nerwowych. W zależności od charakteru zmian w poszczególnych przypadkach zastosowano do wybranych skrawków metodę Kanzler-Arendta na glej włóknisty, oraz metodę benzydynową według Pickwortha dla uwidocznienia sieci naczyniowej. W ocenie przypadków uwzględniono również badania mikroskopowe łożysk i narządów wewnętrznych przeprowadzane w Zakładzie Histopatologii Instytutu Ginekologii i Położnictwa.



Przy ocenie rozwoju noworodka poddano analizie wiek obliczany na podstawie czasu trwania ciąży /wiek ciążowy/, wiek oceniany w oparciu o długość i ciężar noworodka, oraz wiek określany na podstawie dojrzałości histologicznej narządów wewnętrznych i mózgu.

Długość noworodka odpowiadającą określonej wiekowi rozwojowemu porównywano z danymi Brandta /1949/ /Ryc. 2/.

wynikach prac Naeye i Kelly /1966/ i Pottar /1957/, wiek łożyska zgodnie z danymi Schillinga /1969/.



Ryc. 2. Krzywe rozwoju wewnątrzmacicznego /długość i ciężar/



Waga urodzeniowa była zestawiana z krzywymi wzrostu wewnątrzmacicznego opracowanymi przez Janczewską /1979/ na materiale pochodzącym z II Kliniki Położniczo Ginekologicznej Instytutu Położnictwa i Ginekologii w Warszawie oraz podanymi przez Larroche /1973/ opartymi o materiał noworodków zmarłych w Klinice Baudelocque w Paryżu /ryc. 2/.

Dojrzałość histologiczną płuc oceniano opierając się na wynikach prac Naeye i Kelly /1966/ i Potter /1957/, wiek łożyska zgodnie z danymi Schillinga /1969/.

Zgodność wieku rozwojowego narządów wewnętrznych i mózgu oceniano na podstawie badań Dorovini i Dolman /1977/.

Rozwój mózgu analizowano opierając się na obserwacji:

1. ogólnego obrazu makroskopowego
2. zasobu gniazd macierzy przykomorowej
3. uzwojenia i rozwoju uwarstwienia kory mózgu
4. uzwojenia i rozwoju uwarstwienia kory mózdzku
5. stopnia mielinizacji pnia i zwojów podstawy.

Wiek rozwojowy ośrodkowego układu nerwowego określano porównując grupę badaną z grupą kontrolną, którą przeanalizowano dla sprawdzenia czy dojrzewanie mózgu w okresie okołoporodowym, oceniane na podstawie materiału z tego samego ośrodka, z którego pochodzi grupa badana i opracowywanego tymi samymi metodami odpowiada normie ustalonej przez Kahle /1969/, Larroche /1977/, Friede'go /1973/ i Yakovleva i Lecours /1967/.

Do grupy kontrolnej wybrano przypadki noworodków zmarłych w 28, 32, 36 i 40 tygodniach rozwoju, u których podczas ciąży nie wystąpiły żadne przewlekłe zmiany chorobowe. Do ich śmierci doszło



najczęściej w czasie porodu w wyniku nagłego zatrzymania przepływu łożyskowego. W każdej z grup wiekowych przeanalizowano 8-10 przypadków.

1. Przy ocenie rozwoju mózgu noworodków niestety nie można było rozpatrywać wagi mózgu ze względu na brak porównywalności posiadanych danych /część mózgów była ważona przed utrwaleniem, część po utrwaleniu. Część sekcjonowana przed utrwaleniem nie była ważona. potencjalnie zdolnych do życia /tzn. powyżej 38 Hbq/ 169 przypadków było obciążonych patologią matki, co stanowi około 50% /Tabela 2/.

Tabela 2

Choroby matki a zgony noworodków

Liczba zmarłych noworodków	636
Liczba zmarłych noworodków powyżej 38 tygodnia ciąży	347
wśród nich obciążone patologią matki	169 /49%

W grupie tej na pierwszym miejscu znajdowała się gestoza - 11%, następnymi były: cukrzyca - 11%, przedwczesne odklejenia łożyska - 3% i niewydolność ciążowa wątroby - 4,5%. Zależność umieralności noworodków od rodzaju ciążowego przedstawia Tabela 3.



## WYNIKI

### 1. Wpływ gestozy matek na umieralność noworodków

Przeprowadzając analizę zależności między gestozą matek, a umieralnością noworodków stwierdzono, że w grupie zmarłych noworodków potencjalnie zdolnych do życia /tzn. powyżej 28 Hbd/ 169 przypadków było obciążonych patologią matki, co stanowi około 50% /Tabela 2/.

### Choroby matki a zgony noworodków

Liczba zmarłych noworodków	636
Liczba zmarłych noworodków powyżej 28 tygodnia ciąży	347
Wśród nich obciążone patologią matki	169 /49%/

W grupie tej na pierwszym miejscu znajdowała się gestoza - 13%, następnymi były : cukrzyca - 11%, przedwczesne odklejenie łożyska - 7% i niewydolność ciążowa wątroby - 4,5%. Zależność umieralności noworodków od zatrucia ciążowego przedstawia Tabela 3.



Tabela 3  
Gestoza matek a zgony noworodków

Wiek ciążowy	Zgony noworodków	Gestoza	
	636	50	8%
Powyżej 28 tygodnia ciąży	347	45	13%
Powyżej 36 tygodnia ciąży	153	32	21%

Dane zestawione w Tabeli 3 potwierdzają fakt, że gestoza zwiększa umieralność w grupie noworodków donoszonych. Zgodny z powyższym jest również rozkład wiekowy w grupie poddanych opracowaniu 50 zmarłych noworodków, urodzonych z ciąży powiklanej gestozą, przedstawiony poniżej.

wiek ciążowy	24-28	28-32	32-36	36-40	powyżej 40
liczba przypadków	5	6	7	26	6



## 2. Ocena wpływu gestozy matek na rozwój i uszkodzenia układu nerwowego na tle rozwoju ogólnego płodu

### a. Dojrzewanie wybranych struktur mózgu w okresie od 28 do 40 tygodnia rozwoju

Badanie rozwoju układu nerwowego w grupie kontrolnej pozwoliło na stwierdzenie, że obraz mikroskopowy wybranych struktur ośrodkowego układu nerwowego w okresie okołoporodowym przedstawia się następująco:

#### 28 tydzień rozwoju płodowego -

Gniazda macierzy przykomorowej są wówczas obfite, złożone prawie wyłącznie ze spongioblastów, gdyż migracja neuroblastów do pasma kory jest niemal zakończona /ryc. 7 a/.

Kora ruchowa przedstawia się jako szerokie, zbite pasmo komórek nerwowych, z bardzo słabo zaznaczonym podziałem na warstwy. Wyraźniej od innych widoczna jest warstwa III złożona w większości z neuroblastów, wśród których widać pojedyncze komórki piramidowe /ryc. 3 a/.

Kora półkul mózdzku jest pięciowarstwowa. Wyróżniają się warstwy: ziarnista zewnętrzna /Obersteinera/ i warstwa drobinowa o jednakowej szerokości, warstwa gleju Bergmana oddzielona od warstwy ziarnistej wewnętrznej blaszką rozdzielającą /lamina dissecans/. Wąska warstwa ziarnista wewnętrzna nieostro przechodzi w istotę białą /ryc. 4 a/.



Kora robaka jest bardziej dojrzała. Widać zwężenie warstwy ziarnistej zewnętrznej na korzyść warstwy drobinowej. Można wyróżnić pierwsze komórki Purkinjego. Blaszką rozdzielającą znika. Warstwa ziarnista wewnętrzna jest bardziej zagęszczona, zaznacza się jej granica z istotą białą.

W obrębie pnia widać mielinizujące się drogi pęczka podłużnego przyśrodkowego, wstęgi bocznej i drogi czworaczko rdzeniowej oraz wstęgi przyśrodkowej w opuszce i moście /ryc. 5 a/.

W mózdzku początek mielinizacji widoczny jest w drodze przedsionkowo-mózdkowej i rdzeniowo mózdkowej tylnej.

W obrębie zwojów podstawy stwierdza się początek mielinizacji części wewnętrznej pallidum, blaszki wewnętrznej pętli soczewkowatej i włókien brzusznych przeszywających torebkę od pęczka soczewkowatego.

32 tydzień rozwoju płodowego

W korze ruchowej już dobrze widoczna jest warstwowość. Najbardziej wyróżnia się warstwa III komórek piramidowych, mniej wyraźna jest warstwa II /ryc. 3 b/.

Wyrazem dojrzewania kory mózdzku jest stan dojrzałości kory półkul tak zaawansowany, jak kory robaka w 28 tygodniu /ryc. 4 b/.

W pniu mózgu w tych drogach, w których już w 28 tygodniu widoczny był początek mielinizacji zaznacza się jej dalszy postęp /ryc. 5 b/.



W mózdzku pojawiają się pierwsze osłonki mielinowe w drodze oliwkowo-mózdkowej oraz w konarze górnym mózdzku.

Na poziomie zwojów podstawy stwierdza się początek mielinizacji w zewnętrznej części pallidum oraz w grzbietowych włóknach przeszywających /ryc. 6 a/.

36 tydzień rozwoju płodowego -

W korze ruchowej warstwowość jest już dobrze rozwinięta. Wszystkie warstwy cechuje jednak nadal duża gęstość komórkowa /ryc. 3 c/.

Kora mózdzku jest wyraźnie czterowarstwowa. Warstwa komórek Purkiniego zaznacza się wyraźnie /ryc. 4 c/.

Postęp mielinizacji wyrażony jest przez pojawienie się włókien zmielinizowanych we wstędze przyśrodkowej na poziomie śródmózgowia, wokół jądra podwzgórzowego Luisa, oraz w części soczewkowo-wzgórzowej torebki wewnętrznej /ryc. 5 c/.

W 40 tygodniu rozwoju u noworodka donoszonego -

macierz zanika prawie całkowicie, widać tylko wokół naczyń w okolicy przykomorowej małe skupienia komórek rozrodczych /ryc. 7 b/.

W korze ruchowej w związku ze wzrostem wypustek komórkowych neurony są ułożone znacznie luźniej /ryc. 3 d/.

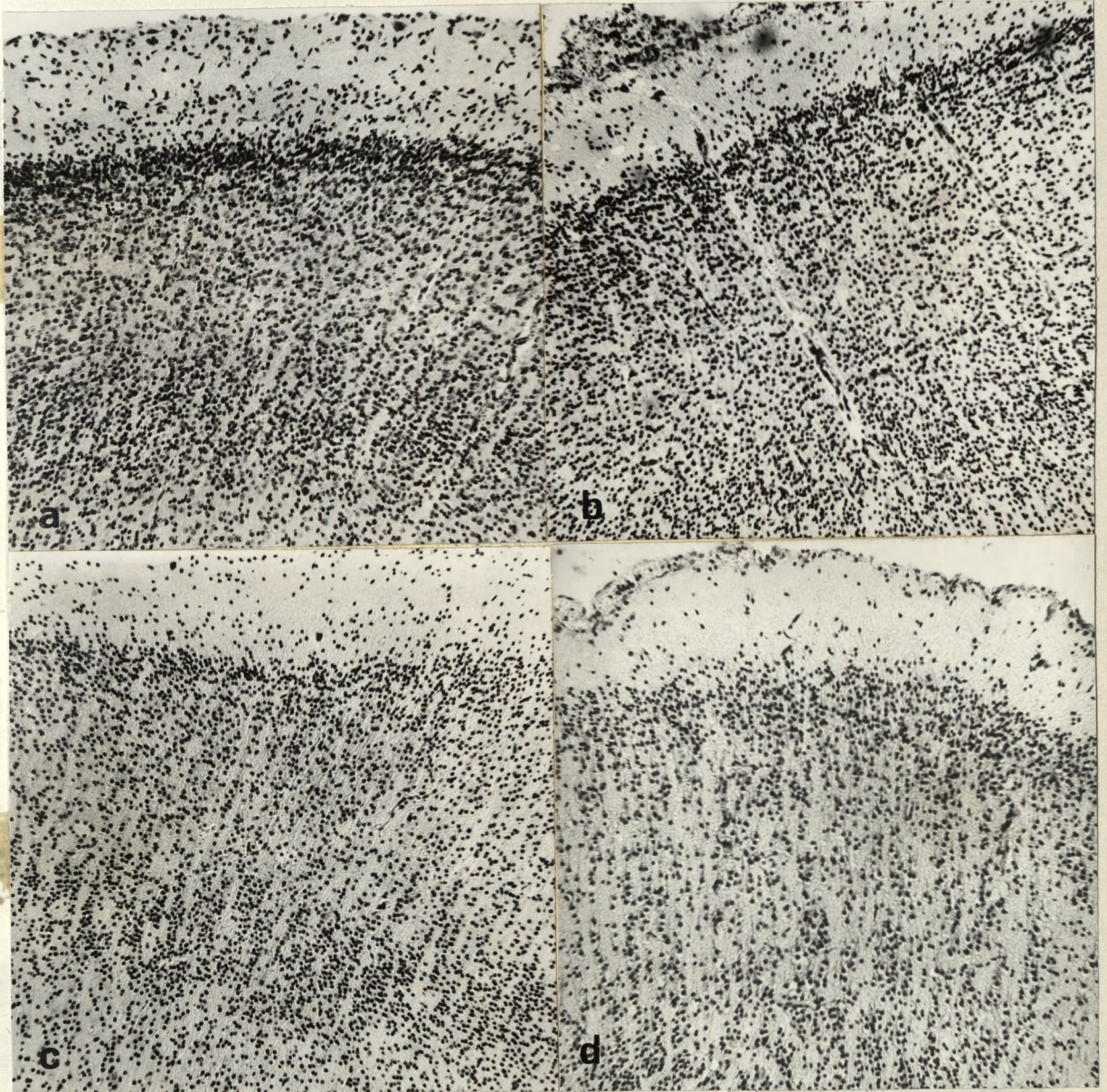


Kora mózdzku podobna do dojrzałej, warstwa ziarnista wewnętrzna bogato komórkowa jest ostro odgraniczona od istoty białej /ryc. 4 d/.

W pniu mózgu zmielinizowane pozostają drogi piramidowe i twór siatkowaty /ryc. 5 d/.

W obrębie zwojów podstawy obserwujemy dalszą mielinizację /ryc. 6 b/.

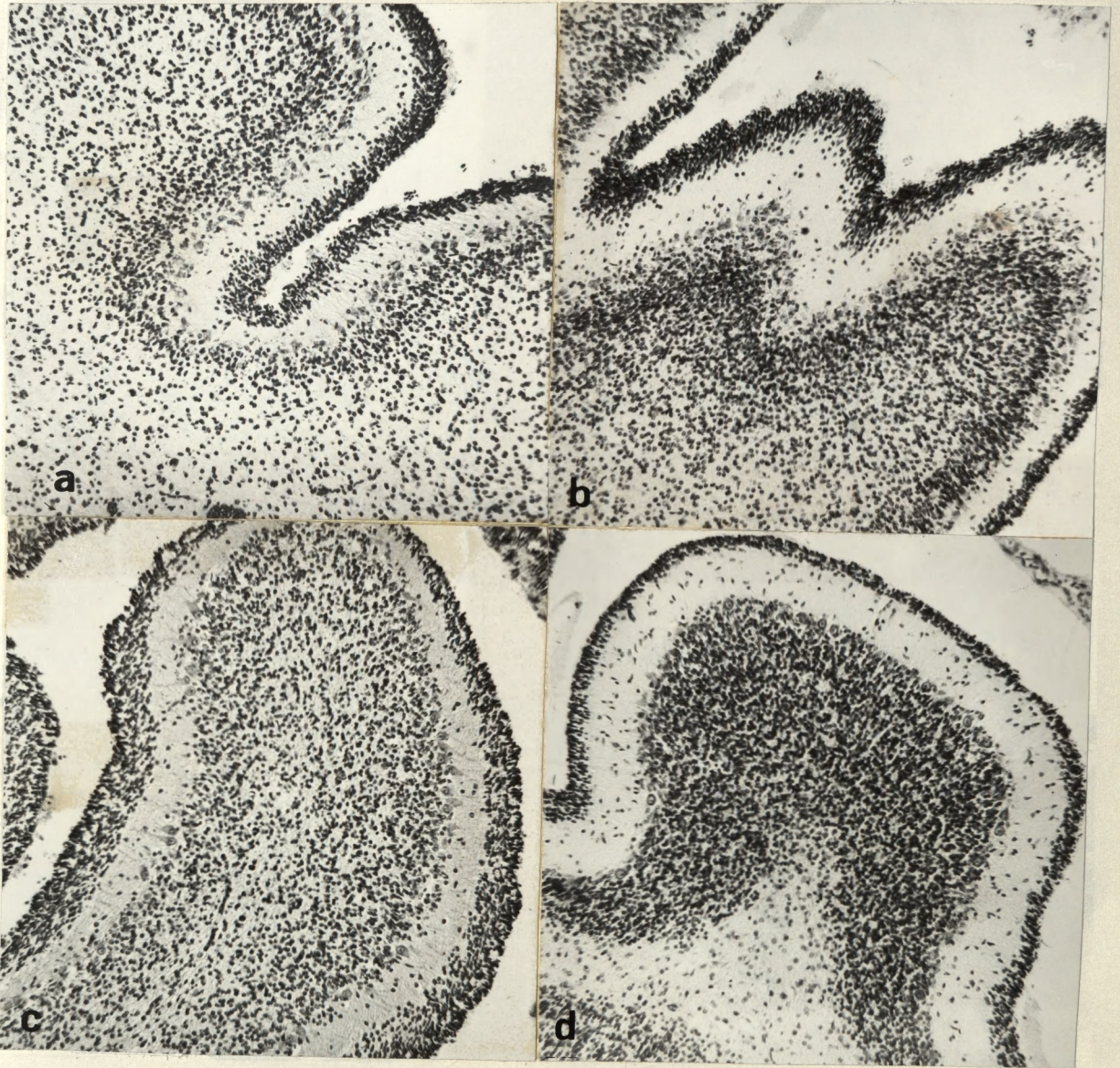




Ryc. 3. Kora ruchowa półkul mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

- a/ norma dla wieku 28 tygodni życia płodowego
- b/ norma dla wieku 32 tygodnie życia płodowego
- c/ norma dla wieku 36 tygodni życia płodowego
- d/ norma dla wieku 40 tygodni życia płodowego

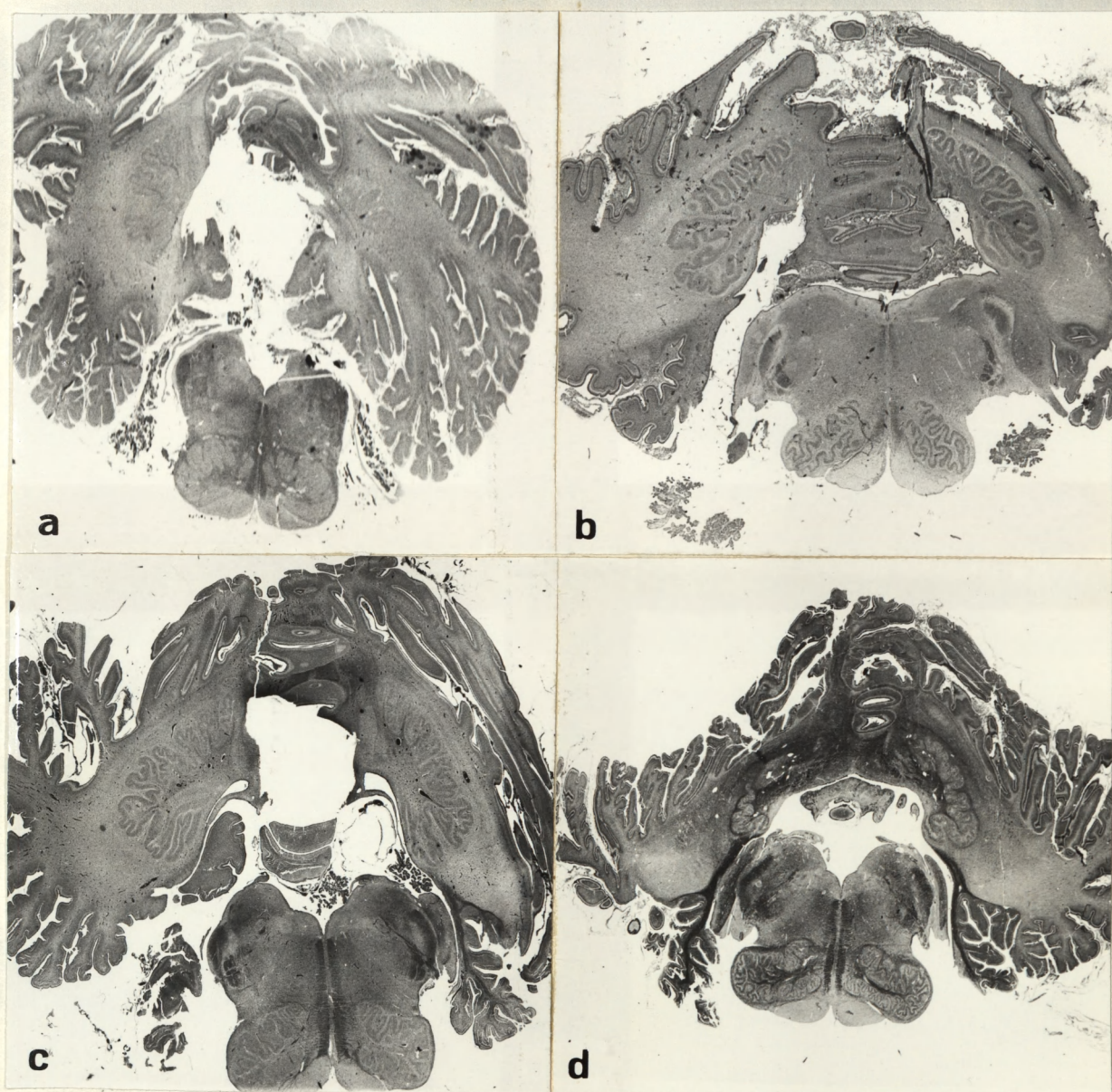




Ryc. 4. Kora półkul mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

- a/ norma dla wieku 28 tygodni życia płodowego
- b/ norma dla wieku 32 tygodnie życia płodowego
- c/ norma dla wieku 36 tygodni życia płodowego
- d/ norma dla wieku 40 tygodni życia płodowego

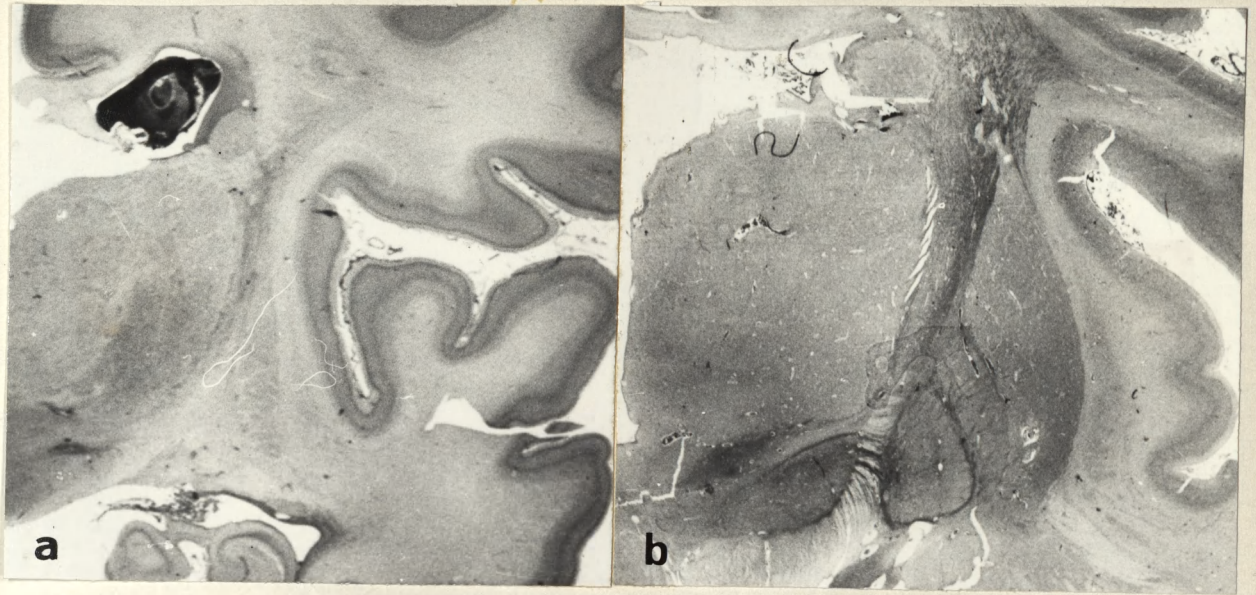




Ryc. 5. Mielinizacja dróg nerwowych opuszki i mózdzku.  
Barwienie metodą Kluver-Barrera

- a/ norma dla wieku 28 tygodni życia płodowego
- b/ norma dla wieku 32 tygodnie życia płodowego
- c/ norma dla wieku 36 tygodni życia płodowego
- d/ norma dla wieku 40 tygodni życia płodowego





Ryc. 6. Mielinizacja dróg nerwowych na poziomie zwojów podstawy.  
Barwienie metodą Kluver-Barrera. Pow. 10 x



Ryc. 7. Zasób gniazd macierzy przykomorowej.  
Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

- a/ norma dla wieku 28 tygodni życia płodowego
- b/norma dla wieku 40 tygodni życia płodowego



b. Różne formy zaburzeń rozwoju noworodków w badanej grupie 50 zmarłych noworodków urodzonych z ciąży powikłanej gestozą

Wszystkie zebrane przypadki w liczbie 50 zbadano pod kątem wpływu gestozy na rozwój mózgu na tle ogólnego rozwoju noworodka. Analiza poszczególnych parametrów rozwoju płodu wykonana na podstawie porównania z danymi odpowiadającymi normie wykazała u 15 z nich ogólną hypotrofię, a u 12 opóźnienie rozwoju mózgu. Niemal we wszystkich przypadkach w układzie nerwowym stwierdzono ponadto objawy uszkodzenia.

