

ef. 1
P O L S K A A K A D E M I A N A U K
Z A K Ł A D N E U R O P A T O L O G I I W W A R S Z A W I E

A-23

C165

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

TOM V

1967

ZESZ. 4

WARSZAWA

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom V

Październik – Grudzień 1967

Nr 4

KOMITET REDAKCYJNY

Przemyśław Gabryel (Poznań), *Andrzej Głuszczyk* (Łódź), *Janusz Groniowski* (Warszawa), *Józef Kałuża* (Kraków), *Witold Karczewski* (Warszawa), *Maria Kobuszewska-Faryna* (Warszawa), *Jerzy Konorski* (Warszawa), *Zygmunt Kuligowski* (Pruszków), *Adam Kunicki* (Kraków), *Helena Nielubowiczowa* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Warszawa), *Zygmunt Ruszczycki* (Warszawa), *Stanisław Stefanko* (Kraków), *Lucjan Stępień* (Warszawa), *Henryk Wiśniewski* (Warszawa)

Przy współpracy

Ludo van Bogaert (Antwerpia), *N. J. Graszczekow* (Moskwa), *Igor Klatzo* (Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *William H. McMenemey* (Londyn), *J. Olszewski* (Toronto), *Franz Seitelberger* (Wiedeń), *Istvan Tariska* (Budapeszt)

REDAKCJA

Redaktor: *Ewa Osetowska*
Redaktor Działu Ultrastruktury O.U.N.: *Janusz Groniowski*
Redaktor Działu Neuroonkologii: *Adam Kunicki*
p. o. Sekretarz: *Mieczysław Śmiałek*
p. o. Sekretarz techniczny: *Władysława Smolińska*

ADRES REDAKCJI

Zakład Neuropatologii Polskiej Akademii Nauk
Warszawa, ul. Pasteura 3, tel. 22-96-27

Wydawca
PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

P O L S K A A K A D E M I A N A U K
Z A K Ł A D N E U R O P A T O L O G I I



NEUROPATHOLOGIA POLSKA

TOM V

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH
WARSZAWA 1967

SPIS PRAC

zamieszczonych w kwartalniku „Neuropatologia Polska”

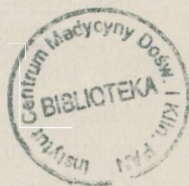
Tom V — 1967 r.

Borowska-Lehman J.: Hydranencephalia i hydrocephalus internus w świetle porównawczych badań patomorfologicznych	199
Dąbska M.: Martwice a zapalenia w mózгах płodów i noworodków (Materiał sekcyjny i doświadczalny)	1
Dąbska M., Szamborski J.: Przypadek porencephalii z nasiloną syderozą u jednego dziecka z ciąży bliźniaczej	227
Dymęcki J.: Badania nad czynnikami determinującymi umiejscowienie ognisk miażdżycowych w tętnicach mózgowych	449
Głuszc A., Szydłowska H.: The study of so-called dysplastic gliomas using polychromic stains	429
Gruszka A.: Ropne zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych w aktualnym materiale sekcyjnym	79
Hański W., Kruszyński J.: Przypadek współistnienia dystrofii miotonicznej i gruźlicy mięśni	365
Herman E.: Badania L. K. Glińskiego nad rolą przedniego płata przysadki mózgowej	149
Korthals J.: Metodyka wywoływania alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia u królików ze szczególnym uwzględnieniem roli prątków gruźlicy	379
Kraśnicka Z., Renkawek K., Mossakowski M. J.: Aktywność enzymów oksydo-redukcyjnych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w zmiennej atmosferze gazowej	125
Kraśnicka Z., Renkawek K., Liwnicz B.: Obraz morfologiczny tkanki glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w zmiennej atmosferze gazowej	115
Liwnicz B. H.: Encefalopatia aluminiowa u królików badana 75 Se-Selenometioniną	191
Markiewicz D.: Samoistne zwapnienia śródmózgowe w przypadku rzekomego guza mózgu	371
Martin L., Drouhet E., Destombes P., Dziubiński K., Osetowska E.: Etude anatomo-clinique d'un cas de cryptococcose méningée (<i>Cryptococcus neoformans</i>) observée chez un cirrhotique et traitée par l'amphotéricine B	287
Osetowska E.: Leukodystrofia czy leukoencefalopatia?	437
Osetowska E., Taraszewska A.: Topografia a morfologia śródmózgowych ognisk urazowych u małp <i>Macaca Mulatta (Rhesus)</i>	235
Ostrowska D.: Morfologia wtretów wewnątrzkomórkowych w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu	69
Rap Z. M.: Zmiany morfologiczne w układzie podwzgórzowo-przysadkowym ze szczególnym uwzględnieniem lejka przysadki w krwotokach śródczaszkowych u ludzi	297