Wyodrębniono następujące grupy:

- grupa I - noworodki hypotroficzne bez opóźnienia rozwoju mózgu
- grupa II - noworodki hypotroficzne z opóźnieniem dojrzewania mózgu
- grupa III - noworodki eutroficzne, wykazujące wybiórcze opóźnienie rozwoju mózgu
- grupa IV - noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej pochodzące z ciąż powikłanych poza gestozą również cukrzycą matki
- grupa V - noworodki, u których wiek ciążowy pokrywa się z wiekiem rozwojowym narządów.

Zestawienie badanych przypadków przedstawia Tabela 4.



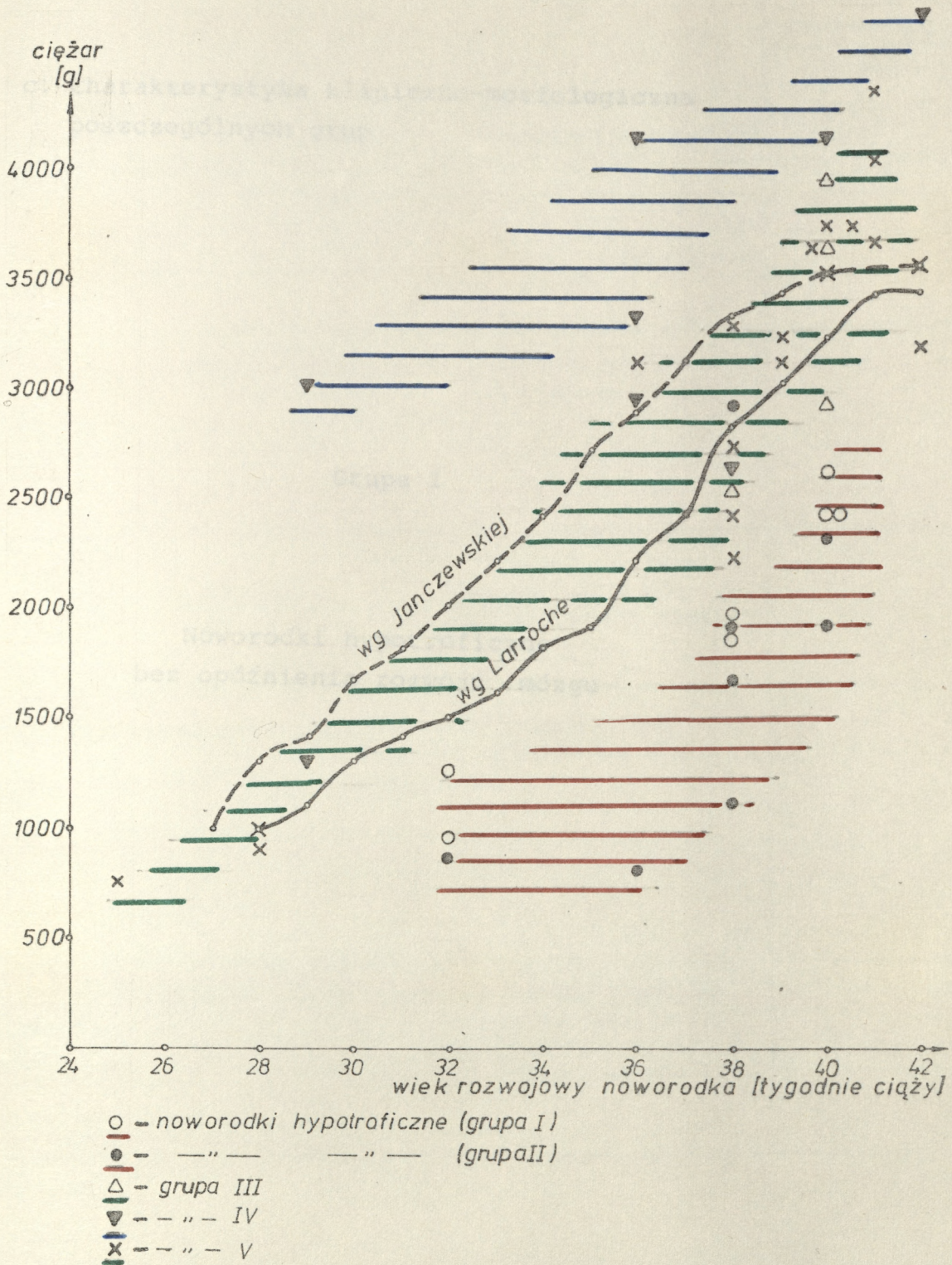
Tabela 4

Grupa	Liczba przypadków	Hypotrofia	Opóźnienie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego	Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego
I	7	+	-	+
II	8	+	+	+
III	4	-	+	+
IV	8	-	-	+
V	23	-	-	+

Odchylenia ciężaru urodzeniowego noworodków należących do poszczególnych grup porównane z krzywymi przyrostu wagi w okresie wewnątrzmacicznego rozwoju przedstawia ryc. 8.

Ryc. 8. Ciężar urodzeniowy noworodków należących do poszczególnych grup





Ryc. 8. Ciężar urodzeniowy noworodków należących do poszczególnych grup



c. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna poszczególnych grup

Grupa I

Noworodki hypotroficzne bez opóźnienia rozwoju mózgu



Tabela 5. Grupa I - noworodki hypotroficzne

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					istoty szarej kora	istoty pień	istoty białej
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie					
1 24/63	H 3 RR 170/100 Czas trwania: 4 tyg.	konflikt Rh	PSN	40 Hbd ż	10 2680/46	żółtaczką - 96 godzin	b.zm.	ogniskowe zapalenie płuc, hepatospleno- megalia	++	+	+
2 114/73	EPH 6 RR 170/110 B - 1,65°/oo Dno oka - norma Czas trwania: 4 tyg.		PSN przedwczesne odejście wód	40 Hbd M	0 2460/44	zgon w czasie porodu	uszkodzenie kosmków podścieliska	zmiany niedotle- nieniowe	+++	+	+
3. 52/63	EP 3 B - 6,6°/oo	konflikt Rh	PSN zielone wody	40 Hbd ż	- 2460/43	po pierwszym oddechu zamart- wica wtórna - 10 godzin	I-I	błony szkliste aspiracja wód płodowych; zapale- nie płuc	++	+	+
4. 18/65	EPH 11 RR 190/130 B - 66°/oo, wałeczki +/- Dno oka: a.r. I° Czas trwania: 4 tyg. Powikłania: małopłytkowość		PSN	38 Hbd ż	2 1950/40	noworodek uro- dzony w zamart- wicy. Reanimo- wany - poprawa stanu zdrowia, stopniowe pogorszenie - 30 godzin	rozsiarne nacie- ki leukocytarne i limfocytarne	odoskrzelowe zapalenie płuc	+++	++	+
5. 67/71	EH 3 RR 140/90 Czas trwania: 8 tyg.	ciąża bliźniacza	PSN przedwczesne odejście wód	38 Hbd ż	0 1870/43	- kilka minut	b.zm.	zmiany niedotle- nieniowe, bardzo duże przekrwienie częściowa niedodma płuc	-	+	-



Tabela 5. Grupa I - noworodki hypotroficzne /ciąż dalszy/

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						Łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					istoty szarej kora	istoty białej pień	-
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie					
6. 22/65	EPH 11 RR 200/140 B - 9,4 <sup>o</sup> /oo, wałeczki +/- Dno oka: a.r. II <sup>o</sup> Powikłania: odklejenie siatkówki Czas trwania: 4 tyg.	kłębkowe zapalenie nerek	cięcie cesarskie	32 Hbd M	0 960/	martwo urodzony zgon wewnątrz- maciczny	ognisko martwicy i naciek zapalny w doczesnej podstawowej, zawał biały	zmiany niedotlenieniowe	++	+++	-
7. 108/73	EH 3 RR 150/80 Czas trwania: 8 tyg.		PSN	32 Hbd ż	3-4 1270/38	stan średnio- ciężki, pogor- szenie stop- niowe - 60 godzin	nacieki zapalne w doczesnej, mierne nacieki leukocytarne w pępowinie	rozpoczynające się zapalenie płuc, bardzo duża aspi- racja	0	++	0

## Legenda:

Hbd - tygodnie życia płodowego

RR - ciśnienie tętnicze krwi /mm Hg/

B - białkomocz /<sup>o</sup>/oo/

Dno oka: a.r. - angiopatia retinae I, II, III stopień

PSN - poród siłami natury

Apgar - ocena w punktach wg skali Apgar w 5 minut po porodzie noworodka /1-10 punktów/

0 - nie oceniano

- - bez uszkodzeń

+ - uszkodzenia niewielkiego stopnia

++ - uszkodzenia średniego stopnia

+++ - uszkodzenia dużego stopnia

/-/ - brak danych o łożysku



Grupa I /Tabela 5/

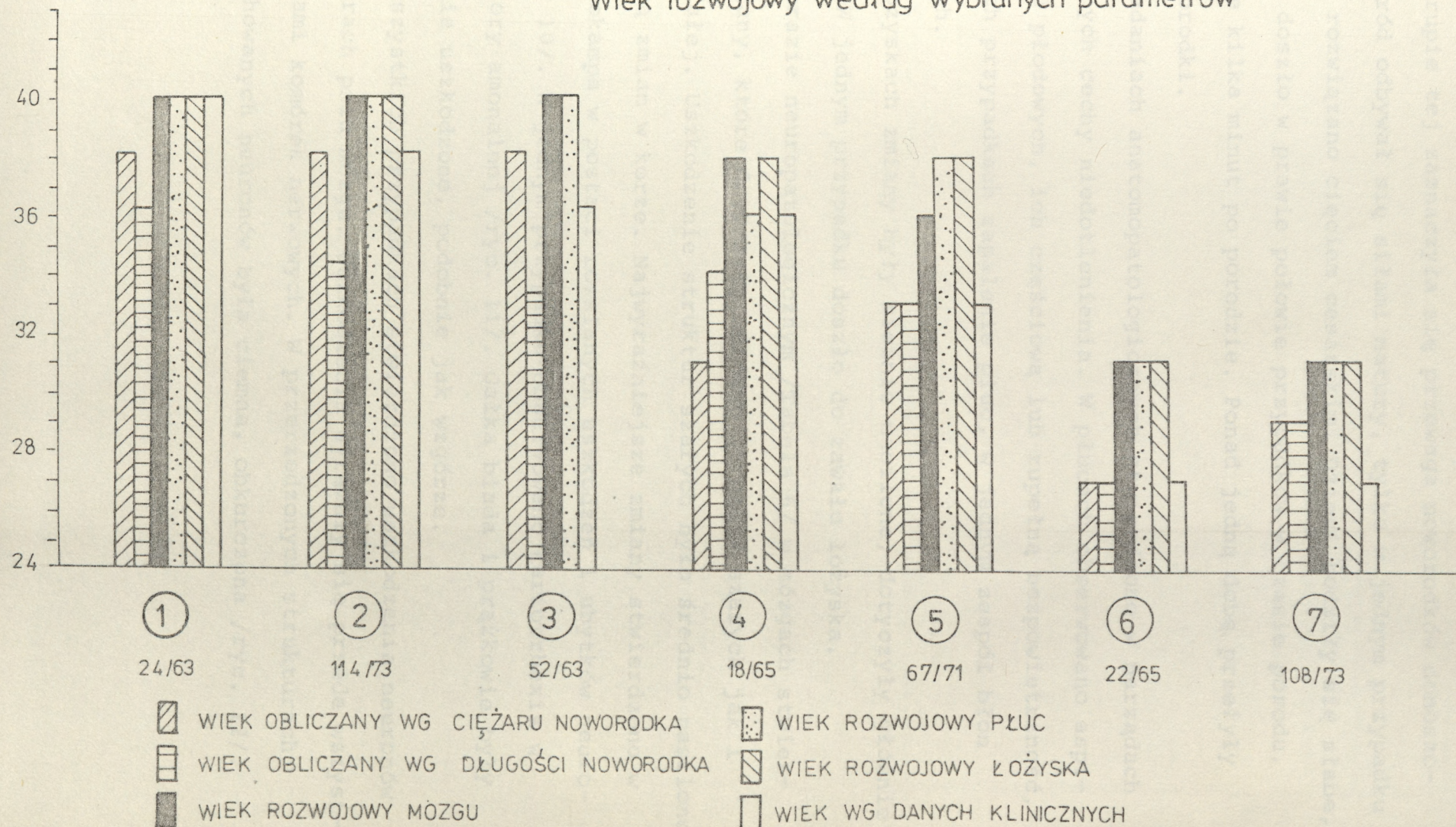
W grupie siedmiu noworodków hypotroficznym wiek rozwojowy obliczany w oparciu o dojrzałość histologiczną mózgu, płuc, łożyska, oraz w części przypadków wiek ciążowy pokrywały się, podczas gdy waga i długość noworodków były mniejsze /ryc. 9/. Przypadki 1-3 wykazują niewielkie obniżenie ciężaru ciała, przy znacznym obniżeniu długości ciała.

Obraz kliniczny gestozy w tej grupie wykazywał istnienie jej różnych objawów o niejednakowym stopniu nasilenia. Rozpoznano zarówno gestozy EH, EP i H lekkiego stopnia, jak i gestozy EPH średniego i ciężkiego stopnia. Czas trwania gestozy był w części przypadków trudny do dokładnego określenia ze względu na brak wiarygodnego wywiadu, ale stwierdzono, że nie był krótszy niż 4 tygodnie. Objawy gestoz narastały stopniowo. W kilku przypadkach z wysokimi wartościami ciśnienia krwi, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego doszło do powstania zmian na dnie oczu. Białkomocz również ociągnął wartości wysokiego rzędu, w moczu obecne były wałeczki. Objawom tym towarzyszyły zmiany wskazujące na zaburzenie czynności nerek /wzrost poziomu kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, obniżenie clearance kreatyniny/.



WIEK  
(tyg. ciąży)

Ryc. 9. Grupa I. Noworodki hypotroficzne  
Wiek rozwojowy według wybranych parametrów





W grupie tej zaznaczyła się przewaga noworodków donoszonych. Poród odbywał się siłami natury, tylko w jednym przypadku ciężarną rozwiązano cięciem cesarskim. Dzieci rodziły się słabe, do zgonu doszło w prawie połowie przypadków w czasie porodu, względnie kilka minut po porodzie. Ponad jedną dobę przeżyły trzy noworodki.

W badaniach anatomopatologicznych stwierdzono w narządach wewnętrznych cechy niedotlenienia. W płucach obserwowano aspirację wód płodowych, ich częściową lub zupełną bezpowietrzność, w czterech przypadkach zapalenie płuc, w jednym zespół błon szklistych.

W łożyskach zmiany były miernie nasilone, dotyczyły głównie kosmków. W jednym przypadku doszło do zawału łożyska.

W obrazie neuropatologicznym /Tabela 6/ w mózgach stwierdzono zmiany, które dotyczyły zarówno struktur szarych jak i istoty białej. Uszkodzenie struktur szarych było średnio nasilone z przewagą zmian w korze. Najwyraźniejsze zmiany stwierdzono w korze hipokampa w postaci rozsianych uszkodzeń i ubytków neuronów /ryc. 10/. W jednym przypadku obserwowano kariorrhesis w obrębie kory amonalnej /ryc. 11/. Gałka błada i prążkowie były nieznacznie uszkodzone, podobnie jak wzgórze.

We wszystkich przypadkach stwierdzono uszkodzenia neuronów w strukturach pnia mózgu. Uszkodzenia wyrażały się przede wszystkim ubytkami komórek nerwowych. W przerzedzonych strukturach część zachowanych neuronów była ciemna, obkurczona /ryc. 12/.



Tabela 6. Grupa I - topografia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

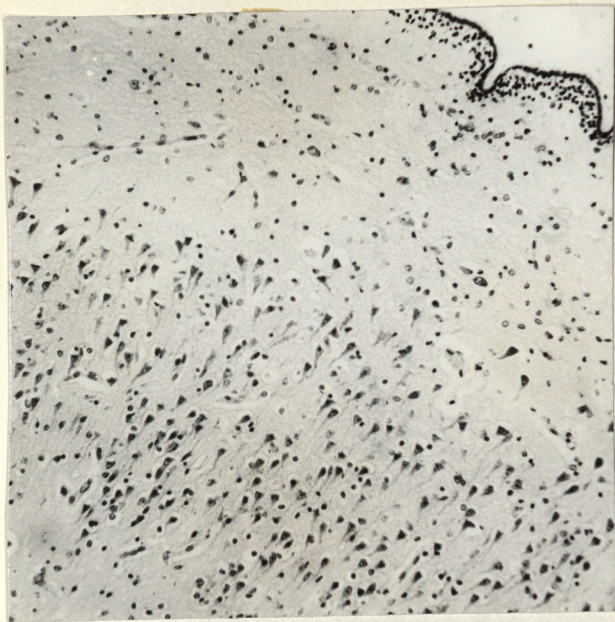
Lp.	Nr przypadku	Uszkodzenie struktur szarych								Uszkodzenie istoty białej półkul	Krwotok	
		Półkule mózgu				Pień mózgu			Móżdżek kora		Wynaczynienie przykomorowe	Krwotok podpajęczynówkowy
		Kora półkul /neocortex/	Kora hipokampa	Prążkowie	Wzgórze	Twór siatkowaty	Jądra nerwów czaszkowych	Oliwy				
1.	24/63	++	+	+	+	+	-	++	++	+	-	+
2.	114/73	+++	+++	+	++	+	+	0	+++	+/-	+/-	+
3.	52/63	++	0	0	0	-	+	0	+	+/-	-	+
4.	18/65	++	+++	+	+	+	+	++	-	+/-	-	-
5.	67/71	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
6.	22/65	+	0	-	-	+++	++	+++	0	-	+	+
7.	108/73	0	0	0	0	++	+	++	0	0	0	-

Objaśnienia:

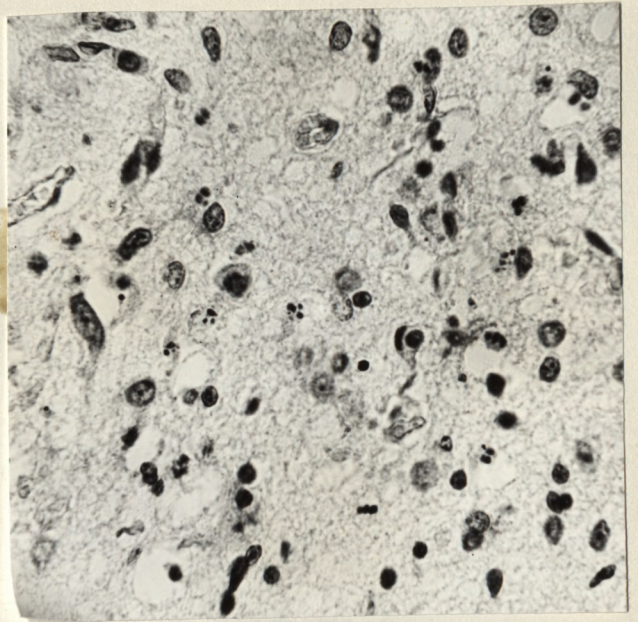
- 0 - nie oceniano
- - bez uszkodzeń
- + - uszkodzenia niewielkiego stopnia
- ++ - uszkodzenia średniego stopnia
- +++ - uszkodzenia dużego stopnia

- +/- - obrzęk
- +/- - wybroczyny
- + - leukomalacja
- + - krwotok





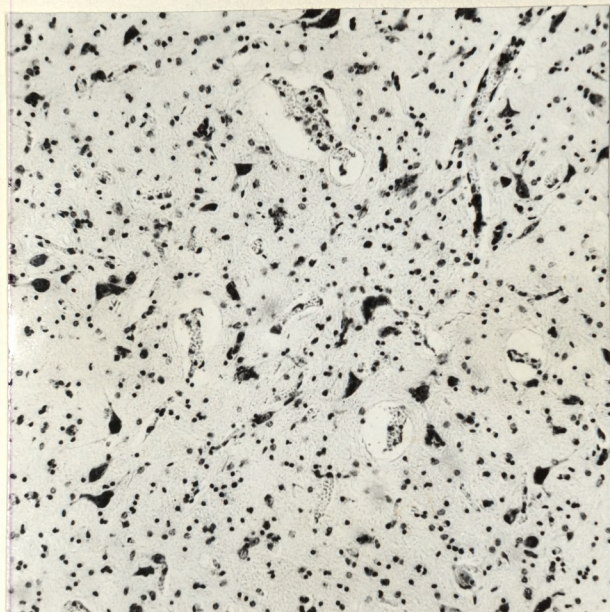
Ryc. 10. Uszkodzenie komórek nerwowych kory hipokampa.  
Fiolet krezyłu. Pow. 200 x



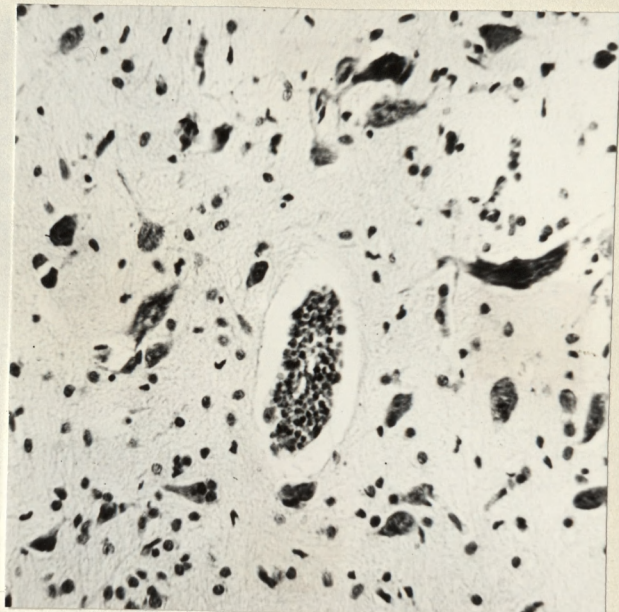
Ryc. 11. Kariorrhexis w obrębie kory amonalnej.  
Fiolet krezyłu. Pow. 400 x

Najsilniej wyrażone zmiany przedstawiały przypadki: 4, 6, 7. Przebieg gestozy w przypadkach 4, 6 był najcięższy. W przyp. 6, w którym doszło do zgonu wewnątrzmacicznego stwierdzono duże uszkodzenia w tworze siatkowatym /ryc. 13/. Podobne uszkodzenia można było zaobserwować w oliwach, w ich częściach dolnobocznych, w jądrach nerwów czaszkowych III, IV, V, VI, VII, jądrach pęczka smukłego i klinowego /ryc. 14/. W przypadku tym uszkodzenia pnia przeważały wyraźnie nad uszkodzeniami innych struktur. W przyp. 6 dominującym objawem w pniu było pomnożenie sieci naczyń włosowatych opuszki. W przyp. 5 stwierdzono wzmożoną glejozę włóknistą na poziomie pnia, widoczną wokół oliw, a także we wnętrzu jądra zębatego /ryc. 15/.

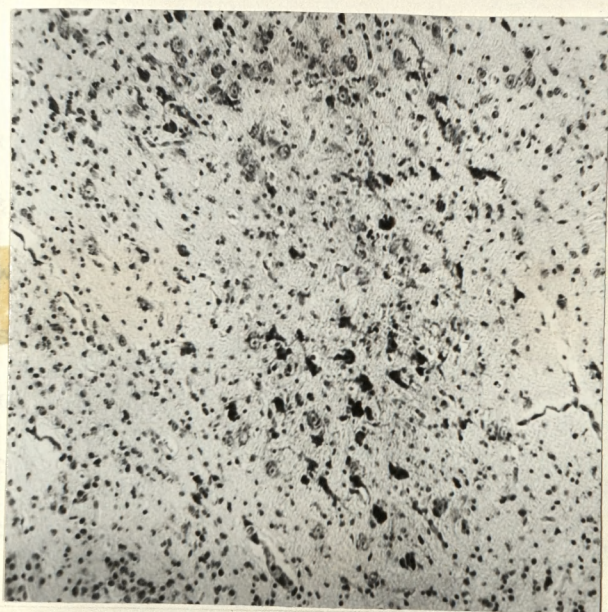




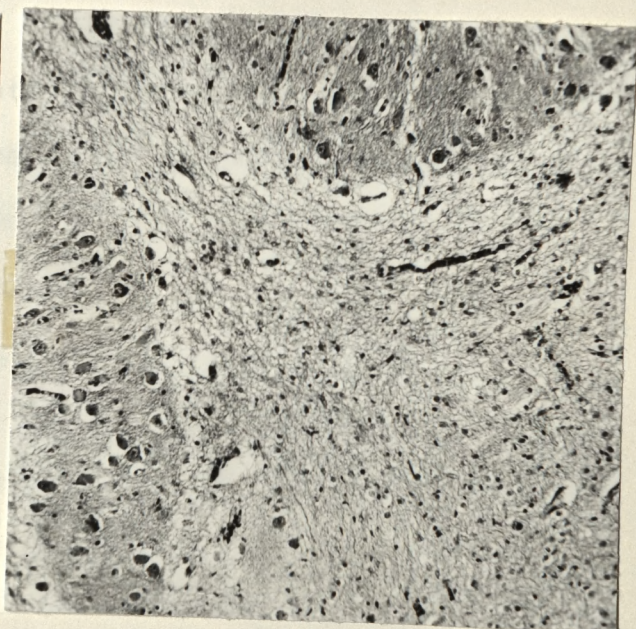
Ryc. 12. Ciężkie uszkodzenia neuronów w obrębie pnia mózgu  
Fiolet krezyłu.  
Pow. 400 x



Ryc. 13. Uszkodzenie komórek nerwowych tworu siatkowego  
Fiolet krezyłu.  
Pow. 200 x

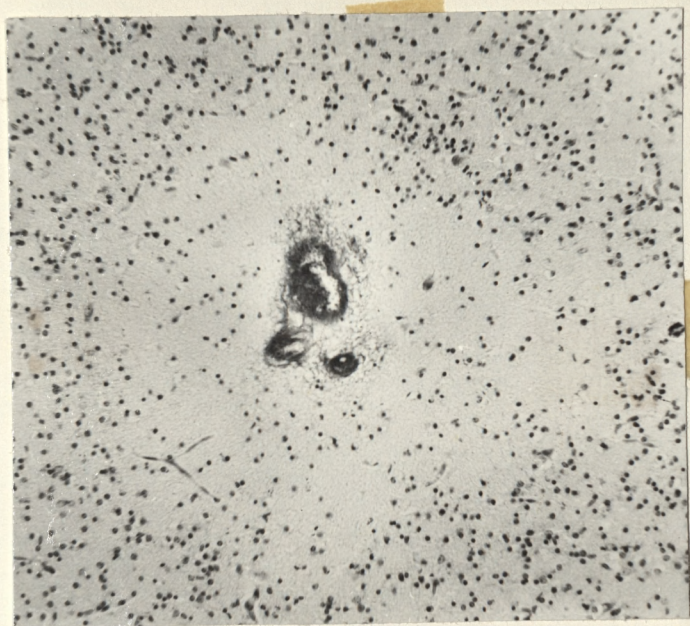


Ryc. 14. Zmiany w obrębie jądra nerwu ślimakowego  
Fiolet krezyłu.  
Pow. 300 x



Ryc. 15. Glejoza włóknista we wnęce oliw  
Barwienie met. Kanzler-Arendta.  
Pow. 200 x





Ryc. 16. Przesięki wokółnaczyniowe w prążkowiu.  
Fiolet krezyłu. Pow. 300 x

W istocie białej oprócz zastoju widoczne były w otoczeniu drobnych naczyń przesięki rozlewające się nieostro w tkance i zaznaczające się rozluźnieniem podłoża i różnicą w jego barwliwości /ryc. 16/. W trzech przypadkach: 2, 3 i 4 można było zaobserwować początek martwicy, a w przyp. 1 wyraźne ognisko przykomorowej martwicy skrzepowej oraz rozplywnej. Zastój żylny w naczyniach śródmiąższowych był różnie nasilony, od ledwie zaznaczonego przekrwienia do maksymalnego przepełnienia krwią naczyń.



Grupa II

Noworodki hypotroficzne  
z opóźnieniem dojrzewania mózgu



Tabela 7, Grupa II - noworodki hypotroficzne z opóźnieniem rozwoju mózgu

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne			
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek				łożysko	uszkodzenia		
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie			istoty szarej kora	istoty białej pień	
8. 12/71	EPH 9 RR 210/120 B - 1,9 <sup>o</sup> /oo, wałeczki +/- Dno oka - 1/11 Czas trwania: 14 tyg.	niedokrwistość pyelonephritis chronica cechy nie- wydolności łożyska	cięcie cesarskie	40 Hbd M	6-10 2330/45	stan dobry, nagłe pogorszenie - 4 doby 4 godz	zawały przybrzeżne	zapalenie płuc, zapalenie opłucnej	++	++	-
9. 21/72	EPH 6	niedokrwistość infekcja wirusowa matki /herpes/	cięcie cesarskie	40 Hbd ż	1920/42	- 133 godziny	nieznaczne nacieki limfocytarne w doczesnej	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc	+	++	+
10. 20/65	EPH 9	ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	cięcie cesarskie	38 Hbd ż	0 1100/	martwo urodzony /zgon w czasie porodu/	zawały białe, za- rastanie tętnic kosmków, włóknie- nie podścieliska	krwiak podtorebko- wy wątroby	0	0	+
11. 90/77	HP 9 RR 170/130 B - 7,70 <sup>o</sup> /oo, wałeczki +/- Dno oka - b.zm. Czas trwania: 20 tyg.	niewydolność cieśniowo- szyjkowa /szew Shirodkora/	cięcie cesarskie	38 Hbd ż	4-6 1670/41	stan średnio ciężki stopniowe pogor- szenie - 96 godzin	zawały białe		+++	+++	+
12. 64/63	EH 7 RR 180/120 B - 0,16 <sup>o</sup> /oo Czas trwania: 1 tydz. Powikłania: odklejenie siatkówki	przedwczesne odklejenie łożyska	próżniociąg zielone wody	38 Hbd M	1-3 1930/42	stan ciężki - skaza krwotoczna - 26 godzin	stary skrzep na po- wierzchni łożyska, patologia podścieliska kosmków	zmiany niedotlenie- niowe	+++	++	-



Tabela 7. Noworodki hypotroficzne z opóźnieniem rozwoju mózgu /ciąg dalszy/

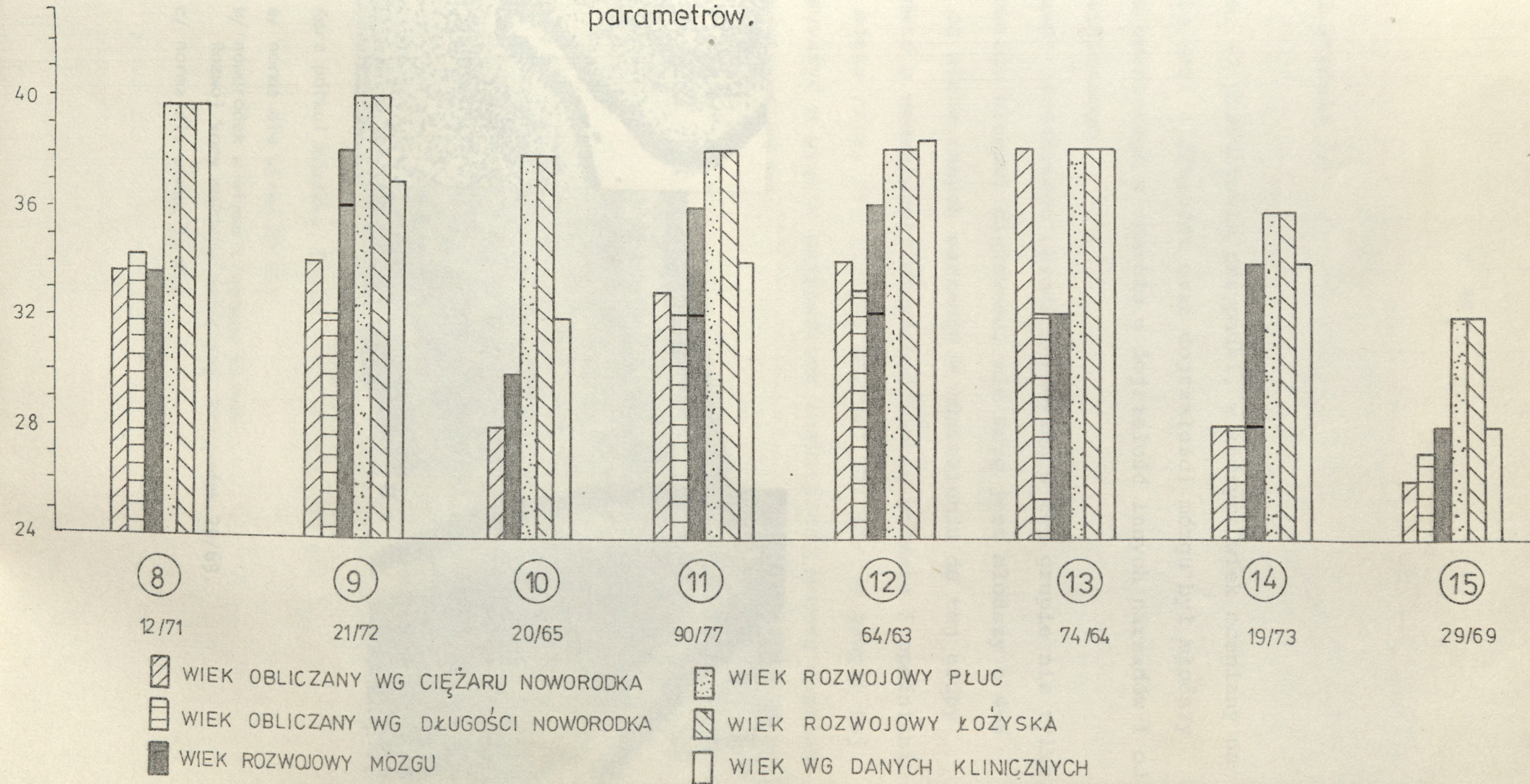
Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne			
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					uszkodzenia	istoty szarej kora	istoty białej pień	
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie						
13. 74/64	EPH 6 RR 180/130 B - 3,30/00, wałeczki /-/ Dno oka - 1/11 Czas trwania: 8 tyg. Powikłania: ostra niewydolność nerek	grypa w 6-tym miesiącu ciąży	PSN	38 Hbd ż	0 2950/42	martwo urodzony zgon wewnątrz- maciczny	zawał biały	zmiany niedotlenieniowe	++	+++	0	
14. 19/73	EPH 8 RR 170/110 B - 2,9 <sup>0</sup> /00 Dno oka - 1 <sup>0</sup> Czas trwania: 8 tyg.	zespół wątrobo- wo-nerkowy cechy niewydol- ności łożyska	cięcie cesarskie	36 Hbd ż	1-0 800/33	kilka minut	cechy nierówno- miernego dojrze- wania, zarastanie tętnic kosmków, liczne mikroza- wały białe	zmiany niedotlenieniowe /przekrwienie/	++	+++	+	
15. 29/69	EH 6 RR 200/120	wada serca niedokrwistość	PSN przedwczesne odejście wód	32 Hbd M	1-1 870/35	- 5 godzin	znaczne włóknienie zarastanie tętnic kosmków, zmiany zapalne błon pło- dowych /nacieki leukocytarne/	zmiany niedotlenieniowe /przekrwienie/	+++	+++	+	

Objaśnienia skrótów i znaków jak w Tabeli 5.



Ryc.17 Grupa II. Noworodki hypotroficzne z opóźnieniem dojrzewania mózgu. Wiek rozwojowy według wybranych parametrów.

WIEK  
[tyg, ciąży]

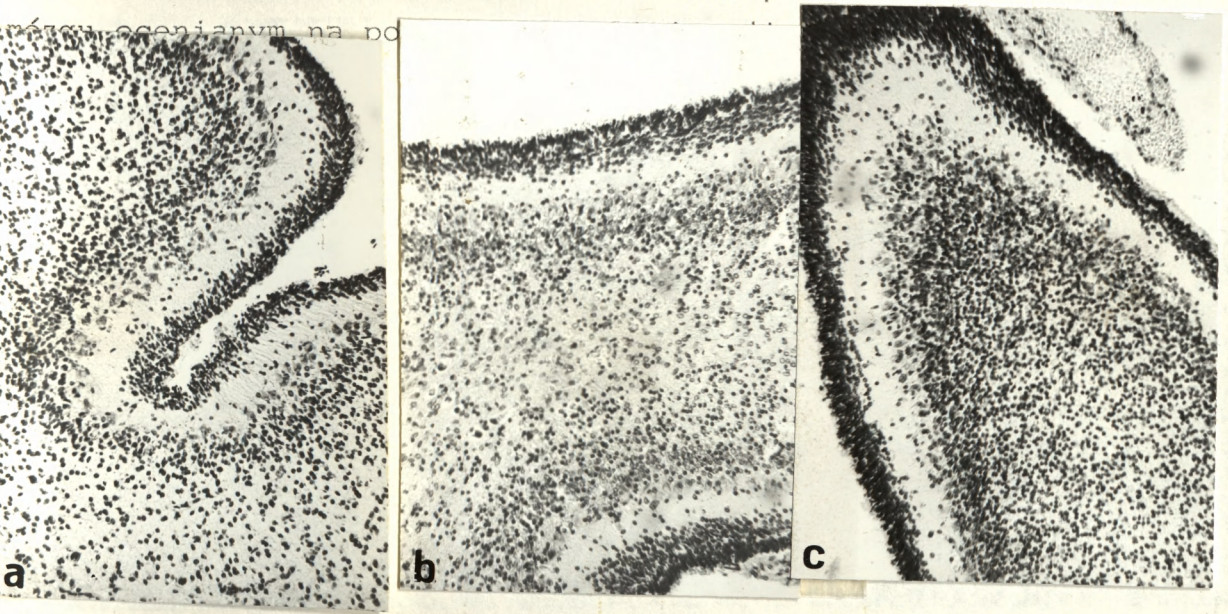




Grupa II /Tabela 7/

Ryc. 17 przedstawia przypadki, w których wiek oceniany na podstawie wagi i długości oraz dojrzałości mózgu był młodszy od wieku ocenianego w oparciu o dojrzałość innych narządów i od wieku klinicznego.

Rozwój ośrodkowego układu nerwowego w tej grupie nie tylko nie odpowiada wiekowi ciążowemu, ale mózg jest młodszy o 4-6 tygodni od wieku innych narządów. W odniesieniu do tej grupy można mówić o wewnątrzmacicznym opóźnieniu wzrostu i opóźnieniu rozwoju mózgu /ryc. 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24/. W grupie tej można zauważyć w pięciu przypadkach rozbieżność między wiekiem



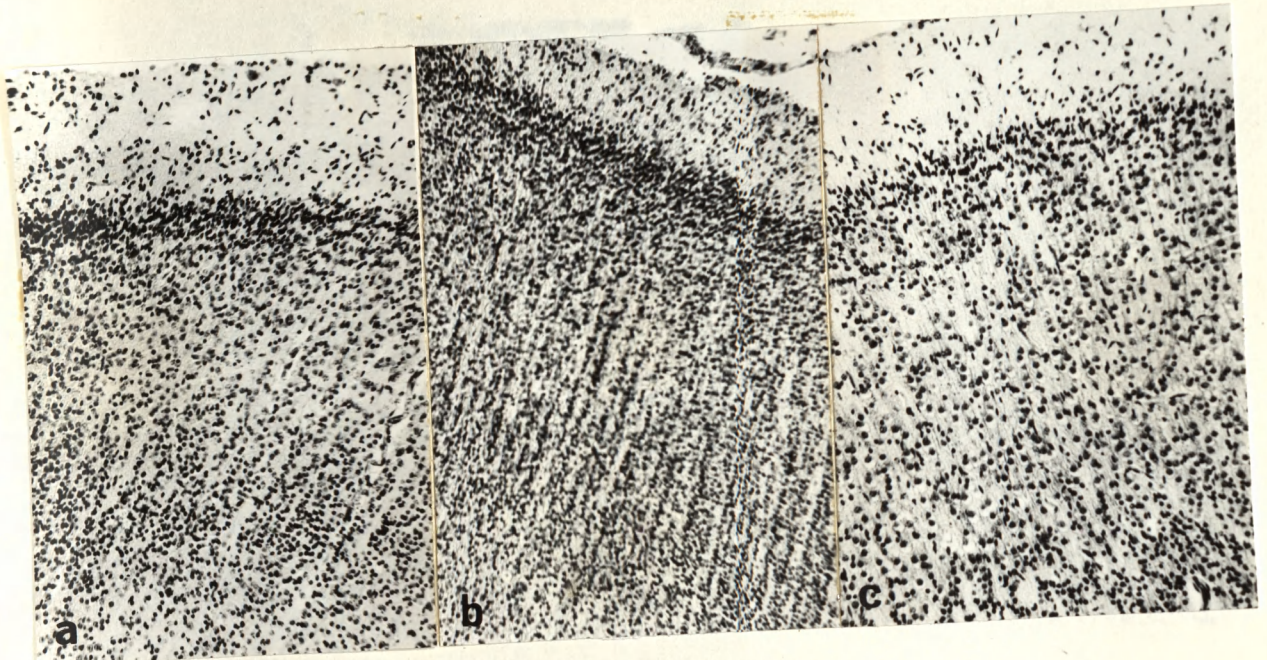
Ryc. 18. Kora półkul mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

a/ norma dla wieku 28 Hbd

b/ noworodek w wieku ciążowym 34 Hbd.  
Rozwój kory mózdzku opóźniony. Przypadek 29/69.

c/ norma dla wieku 34 Hbd





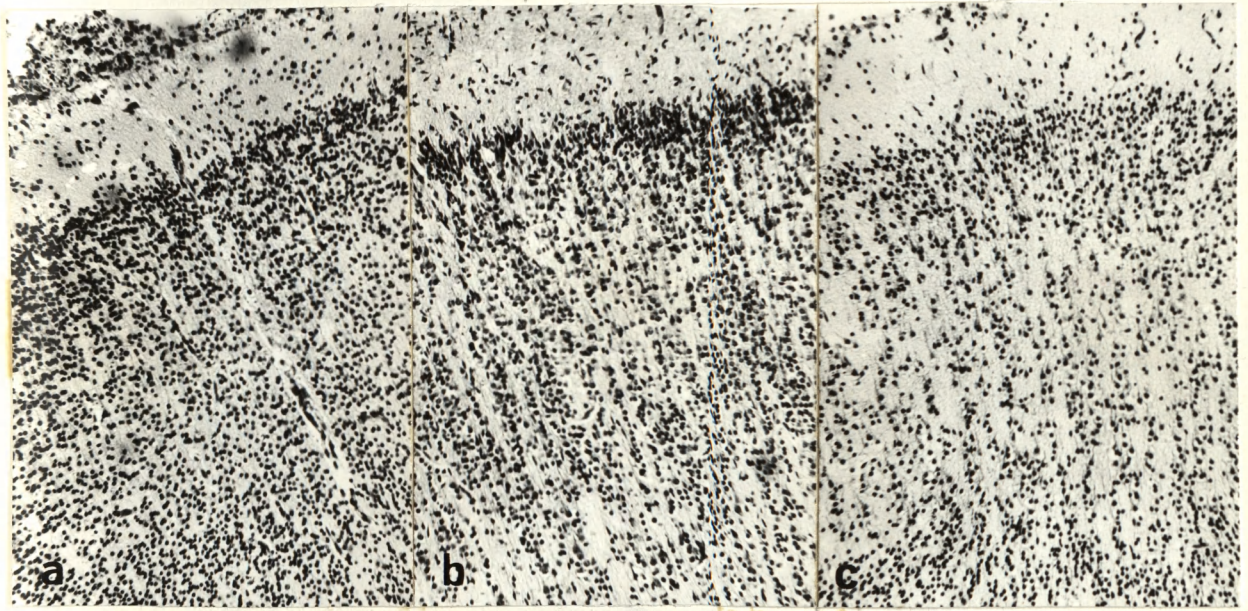
Ryc. 19. Kora ruchowa półkul mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

a/ norma dla wieku 28 Hbd

b/ noworodek w wieku ciążowym 38 Hbd.

Rozwój kory mózgu opóźniony. Przypadek 20/65.

c/ norma dla wieku 38 Hbd



Ryc. 20. Różnica w rozwoju struktur szarych i stopnia mielinizacji dróg nerwowych. Przypadek 74/64.

Kora ruchowa półkul mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

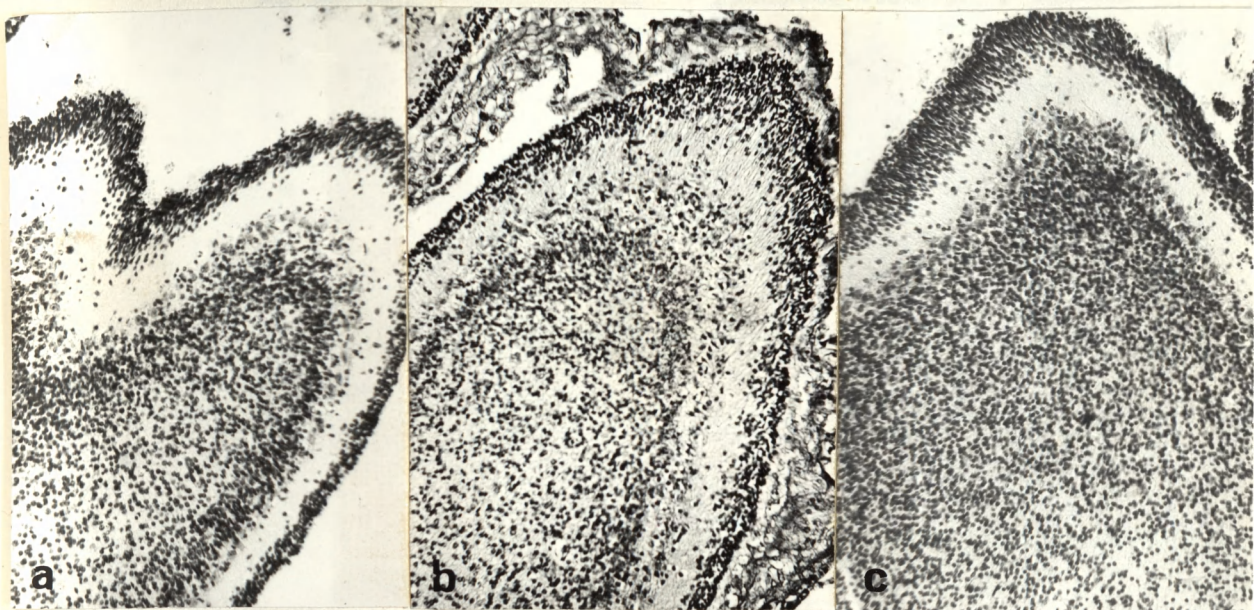
a/ norma dla wieku 32 Hbd

b/ noworodek w wieku ciążowym 38 Hbd.

Rozwój kory mózgu opóźniony

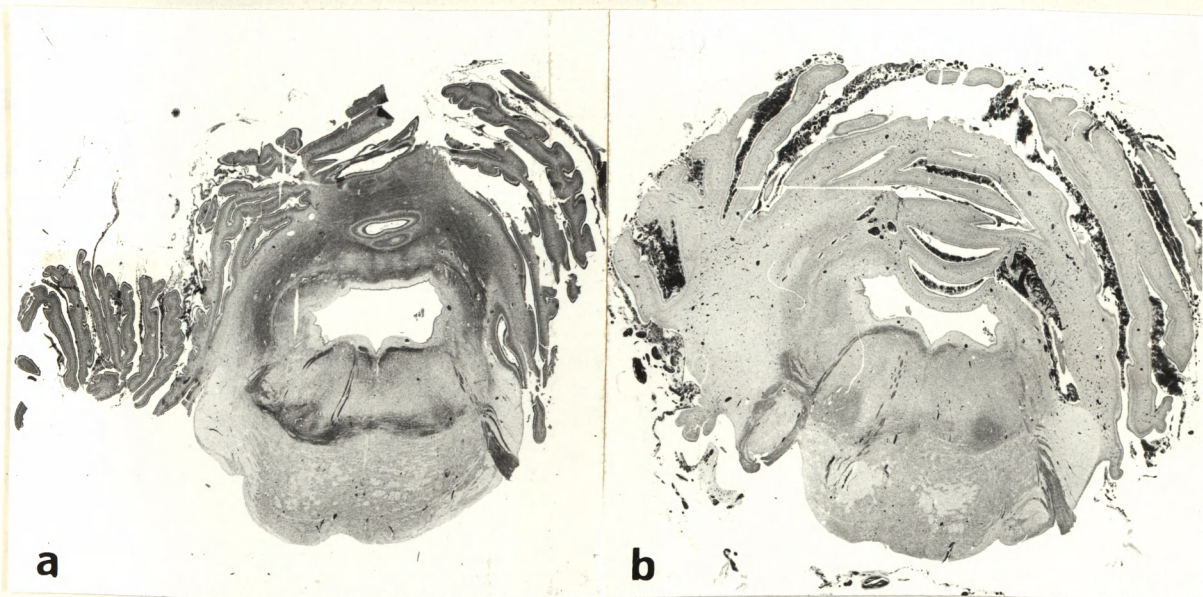
c/ norma dla wieku 38 Hbd





Ryc. 21. Przypadek 74/64. Kora półkul mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

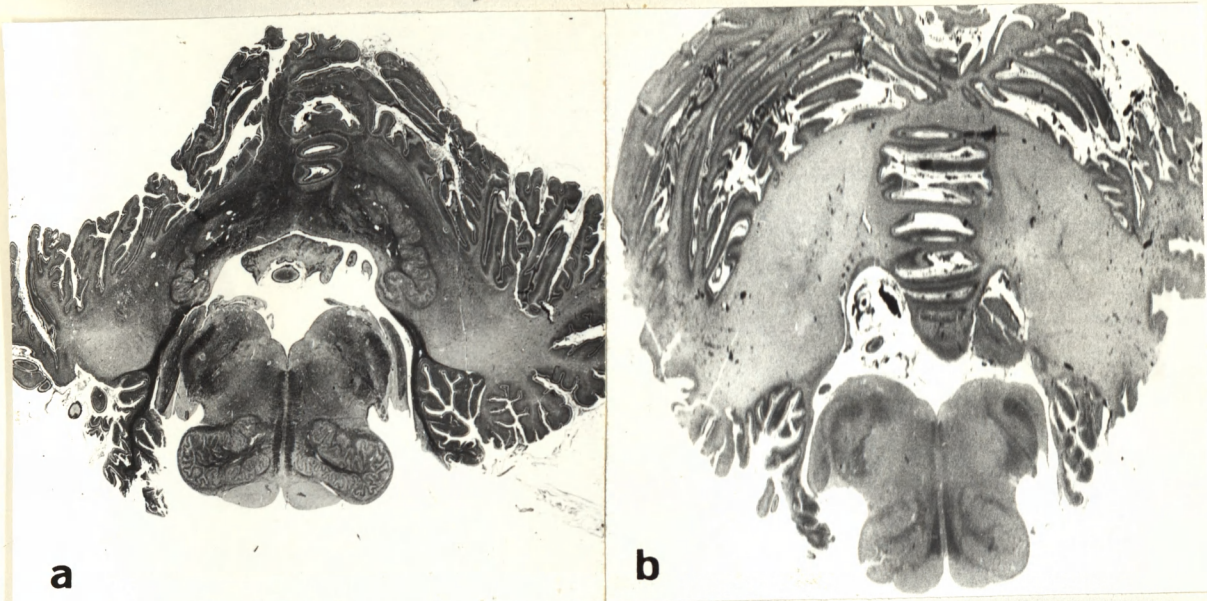
- a/ norma dla wieku 32 Hbd
- b/ opóźniony rozwój kory mózdzku noworodka w wieku rozwojowym 38 Hbd
- c/ norma dla noworodka donoszonego



Ryc. 22. Przypadek 74/64. Mielinizacja dróg nerwowych mostu i mózdzku. Barwienie met. Klüver-Barrera

- a/ noworodek donoszony /norma/
- b/ noworodek w 38 tygodniu rozwoju. Mielinizacja opóźniona odpowiadająca 28 tygodniowi rozwoju





Ryc. 23. Mielinizacja dróg nerwowych opuszki i mózdzku.

Barwienie met. Kluver-Barrera

a/ norma dla wieku 40 Hbd

b/ noworodek donoszony.

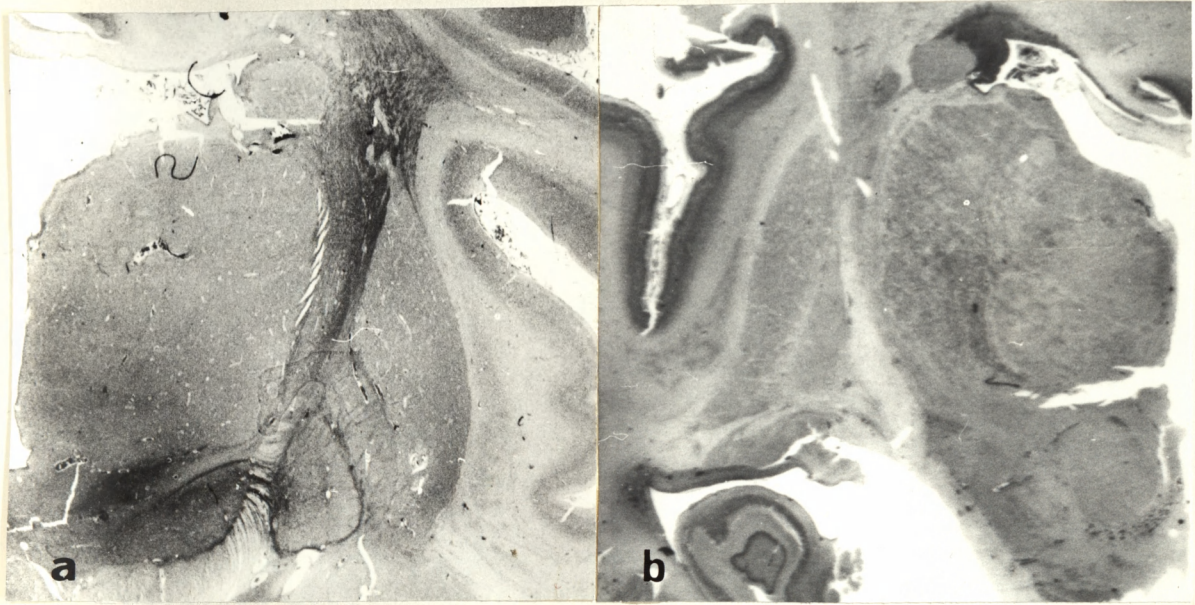
Mielinizacja opóźniona odpowiadająca 32 tygodniowi rozwoju.

Przypadek 90/77.

nianym na podstawie zasobu macierzy oraz dojrzałości uwarstwienia kory mózgu i mózdzku /ryc. 23 i 24/. Wiek "mielinowy" w tych przypadkach jest młodszy o około 4 tygodnie. Trzy z nich, to przypadki, w których stwierdzono uszkodzenie istoty białej w pólkulach mózgu.

Gestoza we wszystkich przypadkach tej grupy była ciężka, indeks wynosił powyżej 6 punktów. Wartości ciśnienia osiągały 160-200/110-130. W trzech przypadkach długotrwałe nadciśnienie doprowadziło do zmian na dnie oka, powikłaniem jednego przypadku było odklejenie siatkówki. Białkomocz występował w sześciu przypadkach od niewielkiego /0,16<sup>o</sup>/ do dużego /7,7<sup>o</sup>/. Towarzyszyła mu obecność w moczu wałeczków ziarnistych i szklisto-ziarnistych. Występowały objawy niewydolności kłębkowej nerek /wzrost





Ryc. 24. Mielinizacja dróg nerwowych na poziomie zwojów podstawy

a/ norma dla wieku 40 Hbd

b/ noworodek 38 tygodniowy.

Mielinizacja opóźniona odpowiadająca 32 tygodniowi rozwoju.

Przypadek 64/63

poziomu kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego/ oraz niewydolności kanalikowej /niski ciężar właściwy moczu, poliuria/.

Upośledzone przesączanie i wtórne zagęszczanie prowadziło do zmian elektrolitowych. Wzmoczony rozpad białka przejawiał się hypoproteinemią, hypoalbuminemią. Czas trwania gestozy był długi, ponad dwa miesiące. Gestozy tej grupy były leczone, obserwowano okresową poprawę w nasileniu objawów. Cięższe te, ze względu na ciężki przebieg gestozy rozwiązane były /w.5



przypadkach/ cięciem cesarskim. Noworodki rodziły się w złym stanie, w dwóch przypadkach zgon nastąpił w czasie porodu, w trzech - przeżycie było krótsze niż 24 godziny. Z trzech przypadków o przeżyciu ponad 3 doby, jeden noworodek był cały czas w stanie ciężkim, u dwóch pozostałych pogorszenie nastąpiło po 48 godzinach.

Badanie anatomopatologiczne podobnie jak w grupie I wykazuje cechy niedotlenienia, oraz w dwóch przypadkach - zapalenie płuc.

Patologia łożyska występowała we wszystkich przypadkach. W części przypadków obserwowano zmiany naczyniowe kosmków /zwłóknienie ścian, zarastanie światła tętnic/, patologię podścieliska /zmiany włókniste i szkliste, nagromadzenie dużej ilości mas włóknikowatych, mikrozawały/. Były to zmiany wyłączające większe części łożyska z prawidłowej czynności. W pięciu przypadkach obserwowano zawały białe z martwicą kosmków, całkowitym brakiem unaczynienia, zeszkliwieniem podścieliska, które cechuje zwężenie przestrzeni międzykosmkowej.

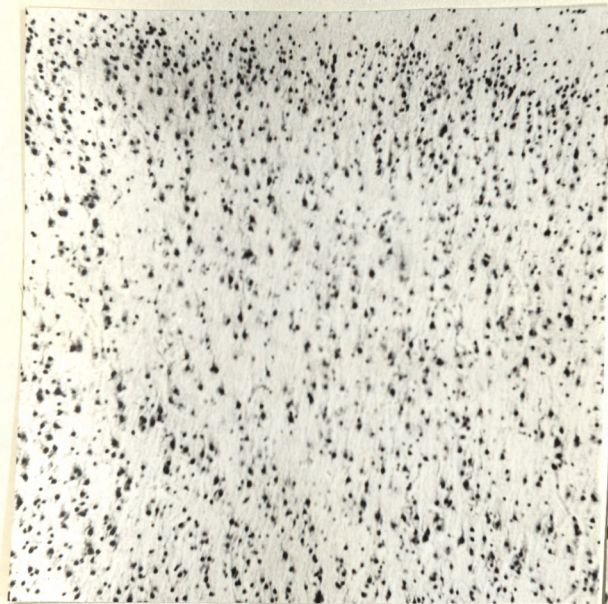
Powyższą grupę w badaniu neuropatologicznym /Tabela 8/ cechowało uszkodzenie struktur nerwowych, wykazujące zależność od stopnia uszkodzenia łożyska i obrazu klinicznego gestozy. Zasadniczy obraz zmian był podobny do stwierdzanego w poprzedniej grupie, ale były one bardziej nasilone. Zwłaszcza w obrębie kory często obserwowano warstwowe wypadanie komórek /ryc. 25/, większe były, prawdopodobnie wtórne zmiany w obrębie wzgórza.



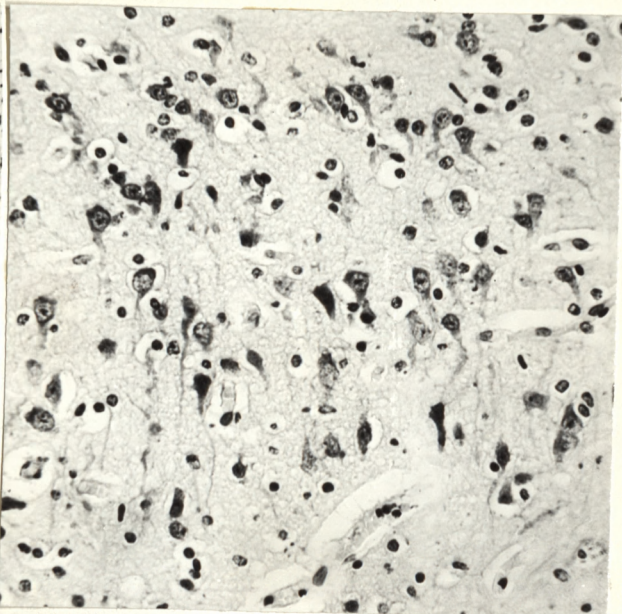
Tabela 8. Grupa II - topografia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

Lp.	Nr przypadku	Uszkodzenie struktur szarych								Uszkodzenie istoty białej półkul	Krwotoki	
		Półkule mózgu				Pień mózgu			Móżdżek kora		Wynaczynienie przykomorowe	Krwotok podpajęczynówkowy
		Kora półkul /neocortex/	Kora hipokampa	Prążkowie	Wzgórze	Twór siatkowaty	Jądra nerwów czaszkowych	Oliwy				
8.	12/71	+	++	-	-	++	+	+	+	-	-	-
9.	21/72	+	-	-	+	+++	+	++	++	+	+	+
10.	20/65	0	0	0	0	0	0	0	0	+/-	+	+
11.	90/77	++	+++	++	++	++	-	+++	++	+	-	+
12.	64/63	++	+++	0	0	++	+	+++	-	-	-	+
13.	74/64	++	0	0	0	++	+++	+++	0	-	-	-
14.	19/73	+	++	-	+	+++	+++	+++	++	+	+	+
15.	29/69	++	++	-	-	++	++	+++	++	+/-	+	+





Ryc. 25. Uszkodzenie neuronów kory czołowej, szczególnie nasilone w warstwie III.  
Fiolet krezyłu. Pow. 200 x



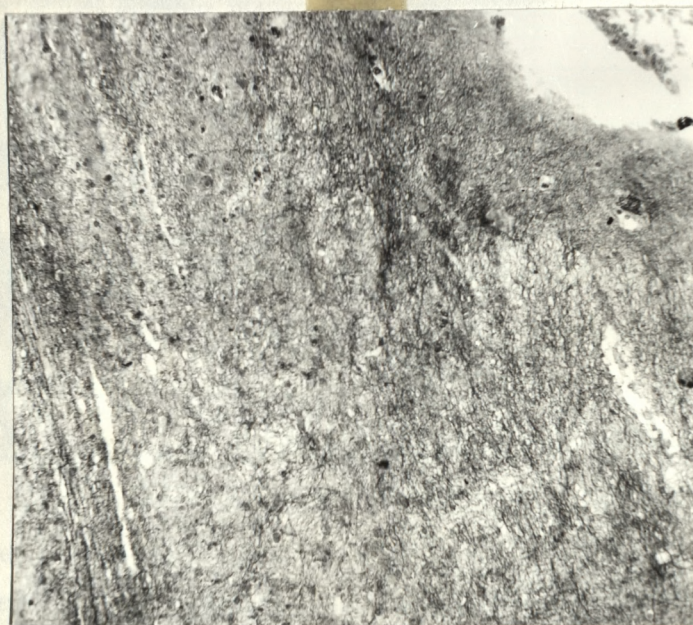
Ryc. 26. Nieodwracalne uszkodzenie i rozpad neuronów w korze.  
Fiolet krezyłu. Pow. 400 x

Wiele komórek było pyknotycznych, ciemnych, obkurczonych, część miała długie, korkociągowo skręcone dendryty, inne znajdowały się już w stanie rozpadu /ryc. 26/. Całkowity rozpad komórek doprowadził w wielu okolicach do plackowatych opustoszeń. Uszkodzenia neuronów obejmowały korę wszystkich płatów półkul mózgu.

W tej grupie również we wszystkich przypadkach stwierdzono uszkodzenie struktur pnia. W trzech przypadkach /9, 13, 14/ można było nawet ustalić przewagę uszkodzeń pnia nad uszkodzeniem półkul mózgu. Lokalizacja uszkodzeń była podobna jak w grupie I. Trzy przypadki z tej grupy /9, 14, 15/ wykazywały nasiloną glejozę w obrębie pnia mózgu. W przyp. 9 szczególnie wyraźną glejozę obserwowano we wstędze bocznej, w przyp. 15 nasiloną glejoza



lokalizowała się w obrębie piramid i drogi rdzeniowo-wzgórzowej /ryc. 27/. Uszkodzenia neuronów obecne były również w jądrze zębatym mózdzku. W przyp. 11 obserwowano w nich zwyrodnienie wodniczkowe cytoplazmy.

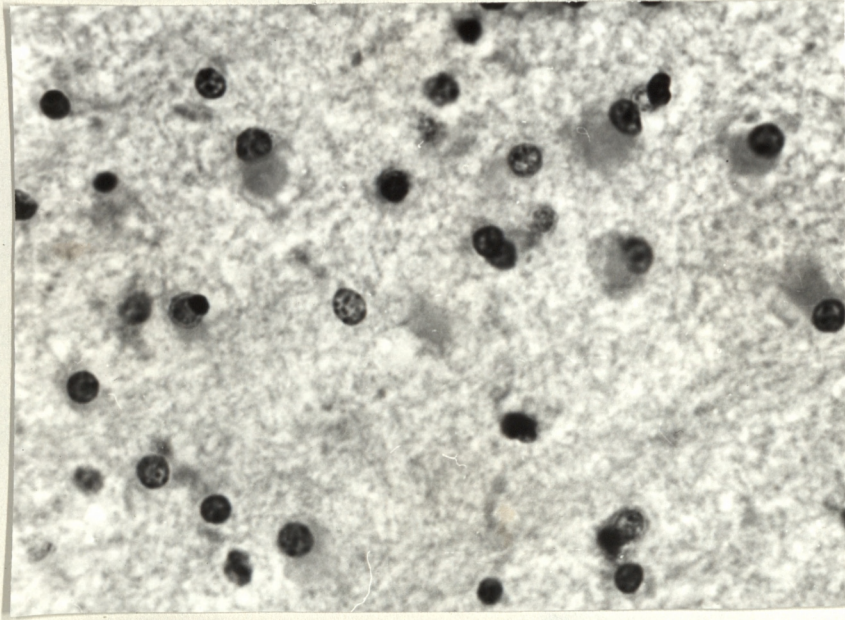


Ryc. 27. Glejoza włóknista w obrębie drogi rdzeniowo-mózdkowej.

Barwienie met. Kanzler-Arendta

W istocie białej półkul mózgu zwracały uwagę uszkodzenia występujące w wielu przypadkach. W przyp. 10 i 15 zmiany były dyskretne. W kilku polach w istocie białej półkul widać było rozrzedzenie struktury, na jego tle pobudzone astrocyty z dobrze widoczną cytoplazmą, ale bez powiększenia ich liczby /ryc. 28/.



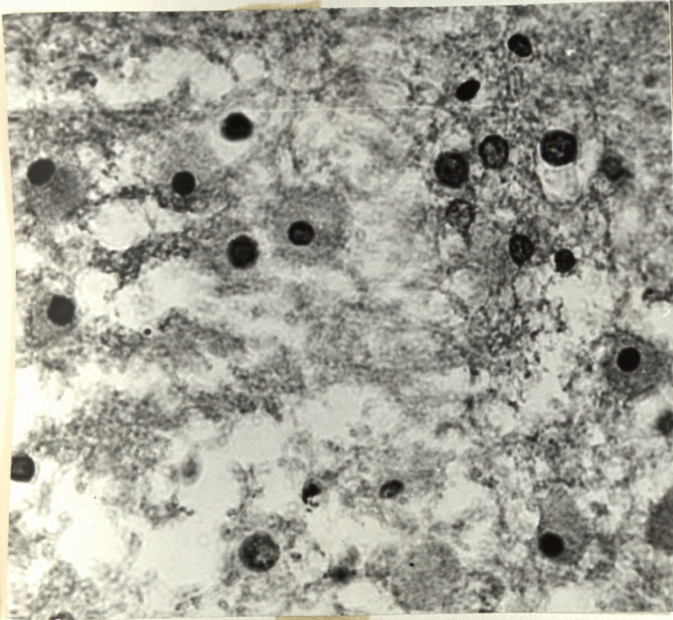


Ryc. 28. Rozrzedzenie struktury istoty białej z przerostem komórek glejowych.

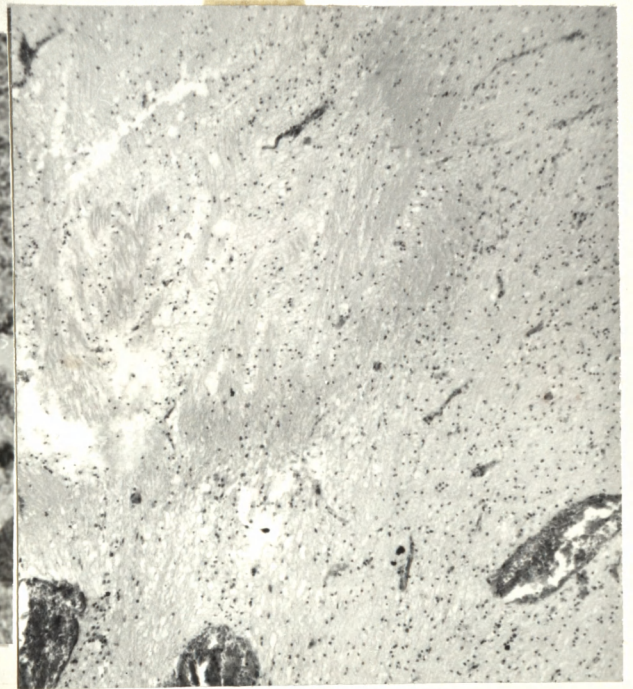
Hematoksylina-eozyna. Pow. 400 x

Pozostałe trzy przypadki przedstawiały daleko posunięty rozpad istoty białej. Spotykano tu pola martwicy niezupełnej /przyp. 14/, rozpływnej i skrzepowej /przyp. 9 i 11/ /ryc. 29 i 30/.





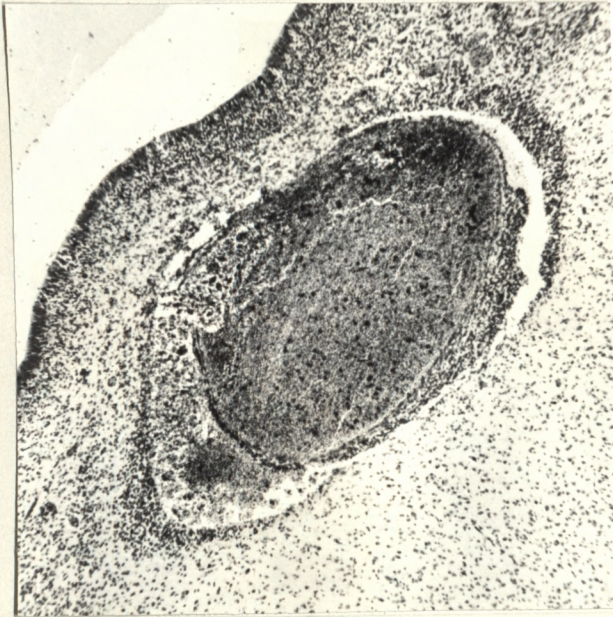
Ryc. 29. Martwica rozptywna okołokomorowa istoty białej.  
Hematoksylina-eozyna.  
Pow. 400 x



Ryc. 30. Martwica skrzepowa w przykomorowej istocie białej.  
Hematoksylina-eozyna.  
Pow. 400 x

W obrębie i wokół pól martwicy stwierdzono przerost astrogleju i mikrogleju, z obecnością makrofagów. W przyp. 11, również w środkowej części ~~zawojów~~ doszło do powstania ognisk martwicy obrzękowej. Podobne zmiany obserwowano w przyp. 11 i 12 w mózdzku, w okolicy wnęki jądra zębatego. W czterech przypadkach stwierdzono przykomorowe krwotoki do gniazd macierzy /ryc. 31/.

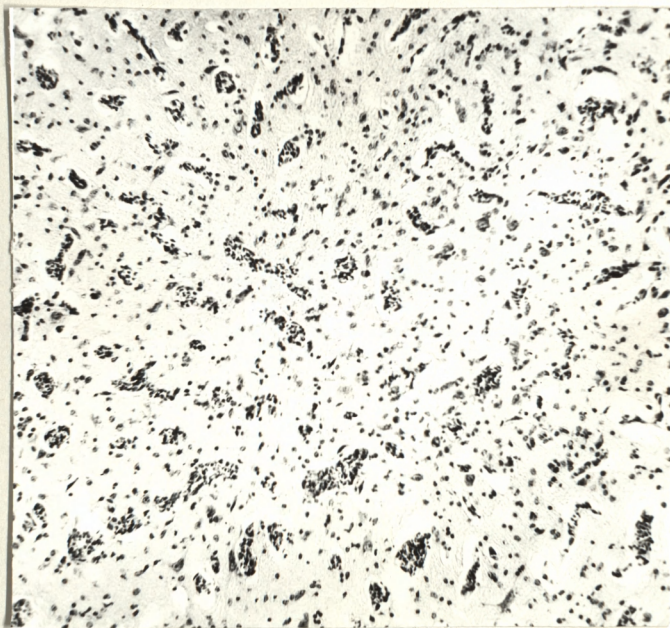




Ryc. 31. Wybroczyna do macierzy przykomorowej.  
Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

Zastój żylny w naczyniach śródmiąższowych był miernie nasilony i dotyczył zarówno półkul jak i pnia mózgu. W dwóch przypadkach /przyp. 13 i 14/ /ryc. 32/ przekrwienie było szczególnie nasilone w naczyniach pnia mózgu. Obserwowano pomnożenie sieci kapilarów.





Ryc. 32. Pomnożenie sieci kapilarów i zastój krwi  
w obrębie opuszki.

Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 x

Krwotok podpajęczynówkowy stwierdzono w prawie wszystkich przypadkach. W przyp. 12 krwotok podpajęczynówkowy wdzierał się do brzeżnych warstw kory niszcząc je. Pojedyncze makrofagi, pobudzone astrocyty w warstwie podkorowej, gdzieniegdzie wnikając do mas krwi komórki mezenchymy oponowej przemawiają za dawniejszymi zmianami w oponach niż masywny krwotok z okresu porodu.



		Badanie neuropatologiczne	
		Badanie histopatologiczne	
		Światło	Elektron
12	rodzina	neuropatologiczne	neuropatologiczne
13	bez zmian	zapalenie śródkość przakrwienie śluzowe	
Grupa III			
14	Zawar, wyłok os	woda serca	
Noworodki eutroficzne wykazujące wybiórcze opóźnienie rozwoju mózgu			
15	39 miesiąc życia	większenie jelita czerego	
16	nie badane	zapalenie nerki, zmiany w płucach, śluzowate zmiany w śluzówce	



Tabela 9. Grupa III - noworodki eutroficzne z opóźnieniem rozwoju

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne uszkodzenia		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					istoty szarej kora	istoty białej pień	+
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie					
16. 16/67	EPH RR 210/110 B - 13,2°/oo Czas trwania: 1 tydz. Powikłania: niewydolność nerek		kleszcze	40 Hbd M	1-0 2900/51	- kilka minut	bez zmian	zapalenie płuc przekrwienie bierne	+++	0	+
17. 44/77	EPH 6 RR 180/100 B - 2,8°/oo Czas trwania: 30 tyg.	przedwczesne odklejenie łożyska	cięcie cesarskie	40 Hbd ż	0 3620/48	- kilka minut	zawał, wylew do płyty kosmówkowej	wada serca	+++	+	+
18. 31/68	EP 2 RR 130/90 B - 3,3°/oo Czas trwania:	anemia	PSN /przyjęta w I okresie porodu/	40 Hbd ż	3900/51	- 35 godz.30 min	złogi wapnia	wgłobienie jelita czczego	+++	0	+
19. 3/65	EH 4 RR 145/100 Dno oka - 1/11 Czas trwania: 4 tyg.	przedłużony poród	cięcie cesarskie	38 Hbd ż	8 2490/48	stan dobry, pogor- szenie nagłe w drugiej dobie życia - 42 godziny	nie badane	przekrwienie narządów, zmiany niedotlenieniowe błony szkliste	-	++	-

Objaśnienia skrótów i znaków jak w Tabeli 5.



Grupa III /Tabela 9/

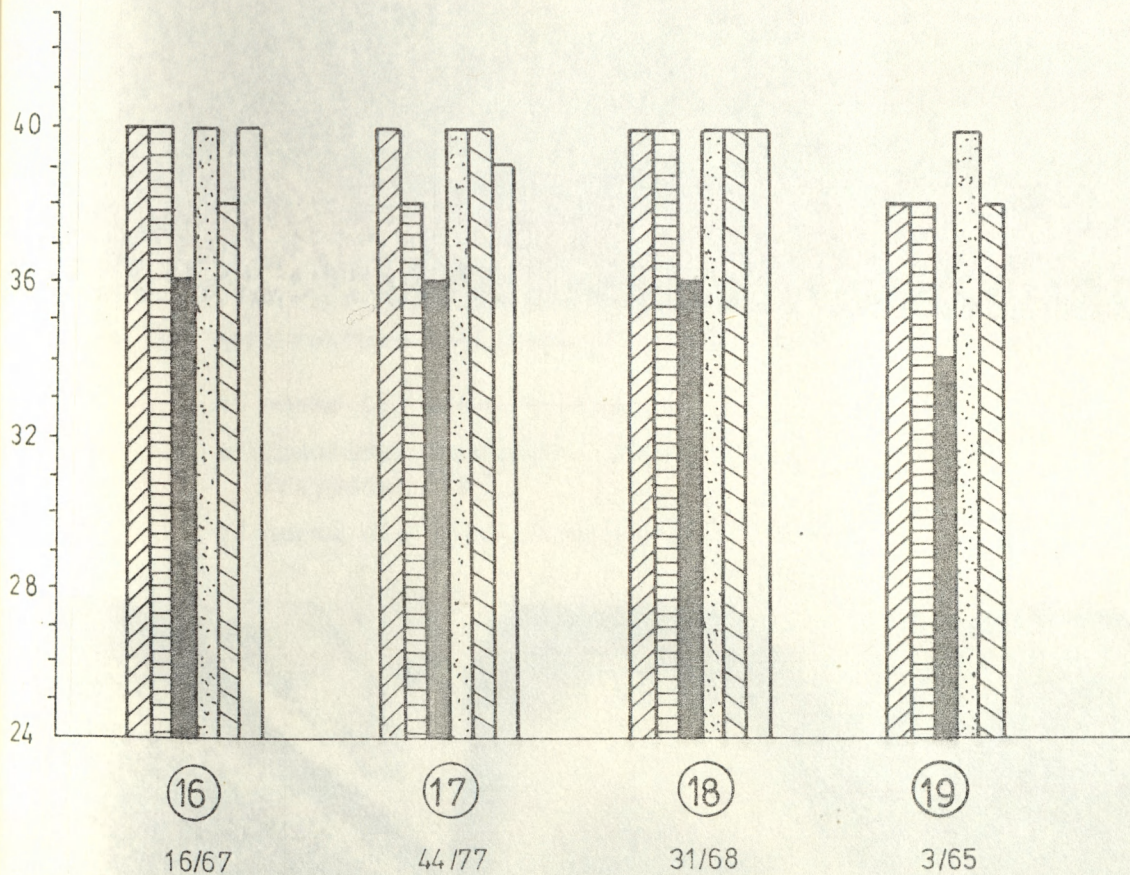
Ryc. 33 przedstawia przypadki, których mózgi wykazują opóźnienie dojrzewania w stosunku do wszystkich innych parametrów rozwoju. Wiek rozwojowy narządów wewnętrznych, łożyska, waga i długość odpowiadają wiekowi ciążowemu. Wiek rozwojowy mózgu oceniany na podstawie uwarstwienia kory ruchowej, budowy kory mózdzku czy mielinizacji dróg nerwowych pnia i zwojów podstawy, jest o około 4 tygodnie młodszy /ryc. 34, 35, 36, 37/. Jest to grupa czterech noworodków donoszonych, urodzonych w ciężkim stanie. U dwóch z nich zgon wystąpił bezpośrednio po porodzie. W przypadkach tych gestoza matki była ciężka, objawy o dużym nasileniu wystąpiły nagle. Pozostałe dwa przypadki względnie lekkiej gestozy miały dłuższe przeżycie.

Badanie anatomopatologiczne ujawniło we wszystkich przypadkach cechy ogólnego niedotlenienia, przekrwienie narządów. W jednym przypadku wystąpiło zapalenie płuc, w jednym - zespół błon szklistych, poza tym wada serca i wgłobienie jelita czczego. Zwracały uwagę niewielkiego stopnia zmiany zwyrodnieniowe w łożyskach.



Ryc. 33. Grupa III Noworodki eutroficzne z opóźnieniem rozwoju mózgu.  
Wiek rozwojowy według wybranych parametrów

WIEK  
[tyg. ciąży]



- WIEK OBLICZANY WG CIĘŻARU NOWORODKA
- WIEK OBLICZANY WG DŁUGOŚCI NOWORODKA
- WIEK ROZWOJOWY MÓZGU
- WIEK ROZWOJOWY PŁUC
- WIEK ROZWOJOWY ŁOŻYSKA
- WIEK WG DANYCH KLINICZNYCH

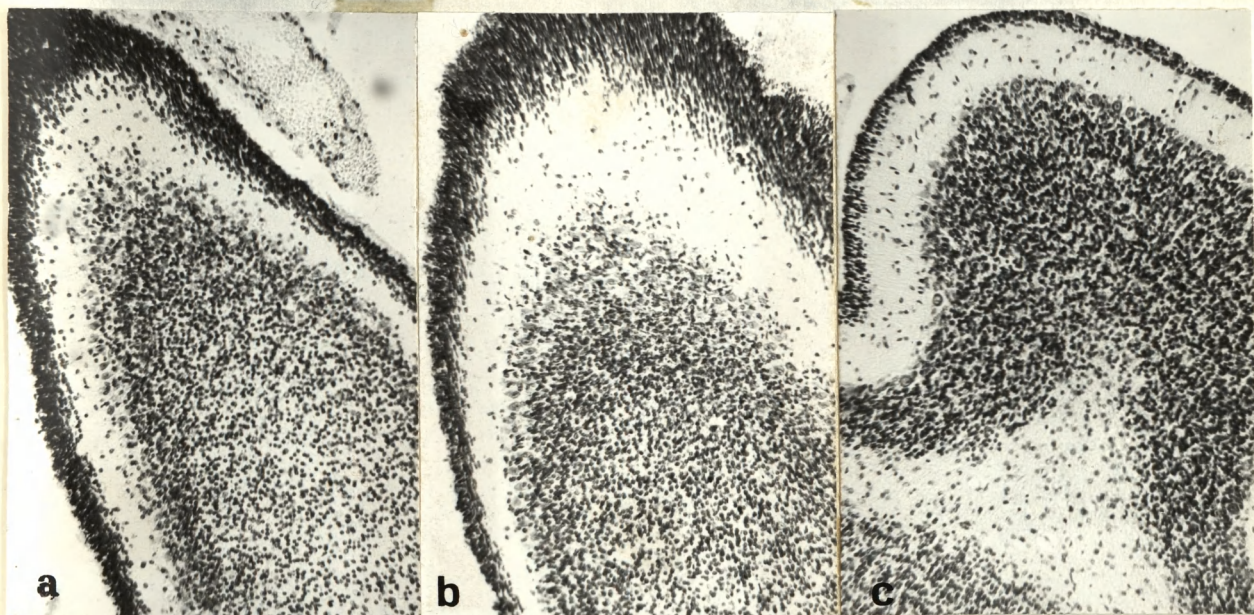
Ryc. 33. Grupa III. Noworodki eutroficzne z opóźnieniem rozwoju mózgu.  
Wiek rozwojowy według wybranych parametrów.





Ryc. 34. Kora ruchowa półkul mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

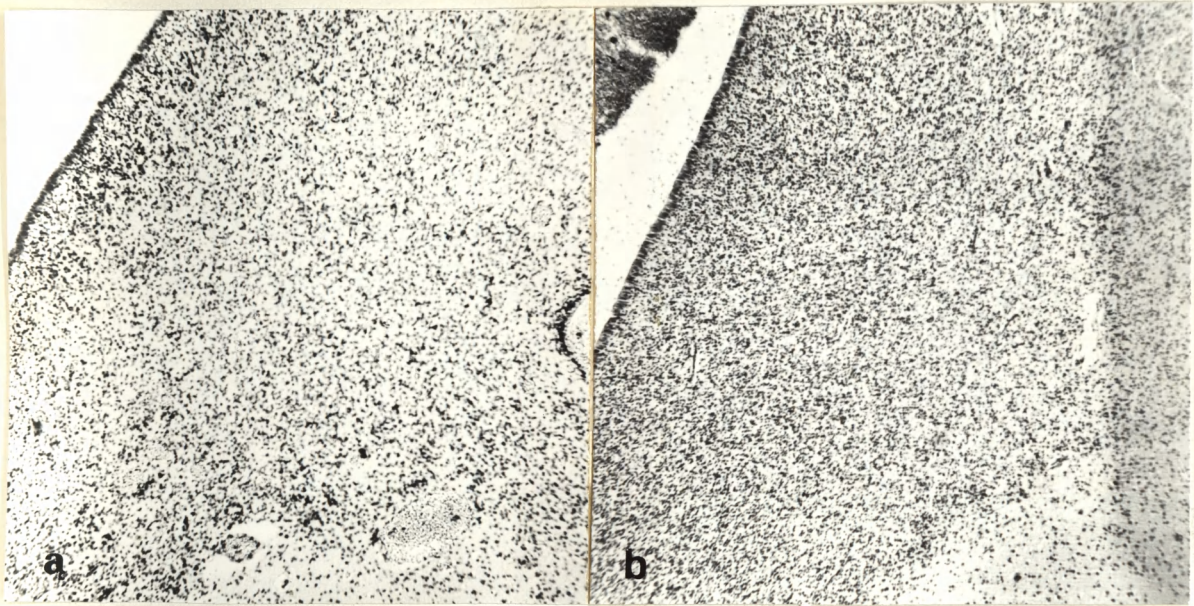
- a/ norma dla wieku 34 tygodnie życia płodowego
- b/ noworodek donoszony, rozwój kory mózgowej opóźniony  
Przypadek 3/65
- c/ norma dla wieku rozwojowego 40 Hbd



Ryc. 35. Kora półkul mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

- a/ norma dla wieku 34 tygodnie życia płodowego
- b/ noworodek donoszony, rozwój kory mózgowej opóźniony  
Przypadek 3/65
- c/ norma dla wieku rozwojowego 40 Hbd

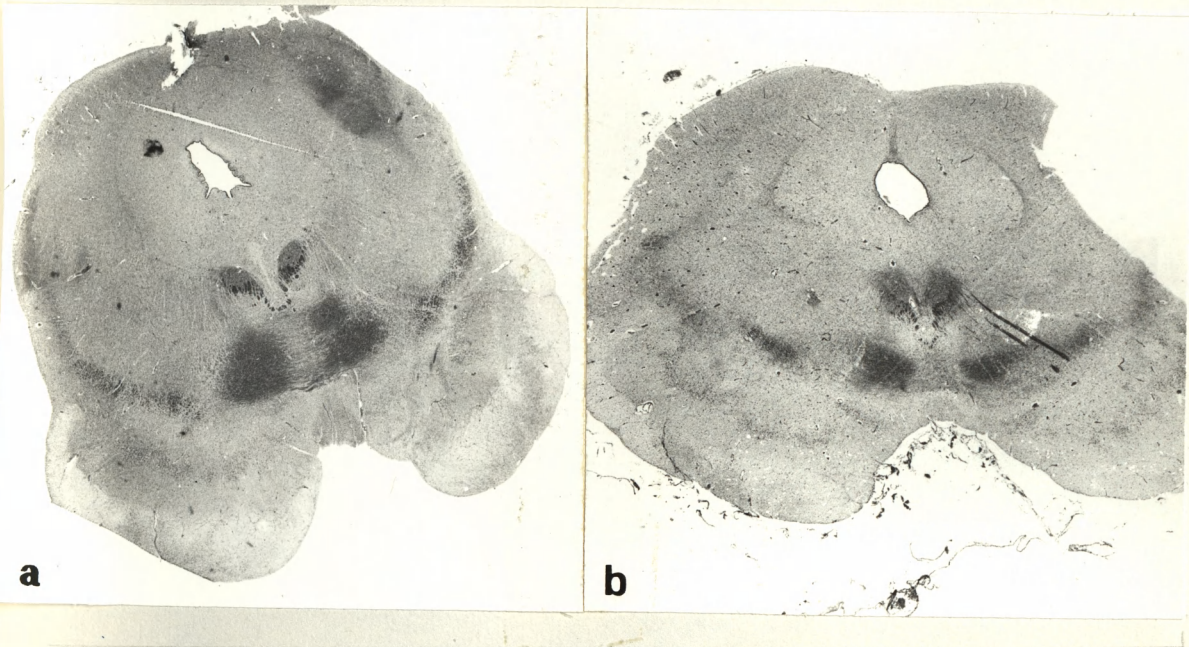




Ryc. 36. Zasób gniazd macierzy

a/ norma dla wieku 40 Hbd

b/ noworodek donoszony, zasób gniazd macierzy odpowiada 36 Hbd  
Przypadek 44/77



Ryc. 37. Mielinizacja dróg nerwowych śródmózgowia

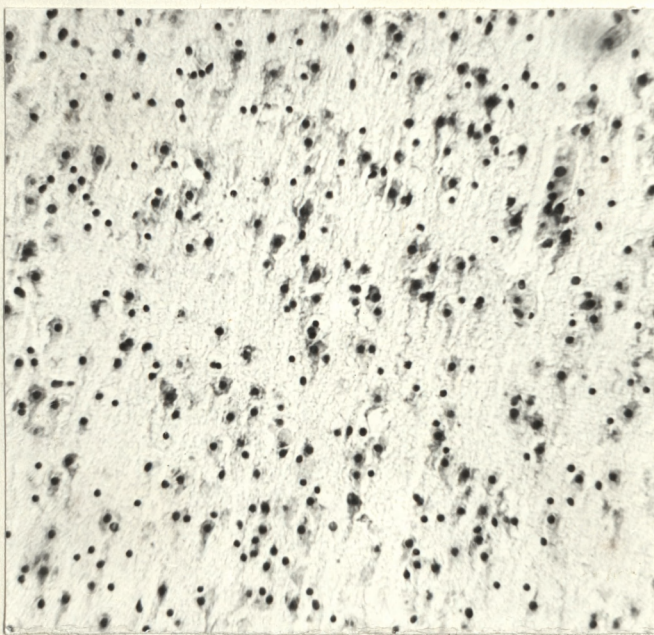
a/ norma dla noworodka donoszonego

b/ noworodek w wieku rozwojowym 40 Hbd,  
mielinizacja opóźniona, odpowiada 36 Hbd  
Przypadek 44/77



W badaniu neuropatologicznym /Tabela 10/ uszkodzenia komórkowe były różnie nasilone. Najwyraźniej uszkodzona we wszystkich przypadkach była kora mózgu /ryc. 38/, zmiany w innych strukturach były mniejsze. W pniu mózgu neurony uszkodzone w obrębie oliw - zanik neuronów w części dolnobocznej /przyp. 17 i 19/, oraz w obrębie tworzącego siatkowatego /przyp. 19/. W istocie białej półkul zmiany obrzękowe zlokalizowane <sup>były</sup> głównie w okolicy przykomorowej /przyp. 17 i 18/. W przyp. 16 na poziomie czoła ognisko martwicy rozplywnej.

Glejoza miernie nasilona wystąpiła w przyp. 17 i 18.



Ryc. 38. Uszkodzenie komórek nerwowych kory.

Fiolet krezyłu. Pow. 100 x



Tabela 10. Grupa III - topografia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

Lp.	Nr przypadku	Uszkodzenie struktur szarych								Uszkodzenie istoty białej półkul	Krwotoki	
		Półkule mózgu				Pień mózgu			Móżdżek kora		Wynaczynienie przykomorowe	Krwotok podpajęczynówkowy
		Kora półkul /neocortex/	Kora hipokampa	Prążkowie	Wzgórze	Twór siatkowaty	Jądra nerwów czaszkowych	Oliwy				
16.	16/67	+++	++	+	+	0	0	0	0	+	-	+
17.	44/77	++	+++	0	0	+	+	+	-	+/-	-	+
18.	31/68	+++	+++	-	++	0	0	0	++	+/-	-	-
19.	3/65	-	+	-	-	++	-	+	-	-	-	-



Grupa IV

Noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej pochodzące z ciąż powikłanych poza gestozą również cukrzycą matki



Tabela 11. Grupa IV - noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej

Lp.. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					uszczodzenie	istoty szarej kora	istoty białej pień
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar, ciężar urodzeniowy, długość	Obserwacje i przeżycie					
20. 32/65	EH 6 RR 160/120	ciąża przenoszona	PSN wypadnięcie pępowiny	42 Hbd M	0 6300/69	zgon w czasie porodu	zmiany zapalne wstępujące	aspiracja wód płodo- wych przekrwienie	++	++	+
21. 34/67	EH 3	cukrzyca utajona	próźniociąg zielone wody	40 Hbd M	2-4 4120/53	10 godzin	zmiany zapalne wstępujące	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc	+++	+++	+
22. 17/68	EPH 3 RR 140/90 B - 0,5 <sup>o</sup> /oo Czas trwania: 2 mies.	cukrzyca utajona, niedokrwistość	cięcie cesarskie	38 Hbd M	1-9 2600/46	14 godzin	patologia trofo- blastu, patologia podścieliska i naczyń	zmiany niedotlenieniowe błony szkliste	+++	++	-
23. 22/72	EPH 4 RR 160/100 B - 0,3 <sup>o</sup> /oo	cukrzyca jaw- na, wielow- dzie, objawy niewydolności łożyska	PSN /prowokowany/	36 Hbd M	7-8 4130/53	15 godzin	zwyrodnienie podścieliska	zmiany niedotlenieniowe wylewy	0	++	-
24. 19/67	EPH 4 RR 140/90 B - 1,6 <sup>o</sup> /oo, wałeczki /-/ Czas trwania: 1 tydz.	cukrzyca jawca C, niedokrwistość	cięcie cesarskie	36 Hbd	10	29 godzin	mikrozawały blade zakażone, pato- logia podścieliska nacieki zapalne w błonach płodowych	zmiany niedotlenieniowe błony szkliste	+++	+++	-



Tabela 11. Grupa IV - noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej /ciąż dalszy/

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek		Obserwacje i przeżycie			istoty szarej kora	istoty białej pień	+
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość						
25. 35/67	EH 3 RR 150/110 Dno oka - b.zm. Czas trwania: 1 tydz.	cukrzyca jawna C, krwawienie w I trymestrze ciąży, niedokrwistość	PSN przedwczesne odejście wód płodowych	36 Hbd M	10 2889/48	- 26 godzin	patologia trofoblastu /zwyrodnienie zespólni/	zmiany niedotlenieniowe zapalenie płuc aspiracja	+++	++	+
26. 25/66	EH 4 RR 160/90 B - 0,33 <sup>o</sup> /oo, wałeczki +/- Dno oka - b.zm. Czas trwania: 1 tydz.	cukrzyca utajona niedokrwistość	"-"	29 Hbd M	2-1 3000/49	- 1,5 godz.	zawały brzeżne, nierównomierne dojrzewanie, patologia trofo- blastu naczyń i podścieliska obrzęk łożyska	zmiany niedotlenieniowe wylewy	+	-	+
27. 18/73	EH 3 RR 150/100 Czas trwania: 1 tydz.	cukrzyca utajona niedokrwistość	PSN	29 Hbd ż	1-7 1300/39	- 240 godzin	patologia podście- liska, zmiany za- palne wstępujące	zapalenie płuc	-	++	-

Objaśnienia skrótów i znaków jak w Tabeli 5.



Grupa IV /Tabela 11/

Osobną grupę stanowią noworodki o nadmiernej wadze urodzeniowej /ryc. 39/. W grupie tej matki noworodków poza gestożą chorowały na cukrzycę jawną, bądź utajoną, oraz w jednym przypadku obserwowano ciążę przenoszoną. Noworodki tej grupy wykazywały zwiększenie wagi i wzrostu. Wiek rozwojowy mózgu oceniany na podstawie wszystkich parametrów, pokrywał się z wiekiem rozwojowym innych narządów. Gestoża w przypadkach należących do tej grupy była średniego i lekkiego stopnia. Ciąże, ze względu na nakładające się procesy chorobowe, rozwiązywane były częściej cięciem cesarskim /3 przypadki/. Charakterystyczny dla tej grupy był dłuższy niż w poprzednich grupach czas przeżycia noworodków. Tylko u jednego noworodka, z ciąży przenoszonej, zgon wystąpił podczas porodu.

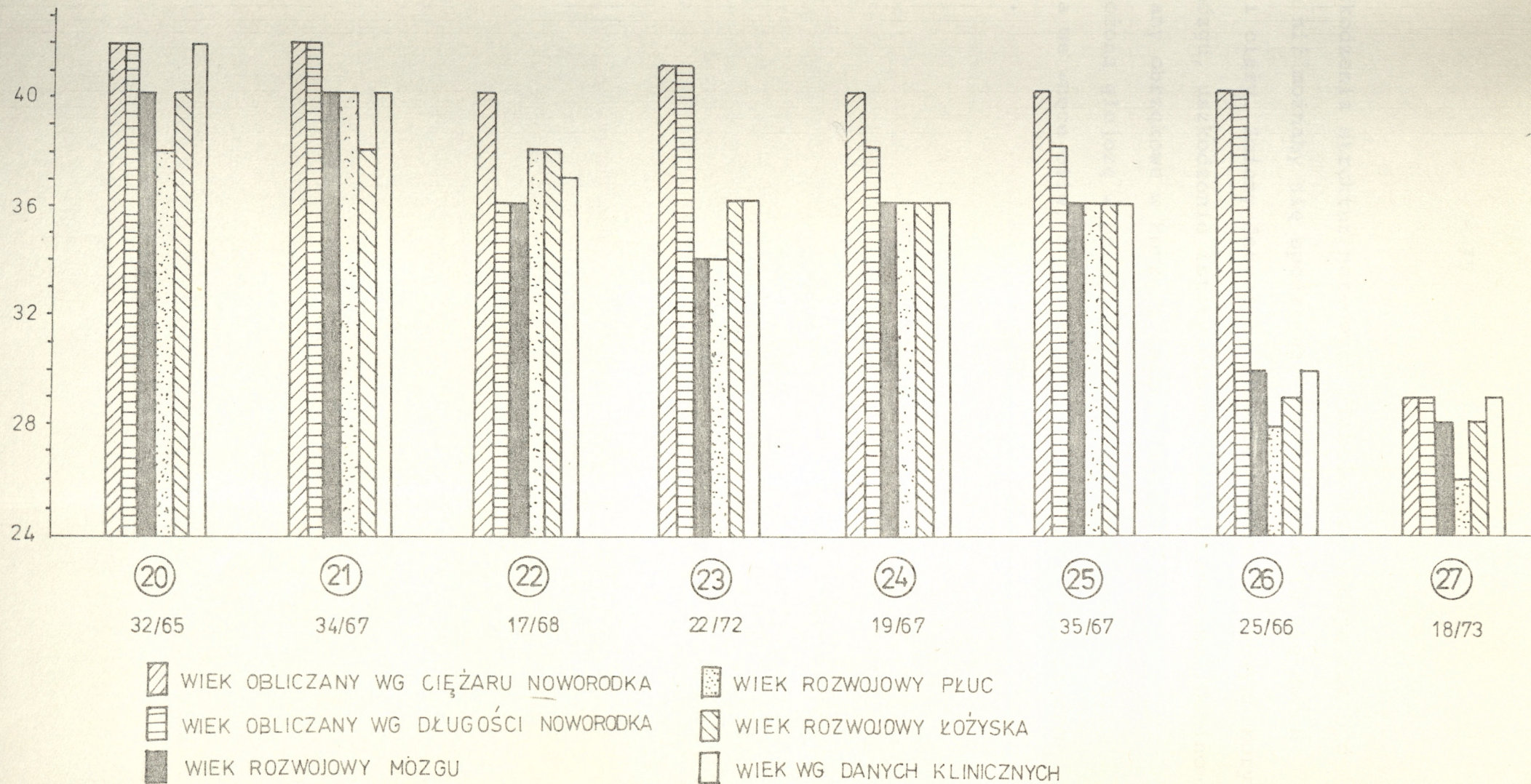
W badaniach anatomopatologicznych oprócz objawów przewlekłego niedotlenienia, u większej liczby noworodków stwierdzono zapalenie płuc i zespół błon szklistych.

W badaniu mikroskopowym łożysk znaleziono rozległe zmiany we wszystkich przypadkach. Obserwowano zmiany patologiczne kosmków /podścieliska, naczyń, trofoblastu/, zawały. W czterech łożyskach wystąpiły zmiany zapalne wstępujące.



Ryc. 39. Grupa IV. Noworodki z ciąży powikłanej gestozą i cukrzycą.  
Wiek rozwojowy według wybranych parametrów

WIEK  
[tyg. ciąży]





Uszkodzenia struktur nerwowych /Tabela 12/ wydają się być mniejsze niż możnaby się spodziewać wobec nałożenia się dwóch patologii ciąży. Zmiany dotyczyły głównie komórek nerwowych kory i pnia mózgu, uszkodzenie istoty białej było nieznaczne. Dominowały zmiany obrzękowe w korze i istocie białej.

WzmóŜoną glejozę w pniu mózgu obserwowano w przyp. 23, zwłaszcza we wnęce oliw, a w przyp. 25 w obrębie ciała czworobocznego.



Tabela 12. Grupa IV - topografia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

Lp.	Nr przypadku	Uszkodzenie struktur szarych							Móżdżek kora	Uszkodzenie istoty białej półkul	Krwotoki	
		Półkule mózgu				Pień mózgu					Wynaczynienie przykomorowe	Krwotok podpajęczynówkowy
		Kora półkul /neocortex/	Kora hipokampa	Prążkowie	Wzgórze	Twór siatkowaty	Jądra nerwów czaszkowych	Oliwy				
20.	32/65	++	++	0	0	+	+	++	-	+/-	-	-
21.	34/67	++	+++	++	+++	++	++	++	++	+	-	-
22.	17/68	+++	+++	-	0	+	+	+	++	-	-	+
23.	22/72	0	0	0	0	++	-	+++	++	-	+/-	+
24.	19/67	++	+++	+	++	+++	++	+++	++	-	-	+
25.	35/67	+++	++	++	++	+++	+	++	++	+/-	-	-
26.	25/66	-	+	-	+	-	-	-	-	+/-	-	+
27.	18/73	-	-	-	-	+	+	++	0	-	-	-



Lp. obserwacji	Wiek ciąży	Wiek anatomiczny	Badanie neuropatologiczne	
			istota szara	istota biała
1	1-1			
Grupa V				
2	1-1			
3	1-1			
4	1-1			
5	1-1			
6	1-1			
7	1-1			
8	1-1			
9	1-1			
10	1-1			
11	1-1			
12	1-1			
13	1-1			
14	1-1			
15	1-1			
16	1-1			
17	1-1			
18	1-1			
19	1-1			
20	1-1			
21	1-1			
22	1-1			
23	1-1			
24	1-1			
25	1-1			
26	1-1			
27	1-1			
28	1-1			
29	1-1			
30	1-1			
31	1-1			
32	1-1			
33	1-1			
34	1-1			
35	1-1			
36	1-1			
37	1-1			
38	1-1			
39	1-1			
40	1-1			
41	1-1			
42	1-1			
43	1-1			
44	1-1			
45	1-1			
46	1-1			
47	1-1			
48	1-1			
49	1-1			
50	1-1			

Noworodki, u których wiek ciąży pokrywa się z wiekiem rozwojowym narządów



Tabela 13. Grupa V - noworodki bez zaburzeń w dojrzewaniu

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					istoty szarej kora.	istoty białej pień	
				Wiek rozwojowy Płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie					
28. 53/69	EH 3 RR 140/90 B - 0,10/00, wałeczki /+/ łożysko	zagrożenie zakażeniem, niedokrwistość	cięcie cesarskie, zielone wody	42 Hbd M	1-5 3050/51	- 14 godzin	—/—		+++	+	+
29. 24/70	EP	niedokrwistość	PSN	42 Hbd M	0 3460/52	martwo urodzony	—/—	zapalenie płuc	++	+	-
30. 18/71	EH 4 RR 160/100 Czas trwania: 8 tyg.	przedwczesne odklejenie łożyska, niedokrwistość	cięcie cesarskie	41 Hbd ż	0 4350/56	kilka minut	krwiak na całej powierzchni	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc, aspiracja wód płodowych	++	+++	-
31. 70/64	EH 4 RR 145/100 B - 0,10/00 Czas trwania: 2 tyg.		cięcie cesarskie, wypadnięcie pępowiny	41 Hbd M	1-0 4080/54	kilka minut	zawał	zmiany niedotlenieniowe	++	++	-
32. 98/73	EP	niedokrwistość	PSN	41 Hbd	2 3640/52	- 1 godzina	—/—		++		
33. 8/63	EPH		cięcie cesarskie	40 Hbd M	10 3630/53	nagłe pogorsze- nie - 24 godziny	patologia podścieliska kosmków	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc, wylewy krwawe w narządach	++	+++	-
34. 74/73	EPH 7 RR 170/110 B - 12 <sup>o</sup> /00 Czas trwania: 4 tyg.		PSN	38 Hbd ż	10 2690/46	po 2 dobach napad drgawek, pogorsze- nie stanu zdrowia - 62 godziny	—/—	krwotok do tylnego dołu czaszki	+++	+++	-
35. 11/71	EH 6 RR 180/110 B - 0,10/00 Dno oka: a.r. 1 <sup>o</sup> Czas trwania: 6 tyg.	niedokrwistość	V.E. zielone wody płodowe	40 Hbd M	0 3500/54	zgon w czasie porodu	—/—		++	++	-



Tabela 13. Grupa V - noworodki bez zaburzeń w dojrzewaniu /ciąg dalszy/

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek		Obserwacje i przeżycie			uszczodzenia istoty szarej kora	istoty białej pień	
				Wiek rozwojowy	Apgar ciężar urodzeniowy długość						
36. 63/74	HP 5 RR 190/110 B - 1,2 <sup>o</sup> /oo Dno oka: b.zm. Czas trwania: 4 tyg.		próżniociąg zielone wody	40 Hbd M	2 3760/53	- 3 godziny	patologia podście- liska, nacieki zapalenie błon płodowych	niedotlenienie zapalenie płuc	++	+	+
37. 34/71	EH 3	niedokrwistość	cięcie cesarskie zielone wody	40 Hbd ż	1-0 3700/51	kilka minut	I-I	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc	++	++	-
38. 80/70	EPH 9 RR 160/120 B - 4 <sup>o</sup> /oo wałeczki /-/	zakażenie wewnątrz- maciczne	próżniociąg zielone wody	39 Hbd M	4-6 3110/49	stan ciężki, zabu- rzenia oddychania drgawki - 10 godzin	patologia podście- liska, nacieki zapalne błon płodowych	zmiany niedotlenie- niowe, zapalenie płuc	+++	++	+
39. 62/66	EH 3 RR 140/90 Czas trwania: 2 tyg.		kleszcze	39 Hbd ż	0 3200/53	zgon wewnątrz- maciczny	I-I	niedotlenienie wylewy	++	++	-
40. 27/69	EH 5 RR 150/100 B - 0,4 <sup>o</sup> /oo Czas trwania: 7 tyg.	zespół wątrobowo- nerkowy	PSN zielone wody	38 Hbd M	7-9 3190/50	skaza krwotoczna	I-I	zmiany niedotlenie- niowe, wylewy zapalenie płuc	+	++	+
41. 11/75	EH 5 RR 160/105 Czas trwania: 2 tyg.		PSN zielone wody	38 Hbd	9 2170/47	pogorszenie po 24 godzinach, drgawki - 70 godziny	patologia podścieliska	przekrwienie bierne dużego stopnia, nierównomierne upowietrzenie	0	++	+
42. 34/70	EP 3	pyelo- nephritis chronica	PSN	38 Hbd M	0 2400/48	martwo urodzony	patologia naczyń	niedotlenienie zapalenie płuc wylewy	++	++	-
43. 38/67	EH 3 RR 160/100 Czas trwania: 4 tyg.	uraz brzucha 2 tyg. przed porodem	PSN pępowina 3x wokół szyi	36 Hbd ż	1-0 3150/51	kilka minut	I-I		+++	++	+



Tabela 13. Grupa V - noworodki bez zaburzeń w dojrzewaniu /ciąg dalszy/

Lp. Nr przypadku	Dane kliniczne						łożysko	Badanie anatomopatologiczne	Badanie neuropatologiczne		
	Rodzaj gestozy	Inne powikłanie ciąży	Poród	Noworodek					uszkodzenia istoty szarej kora	istoty białej pień	-
				Wiek rozwojowy płeć	Apgar ciężar urodzeniowy długość	Obserwacje i przeżycie					
44. 60/69	EPH 3		PSN	32 Hbd	10	pogorszenie po 48 godzinach - 70 godzin	/-/	przekrwienie bierne	-	++	-
45. 36/70	HP 8 RR 200/130 B - 3,4 <sup>o</sup> /oo wałeczki +/- Dno oka: II <sup>o</sup> Czas trwania: 4 tyg.	przewlekłe kłębkowe zapalenie nerek	PSN przedwczesne odejście wód	28 Hbd M	2-3 1000/35	stan ciężki - 7 godzin	zawał	zmiany niedotlenieniowe	+++	0	+
46. 13/64	EH 3 RR 150/100	przedwczesne odklejenie łożyska	PSN	28 Hbd M	1-7 900/38	stan ciężki, zaburzenia krąże- nia i oddychania - 6 godzin	drobne wylewy skrzep	zmiany niedotlenieniowe	-	+	+
47. 30/69	EH 3 RR 160/95 B - 0,3 <sup>o</sup> /oo	przedwczesne odklejenie łożyska	PSN	28 Hbd	1	- 1 godzina	skrzep na całej powierzchni	wada serca	++	0	-
48. 37/68	EH 3 RR 140/90		PSN przedwczesne odejście wód	25 Hbd ż	1 750/34	- 4 godziny	/-/	zapalenie płuc błony szkliste hemascos	+	-	+
49. 61/71	EH 3 RR 140/90 B - ślad	ciąża bliźniacza, wielowodzie, niedokrwistość	PSN	22 Hbd M	0 510/29	kilka minut	/-/	niedotlenienie wylewy	0	++	-
50. 62/71	EH 3 RR 140/90 Czas trwania: 1 tydz.	- " -	PSN	22 Hbd M	0 430/21	kilka minut	/-/	niedotlenienie zapalenie płuc	0	++	-

Objaśnienia skrótów i znaków jak w Tabeli 5.



## Grupa V

Grupa ta obejmuje 23 przypadki, w których wiek ciążowy pokrywał się z wiekiem rozwojowym narządów noworodka. Wiek rozwojowy mózgu był zgodny z dojrzałością płuc i łożyska.

Gestoza w tej grupie miała różny przebieg /Tabela 13/, w większości przypadków była lekka, krótko trwająca, ale obserwowano tu również gestozy o ciężkim przebiegu. Gestozę ciężką EPH i HP obserwowano w przyp. 38 i 45, średnio ciężką w przyp. 33, 34, 35, 36, 40, 41 /gestoza EPH, PH i EH/. Pozostałe przypadki to gestozy lekkie, o indeksie 3-4 punkty, przeważnie gestozy EH. Czas ich trwania wahał się od 1 do 8 tygodni. Wśród noworodków 4 były martwo urodzone, 14 było urodzonych w stanie ciężkim /Apgar 1, 2/, które zmarły w pierwszej dobie życia. Pozostałe /przyp. 33, 34, 44, 40, 41/ urodziły się w stanie dobrym. Test Apgar uwzględniający wydolność układów oddechowego, krążenia i ośrodkowego układu nerwowego wynosił 9-10 punktów. Do nagłego pogorszenia stanu ich zdrowia i zgonu doszło w drugiej dobie życia. Obserwowano napady drgawek i zaburzenia oddychania.

W badaniu anatomopatologicznym stwierdzano przekrwienie bierne narządów, wylewy krwawe, aspirację wód płodowych, nierównomierne upowietrzenie, zapalenie płuc w jednej trzeciej przypadków, zespół błon szklistych w jednym przypadku.



Zmiany w łożyskach były w połowie przypadków niewielkie.

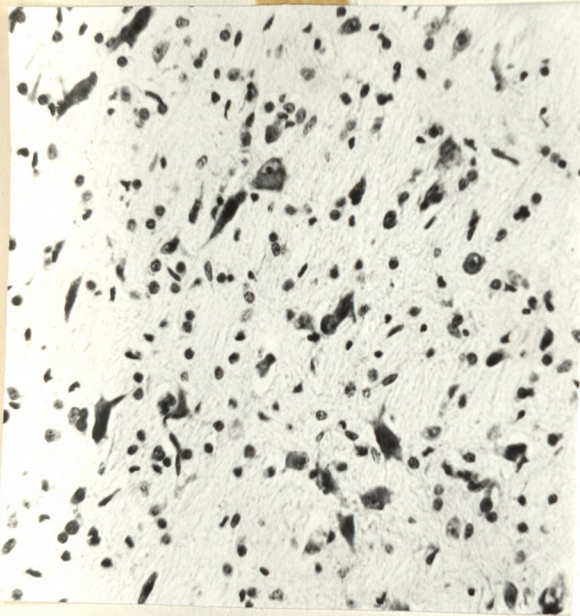
W przypadkach gestozy ciężkiej i średniociężkiej częściej obserwowano zmiany rozproszone ograniczające powierzchnię wymiany łożyska: zmiany włókniste i szkliste, zarastanie naczyń oraz zawały łożyska. W dwóch przypadkach stwierdzono zmiany zapalne płodu. Charakter i topografia uszkodzeń struktur mózgowych były w tej grupie podobne do poprzednich, ale ich nasilenie było różne /Tabela 14/. Duża liczba przypadków w tej grupie i duża rozbieżność nasilenia objawów gestozy w poszczególnych przypadkach pozwala na stwierdzenie zależności między postacią gestozy, a stopniem uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Najbardziej nasilone zmiany obserwowano w przyp. 34, 38 i 45. W przyp. 34 uszkodzenie komórek nerwowych było uogólnione, dotyczyło zarówno pnia jak i kory. W pniu mózgu, w opuszce stwierdzono uszkodzenia komórek nerwowych jąder nerwów czaszkowych, a w większym stopniu tworze siatkowatego i oliw. Większość neuronów było zmienionych, obkurczonych bądź rozpadających się /ryc. 40, 41/. Duża liczba komórek przedstawiała obraz schorzenia ischemicznego neuronów. Pomnożenie naczyń krwionośnych obserwowane w górnej części opuszki wskazywało na długotrwały przebieg niedotlenienia. Uszkodzenie kory potylicznej i ciemieniowej było bardzo duże, z prawie całkowitym zanikiem neuronów /ryc. 42, 43/. W istocie białej dominował drobnojamisty rozpad podłoża z przerostem komórek glejowych.



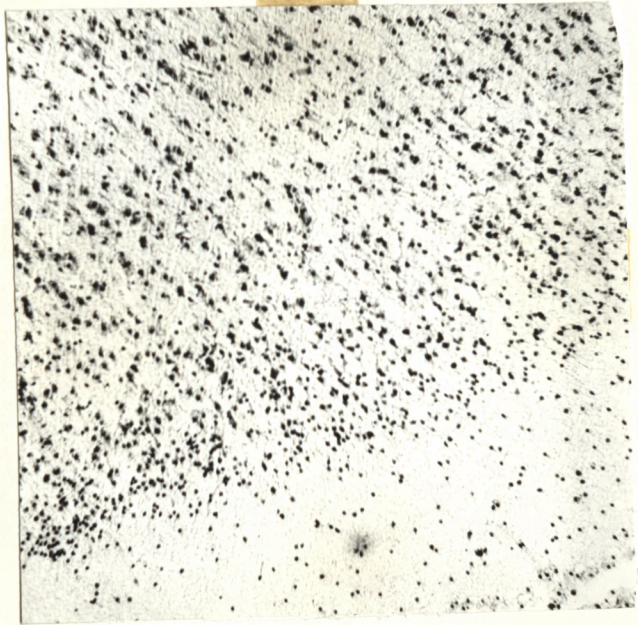
Tabela 14. Grupa V - topografia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

Lp.	Nr przypadku	Uszkodzenie struktur szarych								Móżdżek kora	Uszkodzenie istoty białej półkul	Krwotoki	
		Półkule mózgu					Pień mózgu		Wynacznienie przykomorowe			Krwotok podpajęczynówkowy	
		Kora półkul /neocortex/	Kora hipokampa	Prążkowie	Wzgórze	Twór siatkowaty	Jądra nerwów czaszkowych	Oliwy					
28.	53/69	+++	+++	0	+	-	-	+	-	+/-	-	-	
29.	24/70	+	++	0	0	+	+	++	-	+/-	-	-	
30.	18/71	+	++	+/-	+	+++	++	+++	++	-	-	-	
31.	70/64	++	++	-	+/-	++	++	++	++	-	-	+	
32.	98/73	0	0	0	0	++	++	+++	0	0	0	-	
33.	8/63	+	++	+	++	+++	+	++	+++	-	-	+	
34.	74/73	++	++	+	+	+++	++	++	++	+/-	-	+	
35.	11/71	++	++	-	+	+	++	+++	0	-	-	-	
36.	63/74	++	+++	+	-	++	+/-	+	+	+/-	+	-	
37.	34/71	++	++	-	+	++	+	+++	0	-	-	+	
38.	80/70	++	+++	0	0	+	+	+++	++	+/-	-	+	
39.	62/66	-	+	-	++	++	+	++	-	-	-	-	
40.	27/69	+	+	-	-	+++	+	0	++	+/-	-	+	
41.	11/75	0	++	0	0	+++	++	++	+	+/-	+	-	
42.	34/70	++	++	++	++	++	++	+++	0	-	-	+	
43.	38/67	++	+++	++	++	+++	+	+	-	+	+	-	
44.	60/69	-	-	+/-	+	++	+	+/-	-	-	-	-	
45.	36/70	+++	+++	++	+	0	0	++	0	+/-	+	+	
46.	13/64	-	-	-	-	-	-	+	-	+/-	+	+	
47.	30/69	+	-	-	-	0	0	0	0	-	+	-	
48.	37/68	-	+	0	-	-	-	+	-	+/-	-	-	
49.	61/71	-	-	-	-	++	+	+	-	-	-	-	
50.	62/71	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	

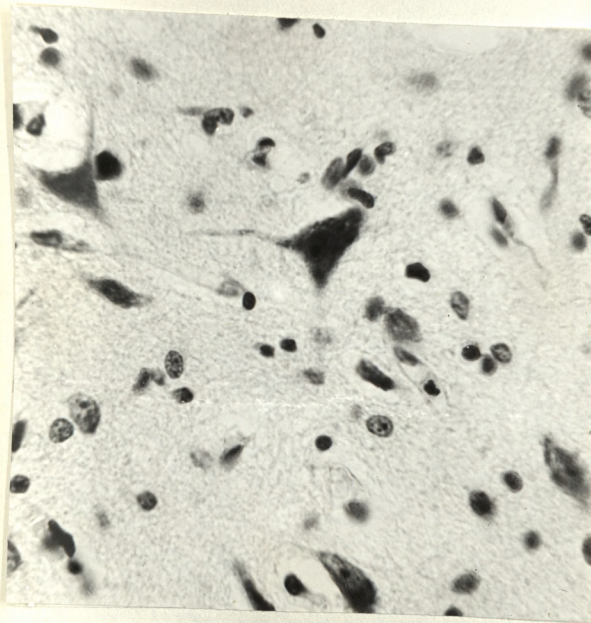




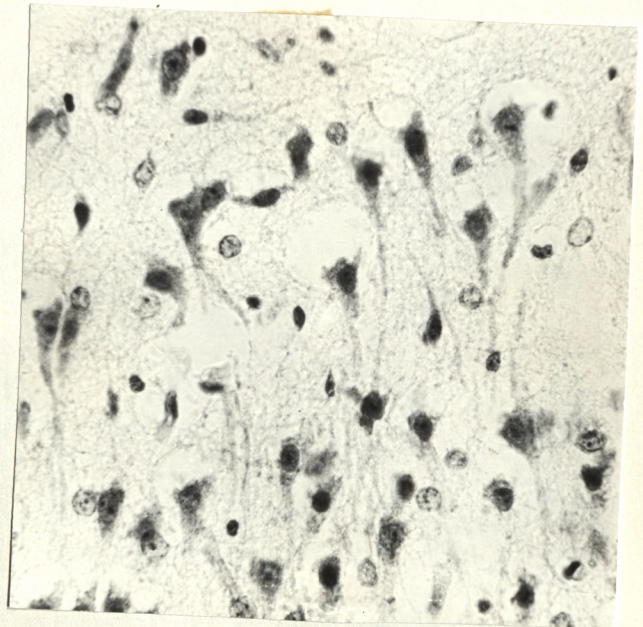
Ryc. 40. Uszkodzenie neuronów  
tworu siatkowego.  
Fiolet krezyłu. Pow. 100 x



Ryc. 41. Uszkodzenie neuronów  
tworu siatkowego.  
Fiolet krezyłu. Pow. 400 x



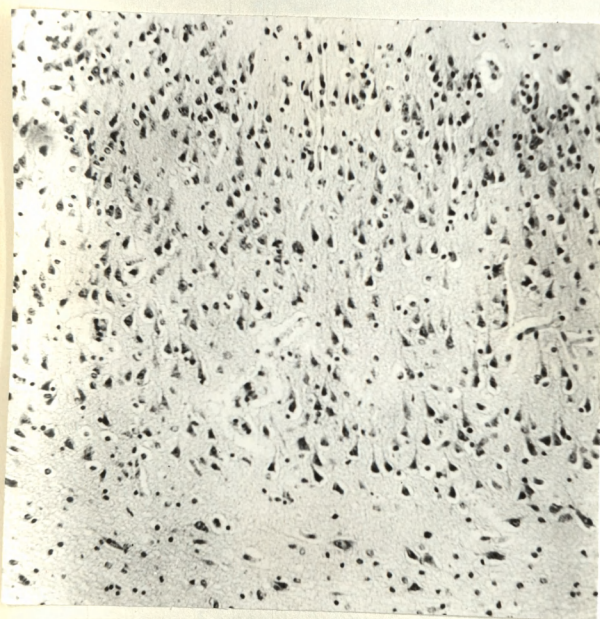
Ryc. 42. Uszkodzenie neuronów  
kory potylicznej.  
Fiolet krezyłu. Pow. 100 x



Ryc. 43. Uszkodzenie komórek  
nerwowych kory.  
Fiolet krezyłu. Pow. 300 x

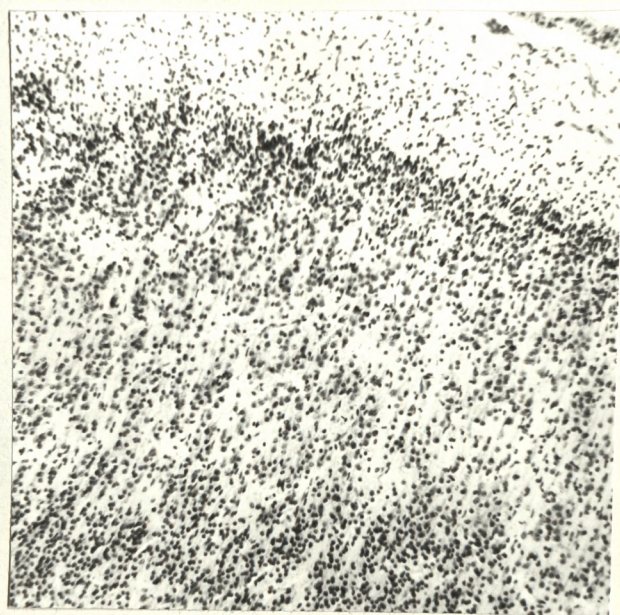


W pozostałych przypadkach charakter i topografia uszkodzeń komórkowych były podobne, ale mniej widoczne. Najwyraźniejsze zmiany stwierdzano w korze entorhinalnej /ryc. 44/ poza tym ograniczały się one do rozsianych uszkodzeń i ubytków neuronów /ryc. 45/. W części przypadków gestozy lekkiej w korze mózgowej uszkodzeń nie obserwowano.



Ryc. 44. Ubytki komórkowe  
w korze entorhinalnej.

Fiolet krezyłu. Pow. 100 x

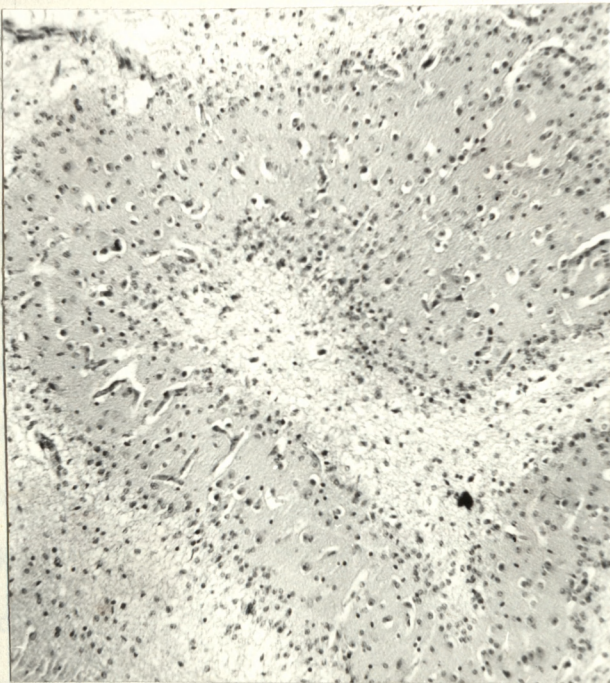


Ryc. 45. Ubytki komórkowe  
w niedojrzałej korze  
płata czołowego.

Fiolet krezyłu. Pow. 100 x



We wszystkich prawie przypadkach stwierdzono uszkodzenie komórek nerwowych pnia. Nierówna barwliwość neuronów, schorzenia ischemiczne, ubytki neuronów widoczne były w oliwach, tworze siatkowatym, jądrach czuciowych i ruchowych pnia. W niektórych przypadkach obserwowano zupełny zanik neuronów oliw, podobnie jak jądra zębatego w mózdku /ryc. 46 /. W przyp. 30, 33, 34, 40, 41, 44/ uszkodzenia neuronów były zlokalizowane głównie w obrębie tworze siatkowatego.



Ryc. 46. Konwoluty jądra zębatego. Całkowity zanik neuronów.

Fiolet krezyłu. Pow. 100 x



## OMOWIENIE

Dla uzyskania odpowiedzi na sformułowane w niniejszej pracy pytania o wpływ gestozy na mózg płodu potrzebna była możliwie duża grupa przypadków przebadanych i ocenianych według tych samych metod i kryteriów. Mimo, iż gestoza występuje stosunkowo często i wpływa na zwiększenie umieralności okołoporodowej zebranie odpowiedniego materiału nie jest łatwe. Uzyskanie wystarczającej do zaplanowanych badań grupy przypadków było możliwe przy wykorzystaniu materiału obejmującego okres od 1963 do 1977 roku. Zaletą tego materiału, pochodzącego z tego samego oddziału położniczego i badanego w tych samych warunkach, jest zapewnienie jednolitości badań klinicznych, anatomicznych i neuropatologicznych. Niedostatkami jest brak niektórych specjalistycznych badań klinicznych, które stopniowo wprowadzane i ulepszone są niejednolite i nie nadają się do porównania. Nie dysponowaliśmy badaniami określającymi przyżyciowo stopień niedotlenienia płodu. Również nie we wszystkich przypadkach przeprowadzone było badanie mikroskopowe łożyska. Zgodnie z przyjętymi założeniami oceniano rozwój mózgu zmarłych noworodków w stosunku do ich rozwoju ogólnego i dojrzałości wybranych narządów. Ta analiza pozwoliła na podzielenie całego materiału na pięć grup. Ich charakterystyka wskazuje, że zaburzenia rozwoju mogą przybierać różne formy.



Jak wspomniałam we wstępie do niniejszej pracy wielokrotnie obserwowano, że gestoza wywiera wpływ na wielkość i ciężar płodu. W badanym materiale do wewnątrzmacicznego opóźnienia ogólnego rozwoju doszło w 30% badanych przypadków. Wewnątrzmaciczne opóźnienie rozwoju rozpoznawaliśmy w tych przypadkach, w których waga lub długość były niższe niż odpowiadałoby to wiekowi rozwojowemu noworodka. Wiek rozwojowy wyznaczany był przez klinicznie oceniany wiek ciążowy oraz dojrzałość narządów wewnętrznych. W części przypadków kliniczny wiek ciążowy, określany głównie na podstawie wywiadu różnił się od wieku ocenianego na podstawie dojrzałości narządów. W tych przypadkach przyjęliśmy za rzeczywisty wiek maksymalny według dojrzałości kilku narządów. Ciężar noworodków porównywaliśmy z krzywymi normalnego przyrostu wagi płodów. Pierwsza z nich ustalona została przez Janczewską na podstawie materiału 25000 noworodków urodzonych w latach 1965-1975 w II Klinice Instytutu Ginekologii i Położnictwa w Warszawie, z którego pochodzi opracowywana grupa zmarłych noworodków. Drugą krzywą wyznaczyła Larroche w oparciu o badania ciężaru zmarłych noworodków, który jest średnio nieco niższy niż noworodków żywych.

Ocena poszczególnych przypadków wskazuje, że do hypotrofii płodu doszło w przypadkach, w których objawy gestozy wystąpiły wcześniej, stopniowo narastały i utrzymywały się przez okres co najmniej 6 tygodni. W łożyskach tych płodów <sup>w 10 na 14 przypadków</sup> powstały rozległe zmiany w obrębie kosmków. Obserwowano zmiany degeneracyjne



syncytiotrofoblastu, włóknienie podścieliska, obrzęk zrębu.

Podobne zmiany opisali w gestozie Nesbitt /1958/, Tenney i Parker /1960/, i Blazar, Zacks /1963/. Prowadzą one do wzrostu "grubości" elemen-

tów bariery łożyskowej, wydłużenia drogi wymiany między matką a płodem, a więc do gorszego odżywienia rozwijającego się płodu.

Altshuler /1975/ badając łożyska noworodków za małych w stosunku do swego wieku ciążowego u 25% wykazał uszkodzenie kosmków.

W części przypadków doszło do martwicy kosmków, czyli zawału łożyska. Weis /1958/ mówi o następującej kolejności zjawisk:

rozległe zmiany naczyniowe występujące w łożyskach w przebiegu gestozy są przyczyną zmniejszonego przepływu krwi przez macicę i łożysko, czego następstwem są zawały. Znamienny wzrost liczby

zawałów łożyska w gestozie został udowodniony przez Fox /1967/, który stwierdził zależność między zawałem łożyska, a wewnątrz-

macicznymi zgonami płodów w tym zespole chorobowym. Zaobserwo-

wał on ponadto powiązanie między występowaniem zawałów, a zmniejszeniem ciężaru urodzeniowego płodu w gestozie. Potwierdził tym

sugestie Little'a /1960/, że zawał łożyska obejmujący ponad 10% powierzchni łączy się ze zmniejszeniem wagi płodu. Wszystkie

przytoczone powyżej badania wskazują, że opóźnienie wewnątrz-  
macicznego rozwoju płodu<sup>najczęściej,</sup> jest następstwem zmniejszonego dowozu

substancji odżywczych na tle niedokrwienia, w wyniku ograniczenia powierzchni wymiany przez zawał, względnie skrzepy pozało-

żyskowe, oraz utrudnienia wymiany między matką a płodem w wyniku rozległych zmian naczyniowych i zwyrodnieniowych kosmków.



Zmiany patologiczne w łożysku ograniczające wymianę substancji odżywczych występują w długotrwałych przypadkach gestozy.

Roszkowski /1964/ wyraził pogląd, że następstwem działania czynnika uszkadzającego podczas ostatnich miesięcy ciąży jest niski ciężar urodzeniowy przy prawidłowej długości noworodka. Do obniżenia zarówno wagi jak i długości noworodka dochodzi prawdopodobnie wówczas, gdy czynnik szkodliwy działa przed szóstym miesiącem ciąży. Fakt, zarówno niskiej wagi urodzeniowej, jak i długości ciała sugeruje więc długi okres trwania gestozy. Nasze obserwacje potwierdzają te przypuszczenia. Do obniżenia zarówno wagi jak i długości noworodka doszło prawie we wszystkich przypadkach grupy I i II. Gestoza była u nich rozpoznana przynajmniej 4 tygodnie przed porodem, część noworodków była wcześniakami, tak, że można uważać, że wpływ czynników szkodliwych zaistniał u nich około 6-7 miesiąca ciąży. Noworodki /przyp. 52/63, 24/63 u których tylko długość ciała były mniejsze, wykazywały nadmierne gromadzenie wody na tle konfliktu serologicznego.

W naszym materiale w 25% przypadków stwierdzono badaniem mikroskopowym opóźnienie dojrzewania mózgu płodu, w tym osiem z nich na tle ogólnej hypotrofii noworodka, i u czterech noworodków eutroficznych. Zjawisko to wymaga przedyskutowania wobec dotychczasowej kontrowersji, co do wpływu patologii ciąży na rozwój mózgu płodu. Nie podlega wątpliwości, że badanie mikroskopowe jest wśród możliwych do przeprowadzenia na materiale sekcyj-



nym najdokładniejszym, jakie można zastosować dla oceny stopnia dojrzałości mózgu. Przeszkodą w jej przeprowadzeniu są nieodwracalne uszkodzenia morfologiczne, występujące w mózgach zmarłych noworodków /Larroche, 1977/. Istotnie, w naszym materiale stwierdziliśmy w większości przypadków różne zespoły uszkodzeń o niejednakowym stopniu nasilenia. W związku z powyższym dla oceny stopnia rozwoju mózgu przyjęliśmy kilka wybranych parametrów. Pozwoliło to w większości przypadków na określenie wieku mózgu. Jeśli uszkodzenie mózgu było tak duże, że nie można było dokładnie ocenić wieku rozwojowego, to przypadku tego nie kwalifikowano do żadnej z grup z opóźnieniem rozwoju. Pozostaje następne pytanie, w jakim stopniu opóźnienie dojrzewania mózgu było w badanych przypadkach związane z ogólnym upośledzeniem rozwoju płodu, a o ile było związane z uszkodzeniami ogniskowymi układu nerwowego.

W przypadkach: 21/72, 12/71, 3/65 lokalizacja, stopień i wiek uszkodzeń tkanek mózgu były tego rodzaju, że nie mogły być uznane za zmiany pierwotne, prowadzące do upośledzenia rozwoju mózgu.

W kilku przypadkach w grupie noworodków hypotroficznych z opóźnieniem rozwoju mózgu stwierdziliśmy rozbieżność między wiekiem określanym na podstawie stopnia mielinizacji, a ocenianym na podstawie innych parametrów. Zjawisko to tłumaczy obecność w części przypadków przewlekłych i na tyle nasilonych zmian w istocie białej, że mogły one zaburzyć wstępny okres mielinizacji. Przyczynę rozbieżności pomiędzy wiekiem określanym na podstawie



stopnia mielinizacji a wiekiem opartym o dojrzałość innych elementów ośrodkowego układu nerwowego może być również większy uszkodzający wpływ niedożywienia na komórki glejowe, stwierdzony doświadczalnie /Robain i Ponsot 1978/. W zespole niedożywienia obserwowano również zmniejszenie zawartości lipidów mózgowych i zmniejszenie aktywności enzymów niezbędnych w syntezie mieliny /Chase i wsp. 1972, Sarma i Rao 1974/.

W sumie ocena całego materiału pozwala na stwierdzenie, że widoczne w badaniu mikroskopowym uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego niewątpliwie wpływają na jego dalszy rozwój w całości, lub w zakresie poszczególnych struktur, ale opóźnienie rozwoju występuje również jako objaw nie będący następstwem ogniskowych uszkodzeń. W ośmiu przypadkach z naszego materiału opóźnienie dojrzewania mózgu mieściło się w zespole uogólnionego opóźnienia rozwoju. Trudny do wyjaśnienia jest patomechanizm wybiórczego opóźnienia rozwoju mózgu u pozostałych czterech noworodków eutroficzych. Gestoza w tych przypadkach wykazywała ostry początek - nagły wzrost ciśnienia krwi, względnie pojawienie się dużego białkomoczu. Można więc przypuszczać, że odegrało rolę nagłe zadziałanie czynnika szkodliwego. Jego charakteru nie można dokładnie określić, ponieważ etiologia gestozy nie jest ostatecznie poznana. Opóźnienie rozwoju byłoby wyrazem złej adaptacji układu nerwowego do nagle zmienionych warunków życia wewnątrzmacicznego. Natomiast niezbyt duże zmiany w łożyskach, które stwierdziliśmy w tych przypadkach uzasadniają brak zespołu ogólnej hypotrofii.



W grupie przypadków powikłanych łącznie gestożą i cukrzycą uwidocznił się wpływ zaburzeń metabolicznych występujących w przebiegu cukrzycy. U noworodków stwierdziliśmy nadmierną wagę i wzrost. Zwiększona ilość glukozy transportowana od matki wpływa na zwiększoną sekrecję insuliny, co z kolei przyspiesza lipogenezę i prowadzi do zwiększonego rozwoju tkanki tłuszczowej podczas życia wewnątrzmacicznego. Cukrzyca predysponuje do rozwoju gestozy, zwłaszcza jej ciężkiej postaci /Pedersen, 1977/. Nawet bez tego powikłania może przyczynić się do opóźnienia dojrzewania mózgu /Laure-Kamionowska i wsp., w druku/. W naszych przypadkach, mimo współistnienia obu zespołów chorobowych nie doszło do zaburzenia rozwoju mózgu. Prawdopodobnie stało się tak dzięki temu, że tylko w trzech przypadkach cukrzyca była jawna, ale średnio-ciężka, w pozostałych - utajona, lekka. Stopień zmian w układzie nerwowym płodu wiąże się bowiem wyraźnie z nasileniem cukrzycy.

Nasze obserwacje odnośnie rozwoju mózgu płodu znajdują potwierdzenie w wynikach badań doświadczalnych. Cytowane już we wstępie badania Winnicka /1974/ sugerują, że przy takich zaburzeniach w organizmie matki, które prowadzą do ogólnego niedożywienia płodu rozwój jego mózgu bywa zaburzony.

W gestozie istnieją warunki prowadzące przez zmiany chorobowe matki i łożyska do różnych stopni niedożywienia płodu. Niedożywienie działa szczególnie uszkadzająco w okresie szybkiego rozwoju mózgu /Dobbing, 1968/. Wpływ niedożywienia na upośledzenie mielinizacji mózgu został udowodniony doświadczalnie metodami



biochemicznymi /Davison i Dobbing, 1966, Wiggins i wsp. 1976/ oraz histologicznymi. Stwierdzone zmniejszenie liczby i grubości osłonek mielinowych /Krigman, 1976, Montgomery i wsp., 1978/ było również dowodem opóźnienia mielinizacji. Zaobserwowano, że niedożywienie opóźnia dojrzewanie komórek glejowych /Robain i Ponsot, 1978/ i nerwowych /Winnick i wsp., 1974/.

Interpretacja wyników badań mózgow dziecięcych, przeprowadzonych w różnych ośrodkach wykazuje zgodność z naszymi rozważaniami. Dastur i wsp., /1977/ sugerują wpływ niedożywienia na uszkodzenie komórek glejowych, które były przyczyną opóźnienia mielinizacji ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego dzieci niedożywionych. Za wyraz tych zmian można uznać zmniejszenie obwodu głowy i wagi mózgu noworodków z wewnątrzmacicznym opóźnieniem rozwoju /Chase i wsp., 1972/.

Opóźnienie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego płodu ma duże znaczenie ze względu na dalszy rozwój dziecka. U wielu dzieci pochodzących z ciąż powikłanych gestozą obserwowano upośledzenie rozwoju psychoruchowego /Joppich i Schulte, 1968/ lub skłonność do padaczki /Degen, 1977/. Czochańska i wsp. /1978/ badając stan neurologiczny niemowląt urodzonych z dystrofią wewnątrzmaciczną stwierdziła, że wykazują one nieprawidłowości neurologiczne w okresie noworodkowym, a u wielu z nich zaobserwowała w późniejszym okresie objawy dysfunkcji mózgowej. Podobnie Lubchenco i wsp. /1963/ stwierdzili obniżenie ilorazu inteligencji i kłopoty w wieku szkolnym u dzieci z niską wagą urodzeniową. Scarr-Salapatek i Williams /1973/ zwrócili uwagę na opóźnienie rozwoju noworodków dystroficznych,



zwłaszcza w okresie niemowlęcym. Davies<sup>1</sup> i Tizard<sup>2</sup>/1975/ wykazali zależność między niską wagą urodzeniową a występowaniem objawów mózgowego porażenia dziecięcego. Przyczyną wyżej wymienionych zmian mogą być zarówno uszkodzenia struktur ośrodkowego układu nerwowego jak i młodszy wiek mózgu w momencie porodu.

Obserwacje nieprawidłowości neurologicznych i psychicznych w dalszym rozwoju dzieci pochodzących z ciąż powikłanych gestożą sugerują, że podobne zmiany, jak w naszej grupie noworodków, które stwierdziliśmy w oparciu o materiał sekcyjny, mogą się zaznaczać w grupie dzieci, które przeżyły.

Podsumowując wynik naszych obserwacji przeanalizowanych w świetle danych z cytowanych prac możemy powiedzieć, że mózg, którego rozwój w procesach dystrofii uważany był za prawidłowy wykazuje jednak często różnego stopnia opóźnienie w dojrzewaniu. Do tej pory zależność między dystrofią a uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego oceniana była na podstawie wagi mózgu. Użycie ciężaru mózgu jako wskaźnika stopnia jego rozwoju jest słuszne w przypadkach, gdy czynnik szkodliwy ciężko upośledza rozwój, bądź wywołuje uszkodzenie dużych obszarów ośrodkowego układu nerwowego. Waga mózgu jest miernikiem niedostatecznym przy opóźnieniu dojrzewania mniejszego stopnia. Jest to jednak opóźnienie znaczące, gdyż jak wykazały nasze badania, wynosi 4 - 8 tygodni.

W świetle powyższych wyników krytycznie trzeba się również odnieść do sądu, że rozwój mózgu wyznacza wiek noworodka. Przy ocenie pośmiertnej wieku noworodka trzeba posługiwać się analizą

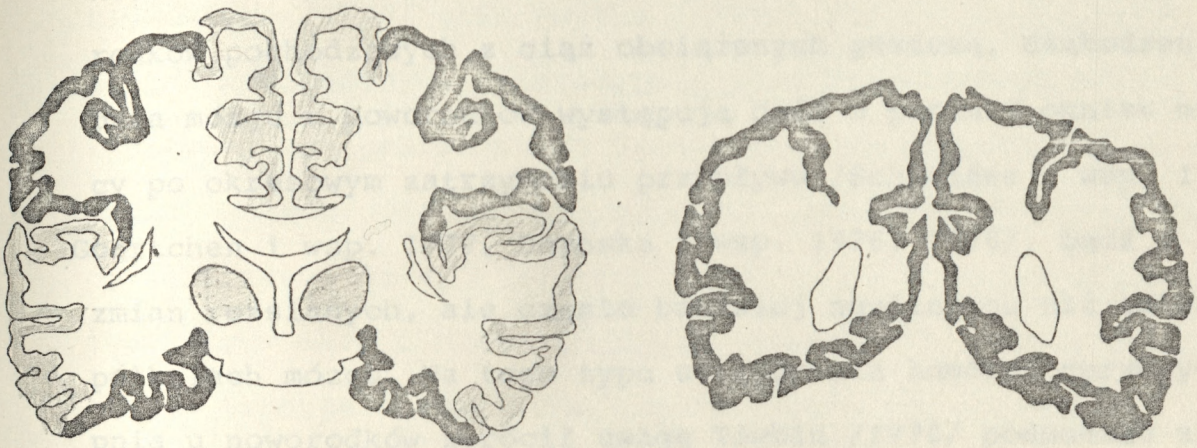


całego kompleksu wskaźników - zarówno ciężaru i długości noworodka, jak i dojrzałości jego narządów wewnętrznych. Dopiero ocena tych wszystkich wartości u noworodka daje nam dane co do stopnia jego wewnątrzmacicznego rozwoju.

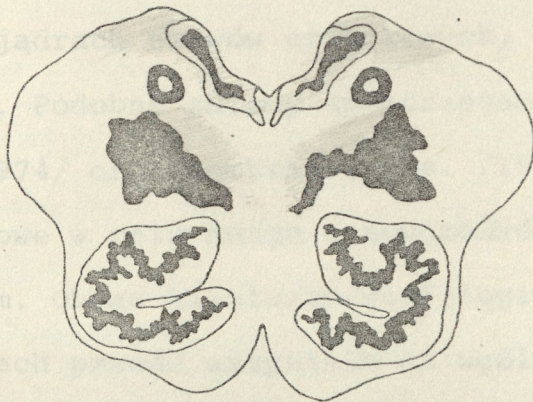
Uszkodzenia mózgu, które zaobserwowano w przebiegu gestozy przedstawiają obraz taki, jak stwierdza się w niedotlenieniu. Gestoza stanowi wyraźne obciążenie noworodków prawie donoszonych, powyżej 36 tygodnia ciąży. Wynik badań Nyki /1972/ sugerują, że wcześniej dojrzewające struktury /kora amonalna, pień/ są ciężiej uszkodzone w przypadkach niedotlenienia działającego w ostatnich tygodniach ciąży. Nasze badania, obejmujące większą grupę przypadków, pozwoliły na potwierdzenie tej sugestii. Ryc. 47 przedstawia topografię zmian niedotlenieniowych obserwowanych w ośrodkowym układzie nerwowym noworodków pochodzących z ciąż powikłanych gestozą. Obserwowano uszkodzenia korowe, zlokalizowane głównie w obrębie kory potyliczno-ciemieniowej /warstwy III, V/, hipokampalnej i kory mózdzku, oraz uszkodzenia pnia. W części przypadków wystąpiły uszkodzenia istoty białej. Stopień uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego wykazuje związek z nasileniem gestozy. Wyraźnie widoczne jest to w obrębie grupy V, w której uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego nie nakładają się na zaburzenie jego dojrzewania. Rozległe uszkodzenia występują w gestozach ciężkich /rzucawka, gestozy EPH/, chociaż krótkotrwałych. W gestozach o przebiegu lekkim zmiany ograniczone są do najbardziej wrażliwych struktur.



### Uszkodzenia korowe



### Uszkodzenia pnia mózgu



Ryc. 47. Topografia zmian niedotlenieniowych



Na szczególną uwagę zasługują uszkodzenia pnia mózgu, które stwierdzono w większości przypadków zbadanej grupy noworodków pochodzących z ciąży obciążonych gestozą. Uszkodzenia pnia mózgu u noworodków występują bądź w postaci ognisk martwicy po okresowym zatrzymaniu przepływu /Schneider i wsp. 1975, Goertchen i wsp. 1977, Dąmbaska i wsp. 1976, 1978/, bądź w formie zmian rozsianych, ale często bardziej nasilonych niż zmiany w pólkulach mózgu. Na tego typu uszkodzenia komórek nerwowych pnia u noworodków zwrócił uwagę Towbin /1970/ podnosząc znaczenie urazu i krwotoku jako czynnika przyczyniającego się do uszkodzeń pniowych. Brierley /1962, 1966/ obserwowali uszkodzenia pnia u niemowląt i dzieci związane z niedokrwieniem mózgu, niedociśnieniem. Występowały one w formie uszkodzeń rozsianych w jądrach nerwów czaszkowych, czuciowych i ruchowych, oliwach. Podobne zmiany spostrzegane były przez Griffiths i Laurence /1974/ oraz Dąmbaską i wsp. /1977/, którzy opisali zmiany komórkowe w pniu mózgu u noworodków zmarłych w okresie okołoporodowym. Obraz kliniczno-morfologiczny wskazywał w tych przypadkach przede wszystkim na ogólne przewlekłe zaburzenia w utlenowaniu w ostatnich tygodniach ciąży, jako na czynnik oddziaływujący na płody.

W naszym materiale uszkodzenia komórkowe pnia obserwowano zwłaszcza w gestozach długotrwałych. W kilku przypadkach doszło do rozplemu sieci naczyniowej w obrębie pnia, co można traktować jako wyraz adaptacji do warunków przewlekłego nie-



dostatku tlenowego. Potwierdzałyby to obserwacje Branda i Bignamiego /1969/ oraz Smitha /1974/, którzy proliferację naczyń krwionośnych w ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzili w przypadkach przewlekłego niedotlenienia, spowodowanego chorobami układu oddechowego noworodka. Rozległa glejoza, również opisana przez Brand i Bignami /1969/ w przypadkach długotrwałego przewlekłego niedotlenienia, obserwowana była także w naszym materiale. Nasilona glejoza włóknista wystąpiła w przypadkach, w których gestoza trwała powyżej 4 tygodni. Glejozę obserwowano w opuszce, moście i śródmózgowiu - pod dnem komory IV, w obrębie wnęki i wokół oliw dolnych, dróg rdzeniowo-mózdkowych, wstęgi bocznej, wnęki jądra zębatego. Wprawdzie Solcher /1973/ uważa glejozę w obrębie szwu środkowego oraz wokół komory IV i wodociągu za fizjologiczną w okresie okołoporodowym, jednak występowanie tego objawu w różnych strukturach pnia i w znacznym nasileniu pozwalają wiązać go z przewlekłością uszkodzenia.

Stopień i topografia uszkodzeń pnia w przebadanych przypadkach był różny. Przeprowadzono próbę korelacji tych zmian z klinicznym stanem noworodka. Stan kliniczny noworodków po porodzie oceniano według skali Apgar /1966/. Crawford i wsp. /1973/ badali, w jakim stopniu skala Apgar odzwierciedla stan przewlekłego niedotlenienia. Udowodnili oni, że wszystkie składowe skali, z wyjątkiem koloru skóry noworodka, korelują



z pH krwi pępowinowej, z ciśnieniem parcjalnym  $CO_2$ , a najbardziej adekwatne do stopnia niedotlenienia są: napięcie mięśni i rytm serca.

Pod względem objawów klinicznych noworodki u których stwierdzono neuropatologicznie uszkodzenia pnia można podzielić na dwie grupy:

- 1/ grupa pierwsza obejmuje przypadki, w których zespół objawów był następujący: nagła śmierć podczas porodu lub niedługo po porodzie, niski Apgar, ciężki stan,
- 2/ w grupie drugiej czas przeżycia wynosił więcej niż 24 godziny. Noworodki rodziły się w stanie dobrym /Apgar 8-10/, po około 24 godzinach występował atak sinicy, napad drgawek, zaburzenia oddychania i zgon.

Podobny obraz obserwowali Fanconii i Wallgren /1963/ u dzieci z ciężą powikłanych gestożą lub anemią matki.

W obrazie neuropatologicznym u noworodków z grupy I stwierdzono bardzo nasilone zmiany we wszystkich strukturach opuszki, dotyczyły one zarówno jąder nerwów czaszkowych /III, V - jego składowej ruchowej i czuciowej, jąder nerwów przedsionkowych, klinowatego i smukłego/, oliw, jak i tworów siatkowatego.

W grupie II zmiany dotyczyły głównie tworów siatkowatego. Zlokalizowane były w neuronach jądra wielkokomórkowego, neuronach wokół pęczka samotnego i w mniejszym stopniu w okolicy jądra dwuznacznego.



Podobne uszkodzenia pnia opisane były przez Leech i Alvord /1977/ u noworodków w przebiegu ostrego epizodu niedotlenienia, oraz przez Norman /1972/. Norman zwraca uwagę na znaczną wrażliwość struktur pnia w okresie ich dojrzewania. Neurony tworzącego siatkowatego są wrażliwe na niedokrwienie i niedotlenienie w wieku dojrzałym, tym bardziej więc ulegają uszkodzeniu w okresie dojrzewania ich struktury i funkcji. Na wrażliwość tworzącego siatkowatego pnia wcześniaka i noworodka na niedotlenienie i niektóre substancje toksyczne wskazują prace Shumana i wsp. /1975/ oparte na materiale ludzkim i doświadczalnym.

W obrębie uszkodzonych struktur tworzącego siatkowatego można zlokalizować neurony oddechowe. Grupa neuronów oddechowych bocznych mieści się wokół jądra dwuznacznego /Merril 1970/; grupa neuronów grzbietowych oddechowych w pęczku samotnym i przylegającym tworzącego siatkowatego /Von Euler i wsp. 1973/, jądrze parabrachialis medialis - ośrodek pneumatyczny /Bertrand 1971/, Karczewski /1974/, Loewy i Burton /1978/. Zmiany w obrębie regulacyjnych ośrodków pniowych mogły być jedną z przyczyn zaburzeń oddychania i rozwijających się w konsekwencji powikłań płucnych.

Objawy narastały stopniowo, pojawiła się bradykardia, sinica, doszło do objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej. Można przypuszczać, że w przypadkach tych ostry epizod niedotlenienia, jakim jest nawet fizjologiczny poród nałożony na przewlekłe niedotlenienie w następstwie patologii ciąży, która doprowadziła



do uszkodzeń komórek nerwowych tworzącego siatkowatego, dał nagłe pogorszenie stanu noworodka.

Zaobserwowane korelacje morfologiczno-kliniczne wskazują, że uszkodzenia pnia mózgu odgrywają rolę w mniej sprawnym przystosowaniu się noworodków do nowych warunków życia.

materiał noworodków zmarłych, pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- 1/ gestozą upośledza rozwój płodu i w 10% przypadków prowadzi do opóźnienia rozwoju odrębowego układu nerwowego,
- 2/ opóźnienie rozwoju mózgu, podobnie jak zahamowanie ogólnego rozwoju płodu związane jest z czasem trwania gestozy i stopniem uszkodzenia łożyska,
- 3/ w przebiegu gestozy dochodzi do uszkodzeń struktur odrębowego układu nerwowego, których stopień jest związany z nasileniem gestozy,
- 4/ uszkodzenia pnia mózgu występują w starszej grupie przypadków gestozy. Ich towarzyszą i nasilają zmiany odbicie w stanie klinicznym i okazały się przyczyną śmierci.



WNIOSKI

Przedstawione wyniki badań, opracowane w oparciu o materiał noworodków zmarłych, pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- 1/ gestoza upośledza rozwój ogólny płodu i w 25% przypadków prowadzi do opóźnienia rozwoju ośrodkowego układu nerwowego,
- 2/ opóźnienie rozwoju mózgu, podobnie jak zaburzenie ogólnego rozwoju płodu związane jest z czasem trwania gestozy i stopniem uszkodzenia łożyska,
- 3/ w przebiegu gestozy dochodzi do uszkodzeń struktur ośrodkowego układu nerwowego, których stopień jest związany z nasileniem gestozy,
- 4/ uszkodzenia pnia mózgu występują w większości przypadków gestozy. Ich topografia i nasilenie znajduje odbicie w stanie klinicznym i okresie przeżycia noworodka.



PISMIENNICHTWO

- Brash A.: The effect of asphyxia of the fetus and newborn child. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971, 113, 107-110.
- Brierley J. B.: Anoxia-neurotoxicity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1971, 113, 111-114.
- Adamsons K., Myers R. E.: Perinatal asphyxia causes, detection and neurologic sequelae. *Pediatric Clinics of North America*, 1973, 20, 465-480.
- Altshuler G., Russel P., Ermocilla R.: The placental pathology of small for gestational age infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121, 351-359.
- Apgar V.: The newborn scoring system. *Pediatr. Clinics of North America*, 1966, 13, 645-650.
- Beadury P. H.: Birth weights of infants of toxæmic mothers. *J. Pediatr.* 1960, 56, 505-508.
- Bertrand F., Hugelin O.: Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotaxic mechanisms. *J. Neurophysiol.* 1971, 34, 189-207.
- Baird D., Billewicz W. Z., Thomson A. M.: Birth weights and placental weights in preeclampsia. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.* 1957, 64, 370-375.
- Brand M., Bignami A.: The effects of chronic hypoxia on the neonatal and infantile brain. *Brain* 1969, 92, 233-254.
- Brandt W.: *Lehrbuch der Embryologie*. Verlag von Karger, Basel 1949.
- Brann A. W., Myers R. E.: Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero partial asphyxia. *Neurology* 1975, 25, 327-338.
- Brann A. W., Myers R. E.: The effects of the individual components of asphyxia on the neonatal monkey. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973, 45, 148-150.



Brash A.: The effect of toxæmia of pregnancy upon the fetus and newborn child. Arch. Dis. Child. 1949, 24, 107-110.

Brierley J. B.: Anoxia-neuropathological analysis of 18 cases. Proc. Int. Congr. Neuropathol. 1962, 3, 120-126.

Brierley J. B.: The influence of brain swelling, age and hypotension upon the pattern of cerebral damage in hypoxia. W: Proceedings of the Vth Int. Congress of Neuropathology. Luthy F., Bischoff A. Amsterdam Exc. Medical Foundation, 1966.

Brown E., Lyon R., Anderson N. A.: Causes of prematurity. Influence of toxemia on the incidence of praematurity. Amer. J. Dis. Child. 1946, 71, 378-382.

Cecavello P. L., Margch Z., Perini G.: Validity and ultrasound measurement of fetal head to abdomen circumference ratio in the assesment of intrauterine growth. International Symposium in recent advances in ultrasound diagnosis. Dubrownik 1977.

Chase P., Welch N., Dabiere C., Vasan N., Butterfield J.: Alterations in human brain biochemistry following intra-uterine growth retardation. Pediatrics 1972, 50, 403-411.

Chowdhury N. N. R.: Haematological study of effects of toxæmia of pregnancy on the newborn babies. J. Obstet. Gynaecol. 1961, 155.

Cornblath M., Odell G. B., Levin E. Y.: Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxæmia of pregnancy. J. Pediatr. 1959, 55, 545-552.

Crawford J. S., Davies P., Pearson J.: Significance of the individual components of Apgar score. Brit. J. Anaesth. 1973, 45, 148-150.



Curzen P., Jones E., Gaugas J. H.: Maternal-fetal mixed lymphocyte reactivity in pre-eclampsia. Br. J. exp. Path. 1977, 58, 500-503.

Czochańska J., Szotowa W., Traczyńska H.: Stan neurologiczny niemowląt urodzonych z dystrofią wewnątrzmaciczną w zależności od niektórych czynników biologicznych. Dzień Neurologii Dziecięcej /Abstracts/ IX, 1978.

Dastur D., Dewan A., Manghani D., Udani P.: Quantitative histology of nerve in protein-calorie malnutrition and wellnourished children. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1977, 3, 405-422.

Davies P. A., Tizard J. P.: Very low birthweight and subsequent neurological defect /with special reference to spastic diplegia/. Developmental medicine and child neurology 1975, 17, 3-17.

Davison A. N., Dobbing J.: Myelination as a vulnerable period in brain development. Brit. med. Bull. 1966, 22, 40-44.

Dawes G. S.: The placenta and fetal growth. W: Daves: Fetal and neonatal physiology, Chicago 1968.

Dąbska M., Dydyk L., Szreter J., Myers R. E.: Topography of lesions in newborn and infant brains following cardiac arrest and resuscitation - damage to brain stem and hemispheres. Biol. Neonat. 1976, 29, 194-206.

Dąbska M., Dydyk L., Liebhart M., Roszkowski I., Szamborski J. Zmiany w mózgach noworodków w następstwie uszkodzenia zespołu płód-łożysko. Neuropat. Pol., 1977, 1, 119-128.



- Dąbbska M., Dydyk L., Walkiewicz W.: Topography of brain lesions in infants after total or partial circulatory arrest and asphyxia. W: Pathophysiological, biochemical and morphological aspects of cerebral ischemia and arterial hypertension. Wyd. M.Mossakowski, I.Zelman, H.Kroh, Warszawa 1978.
- Degen R.: Epilepsy in children. An etiological study based on their obstetrical records. J. Neurol. 1978, 217, 145-158.
- Dobbing J.: Vulnerable periods in developing brain. W: A.N.Davison, J.Dobbing, Applied Neurochemistry. Davis, Philadelphia 1968.
- Dorovini-Zis K., Dolman C.: Gestational development of brain. Arch. Pathol. Lab. Med. 1977, 101, 192-195.
- Drillien C. M.: Causes of handicap in the low weight infant. W: J.P.Jonxis, H.Visser. Aspects of praematurity and dysmaturity. Stenfert Kroese-Leiden 1968.
- Drillien C. M.: Intellectual sequelae of "fetal malnutrition". W: H.A.Waisman, G.R.Kerr, Fetal Growth and Development, Mc Graw-Hill, New York 1970.
- von Euler C., Hayward J., Martilla J., Wyman R. J.: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of the cat: vagal input, spinal connections and morphological identification. Brain Res. 1973, 61, 1-22.
- Ewerbeck M.: Die Spatasphyxie und ihre Behandlung. W: Die prophylaxe fruhkindlichen Hirnschaden. R.Elert, G.T.Thieme, Verlag, Stuttgart 1966.



Fanconi G., Wallgren A.: Lehrbuch der Padiatrie. A.Schwabe.  
Co. Verlag, Basel, Stuttgart 1963.

Feeney J. G., Tovey L. A. D., Scott J. S.: Influence of  
previous blood-transfusion an incidence of preeclampsia.  
The Lancet 1977, 23, 874-875

Fitzhardinge P. M., Steven E. M.: The small-for-date infant.  
I. Later growth patterns. Pediatrics 1972, 49, 671.

Fitzhardinge P. M., Steven E. M.: The small-for-date infant.  
II. Neurological and intelectual sequelae. Pediatrics 1972,  
50, 50.

Fox H.: The significance of placental infarction in perinatal  
morbidity and mortality. Biol. Neonat. 1967, 11, 87-105.

Friede L. R.: Dating the development of human cerebellum.  
Acta neuropath. 1973, 23, 48-58.

Gille J., Williams J. H., Hoffman C. P.: The fetomaternal  
lymphocyte interaction in preeclampsia and in uncomplicated  
pregnancy. USA Eur. J. Obstet. Gynaec. 1977, 7, 227-238.

Goertchen R., Wiedersberg H., Goertchen E., Senitz D.: Zur  
Entwicklung gegenwartiger Problematik perinataler ZNS-  
Schaden aus der sicht der Neuropathologie. Psychiatrie,  
Neurologie und medizinische Psychologie 1977, 11, 641-652.

Griffiths A. D., Laurence K. M.: The effect of hypoxia and  
hypoglycemia on the brain of the newborn human infant.  
Develop. Med. Child Neurol. 1974, 16, 320-328.

Gruenwald P., Minh H. N.: Evaluation of body and organ  
weights in perinatal pathology. I. Normal standards derived  
from autopsies. Am. J. Clin. Path. 1960, 34, 247-253.



- Gruenwald P.: Chronic fetal distress and placental insufficiency. Biol. Neonat. 1963, 5, 215-263.
- Gruenwald P.: Chronic fetal distress. Clin. Pediatr. 1964, 3, 141-145.
- Gruenwald P.: Growth pattern of the normal and the deprived fetus. W: Aspects of praematurity and dysmaturity. J. Jonxis, H. Visser, J. Troelstra. Leiden 1968, 37-46.
- Hagberg G., Hagberg B., Olow I.: The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-1970. III. The importance of foetal deprivation of supply. Acta Paediatr. Scand. 1976, 65, 403-409.
- Hambleton G., Wigglesworth J.S.: Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. Archives of Disease in Childhood 1976, 51, 651-659.
- Horrobin D. F.: The possible role of prolactin in preeclampsia. Med. Hypothes. 1975, 1, 159-164.
- James S.: The pediatric clinics of North America. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London 1966, vol. 13, Nr 3.
- Janczewska E.: Czynniki determinujące ciężar płodu. W druku.
- Joppich G., Schulte F. J.: Neurologie des Neugeborenen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1968.
- Jarvinen P. A., Pankama P., Kinnunen O.: The full-term underdeveloped liveborn infant. Etud. Neonat. 1957, 6, 3-10.
- Kahle W.: Die Entwicklung der menschlichen Grosshirnhemisphäre. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969.



- Karczewski W. A.: Organization of the brain stem respiratory complex. W: Respiratory Physiology, Ser.I, Vol. II, A.C.Guyton, J.G.Widdicombe, Londyn, Butterworths 1974 197-219.
- Komender J.: Some laboratory tests in newborns delivered by mothers with intoxicatio gravidarum. P.T.L. 1962, 17, 1672-1675.
- Krigman M. R., Hogan E. L.: Undernutrition in the developing rat: effect upon myelination. Brain Res. /Amst./ 1976, 107/2, 239-255.
- Kyank M.: Der Harnstoffgehalt der Plazenta normaler Schwangerer und bei Toxikasen. Zbl. Gynak. 1956, 78, 526-530.
- Kyank M., Eggert J.: Determination of the values in the umbilical cord blood of newborn infants delivered by women with toxaemia of late pregnancy. Biol. Neonat. 1963, 5, 50-58.
- Larroche J. C.: Quelques aspects anatomiques du developpement cerebral. Biol. Neonate 1962, 4, 126-153.
- Larroche J. C., Maunoury M. T.: Analyse statistique de la croissance ponderale du foetus et des visceres pendant la vie intrauterine. Arch. Franc. Ped. 1973, 30, 927-949.
- Larroche J. C.: Developmental pathology of neonate. Excerpta Medica 1977.
- Laure-Kamionowska M., Dąbska M., Janczewska E.: Wpływ cukrzycy na mózg płodu. W druku.
- Leech R. W., Alvord E. C.: Anoxic-ischemic encephalopathy in the human neonatal period. The significance of brain stem involvement. Arch. Neurol. 1977, 34, 109-113.



- Little W. A.: Placental infarction. *Obstet. and Gynec.* 1960, 15, 109.
- Loewy A. D., Burton H.: Nuclei of the solitary tract: Efferent Projections to the Lower Brain Stem and Spinal Cord of the Cat. *J. Comp. Neurol.* 1978, 181, 421-450.
- Lubchenco L. O., Horner F. A., Reed L., Hix I., Metcalf D., Cohig R., Elliott H., Bourg M.: Sequelae of premature birth. *Am. J. Dis. Child* 1963, 106, 101-108.
- Lubchenco L. O., Hansman C., Backstrom L.: Factors influencing fetal growth. W: Aspects of praematurity and dysmaturity. HE. Stenfert Kroese-Leiden, 1968.
- Merril E. G.: The lateral respiratory neurones of the medulla; their associations with nucleus ambiguus, nucleus retrambigialis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.* 1970, 24, 11-28.
- Michałkiewicz W., Brębowicz H., Pisarski T.: *Histoklinika płodu*. PZWL Warszawa 1973.
- Michałkiewicz W.: *Podręcznik położnictwa*. PZWL Warszawa 1977.
- Minkowski A., Larroche J. C., Vignaud J.: The development of the central nervous system in early life. W: Falkner. *Human development*. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1966.
- Minkowski A., Saint-Anne Dargassies S., Dreyfus-Brisac C., Larroche J. C., Vignaud J., Amiel C.: The assesment of foetal age by the examination of the CNS. W: Aspects of praematurity and dysmaturity. *Nutricia Symp. J.Jonxis, H.Visser, J.Troelstra, Leiden* 1968.
- Nyka W.: Cerebral lesions of newborn due to perinatal hypoxia. II. Mother's disease. *Perinat.* 1976, 180, 295-299.



- Myers R., Hill D. E., Holt A. E., Scott R., Mollits E.,  
Cheek B.: Fetal growth retardation produced by experimental  
placenta insufficiency in the Rhesus Monkey. I. Body weight.  
Organ size. Biol. Neonat. 1971, 18, 379-394.
- Myers R. E.: Two patterns of perinatal brain damage and their  
conditions of occurrence. Am. J. Obstet. Gynecol. 1972,  
112, 246-276.
- Montgomery A., Swenarchuk L.: Further observations on myelinated  
axon numbers in normal and dystrophic mice. J. Neurol. Sci.  
1978, 38, 77-82.
- Nadji P., Sommers S. C.: Lesions of toxemia in first trimester  
pregnancies. Am. J. Clin. Pathol. 1973, 59, 344-348.
- Naeye R. L.: Malnutrition probable cause of fetal growth  
retardation. Arch. Pathol. 1965, 79, 284-291.
- Naeye R. L.: Abnormalities in infants of mothers with toxemia  
of pregnancy. J. Obstet. Gynecol. 1966, 95, 276-283.
- Naeye R. L., Kelly J. A.: Judgement of fetal age /The patho-  
logic evaluation/. Ped. Clin. N. Am. 1966, 13, 849-862.
- Nesbitt R. E. L.: Pathology of the placenta in toxemia.  
Clin. Obstet. Gynecol. 1958, 1, 349-360.
- Norman M. G.: Antenatal neuronal loss and gliosis of the  
reticular formation, thalamus and hypothalamus. Neurology  
1972, 22, 910-916.
- Nyka W.: Uszkodzenia układu nerwowego noworodków na skutek  
niedotlenienia. Praca doktorska. Warszawa 1972.
- Nyka W.: Cerebral lesions of mature newborn due to perinatal  
hypoxia. II. Mother's disease. Z. Geburtsh. Perinat. 1976.  
180, 295-299.



- Pedersen J.: Pregnancy complication in diabetics-toxaemia.  
W: The pregnant diabetic and her newborn. Munksgaard-Kopenhagen 1977.
- Peltonen T., Hirvonen L.: Adaptacja okołoporodowa noworodka.  
Ped. Pol., 1970, 45, 1301-1306.
- Potter E. L.: Pathology of the fetus and the newborn.  
The Year Book Publishers Inc. Chicago 1957.
- Privat A., Drian M., Gruner J.: Retardation in the outgrowth of dysmature rat cerebellum cultivated in vitro. Biol. Neonate 1972, 20, 414-424.
- Robain O., Ponsot G.: Effects of undernutrition on glial maturation. Brain Res. 1978, 149, 379-397.
- Rorke L. B., Riggs H. E.: Myelination of the brain in the newborn. J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1972.
- Roszkowski I., Janczewska E., Troszyński M.: Relative weight deficiency in the newborn. Biol. Neonate 1964, 6, 285-291.
- Rottger H.: Die perinatale Sterblichkeit der Neugeborenen bei Spätgestosen. Geburtsh. und Frauenheilk. 1957, 17, 783-788.
- Sarma M. K. J., Rao K. S.: Biochemical composition of different regions in brains of small-for-date infants. J. Neurochem. 1974, 22, 671-684.
- Scarr-Salapatek S., Williams M. L.: The effects of early stimulation on low-birth weight infants. Child Dev. 1973, 44, 94-98.
- Schneider H., Dicht R., Schachinger H.: The neuropathology of respiratory disorders of the premature and mature neonate. Neuropat. Pol., 1975, 13, 3-4.
- Schilling J.: Próba ustalenia kryteriów morfologicznych wieku łożyska. Ginekol. Pol. 1969, 40, 1011-1018.



- Scott J. S., Jenkins D. M., Need J. A.: Immunology of pre-eclampsia. *Lancet* 1978, 1, 704-706.
- Shuman R. M., Leech R. W., Aword E. C.: Neurotoxicity of topically applied hexachlorophene in the young rat. *Arch. Neuroch.* 1975, 32, 315-319.
- Shuman R. M., Leech R. W., Alvord E. C.: Neurotoxicity of hexachlorophene in humans. II. A clinicopathological study of 46 premature infants. *Arch. Neurol.* 1975, 32, 320-325.
- Smith J. F., Reynolds E. O. R., Taghizadeh A.: Brain maturation and damage in infants dying from chronic pulmonary insufficiency in the postneonatal period. *Arch. Dis. Childhood* 1974, 49, 359-366.
- Solcher H.: Send fassergliosen im Hirnstamm bei Kindern live physiologische Erscheinung? *Acta Neuropathol.* 1973, 26, 81-84.
- Tenny B., Parker F.: The placenta in toxemia of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1960, 39, 1000.
- Towbin A.: Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant. *Amer. J. Dis. Child* 1970, 119, 529-542
- Turnbull E. P. N., Walker J.: Haemoglobin and red cells in the human fetus. *Arch. Dis. Childhood* 1955, 30, 102-110.
- Usher R. H.: Clinical and therapeutic aspects of fetal malnutrition. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1970, 17, 169-183.
- Volpe J. J.: Normal and abnormal human brain development. *Clin. Perinatol.* 1977, 7, 3-30.
- Weis E. B.: Placental insufficiency. *Am. J. Obstet. a. Gyn.* 1958, 76, 340-346.



- Widdowson E. M.: Effects of praematurity and dysmaturity in animals. W: Aspects of praematurity and dysmaturity. J.Jonxis, H.Visser, J.Troelstra, Leiden 1968, 127-139.
- Wiggins R. C., Miller S. L., Benjamin J. A., Krignam M. R., Morell P.: Myelin synthesis during postnatal nutrition deprivation and subsequences rehabilitation. Brain Res. 1976, 107, 257-273.
- Wigglesworth J. S.: Experimental growth retardation in the foetal rat. J. Pathol. /Bacteriol./ 1964, 88, 1-13.
- Winnick M., Brasel J., Rosso P.: The effects of hormones and nutrition on fetal growth. W: Early diabetes in early life. Proc. of the IIIrd Int. Symp. R.Camerini, H.Cole. Acad. Press Inc. Nowy Jork 1974.
- World Health Organisation. Public health aspects of low birth weight. WHO techn. Rep. Ser. 217, 1961.
- World Health Organisation. WHO: Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Acta Obst. Gynecol. Scand. 1977, 56, 247-253.
- Yakovlev P., Lecours A. R.: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. W: Regional Development of the Brain in Early Life. Minkowski, 1967, 3-70.
- Zacks S. I., Blazar A. S.: Chorionic villi, in normal pregnancy preeclamptic toksemia, erythroblastosis and diabetes mellitus. A light and electron microscopy study. Obstet. Gynec. 1963, 22, 149.



Serdecznie dziękuję

Panu Prof. I. Roszkowskiemu za umożliwienie skorzystania z przypadków noworodków zmarłych w II Klinice Ginekologii i Położnictwa w W-wie, Pani Dr E. Janczewskiej i Panu Doc. J. Kretowiczowi za konsultację analizy danych klinicznych, Panu Doc. J. Szamborskiemu i Pani Doc. M. Liebhardt za zezwolenie na wykorzystanie wyników badań anatomo-patologicznych narządów wewnętrznych i łożysk w omawianych przypadkach.