Renkawek K.: Aktywność enzymów hydrolitycznych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i>	105
Renkawek K.: Aktywność enzymów hydrolitycznych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w atmosferach o zmiennej zawartości tlenu	135
Rydzewski W.: Morfologia wczesnej poroźmięknieniowej blizny śródrzeniowej u małp <i>Macaca Rhesus</i>	259
Schulze H. A. F., David E.: Besonderheiten bei der subakuten sklerosierenden Leukoenzephalitis im Vergleich einiger Deutscher und Polnischer Fälle	49
Smiałek M.: Topografia ilościowa aluminium u królika z fibrylarnym zwyrodnieniem neuronów w doświadczalnej encefalopatii aluminiumowej	159
Taraszewska A., Afek-Kamińska M., Krajewska B.: Encefalopatia po ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych	279
Topiłko A.: Ultrastruktura tkanki neuroektodermalnej cewy nerwowej zarodka ludzkiego we wczesnym okresie rozwoju	35
Tytulska D.: Współzależność ognisk naczyniopochodnych mózgu i zmian miażdżycowych w tętnicach podstawy mózgu i tętnicach unaczyniających obszar ogniska	321
Wiśniewski H., Smiałek M., Szydłowska H., Zalewska T.: Quantitative topography of cooper in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy	91
Wiśniewska K., Taraszewska A.: Choroba Sturge-Webera z mikrogyrią	41
Zelman I.: Bariera krew — mózg dla NaJ-131 w warunkach prawidłowych i w patologii naczyniowej mózgu	387
Zelman I., Czochańska-Kruk J., Borowicz K.: Neuropatologia fenylketonurii	509
Zelman I., Wiśniewski H., Graban W., Januszewska M.: Zmiany w mózgu po podaniu berylu (7Be)	351

ALFABETYCZNY SPIS AUTORÓW

Afek-Kamińska M. 279	Herman E. 149	Rydzewski W. 259
Borowska-Lehman J. 199	Januszewska M. 351	Schulze H. A. F. 49
Borowicz K. 509	Korthals J. 379	Szamborski J. 227
Czochańska-Kruk J. 509	Krajewska B. 279	Szydłowska H. 91, 429
David E. 49	Kraśnicka Z. 115, 125	Smiałek M. 91, 159
Dąbska M. 1, 227	Kruszyński J. 365	Taraszewska A., 41, 235, 279
Destombes P. 287	Liwnicz B. H. 115, 191	Topiłko A. 35
Drouhet E. 287	Markiewicz D. 371	Tytulska D. 321
Dymecki J. 449	Martin L. 287	Wiśniewska K. 41
Dziubiński K. 287	Mossakowski M. J. 125	Wiśniewski H. 91, 351
Głuszczyk A. 429	Osetowska E. 235, 287, 437	Zalewska T. 91
Gruszka A. 79	Ostrowska D. 69	Zelman I. B. 351, 387 509
Graban W. 351	Rap Z. M. 297	
Hański W. 365	Renkawek K. 105, 115, 125, 135	



IRMINA B. ZELMAN

BARIERA KREW — MÓZG DLA NaJ-131 W WARUNKACH PRAWIDŁOWYCH I W PATOLOGII NACZYNIOWEJ MÓZGU *)

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
p.o. Kierownik Zakładu: doc. dr med. M. Dąbwska
Konsultant naukowy pracy: prof. dr med. E. Osetowska

WPROWADZENIE

1. HISTORYCZNY ROZWÓJ ZAGADNIENIA

Pojęcie bariery krew — mózg wprowadzone do piśmiennictwa w następstwie historycznych już dzisiaj obserwacji Ehrlicha (cyt. za Goldmannem) i doświadczeń Goldmanna (1913) wyznaczyło nowy i niezwykle istotny kierunek w badaniach ośrodkowego układu nerwowego.

W pierwszym okresie prosta stosunkowo metodyka badań, oparta na zastosowaniu klasycznych barwników anilinowych (ceruleina S, błękit trypanu) i fluorescencyjnych pozwoliła jedynie na gromadzenie faktów bez możliwości wnikliwszej ich interpretacji. Jednak już na tym etapie bariera krew — mózg staje się przyczyną kontrowersyjnych poglądów. Dotyczą one substratu morfologicznego, odpowiedzialnego za wybiórcze przenikanie pewnych substancji z układu naczyniowego do tkanki nerwowej.

Powstają trzy koncepcje anatomicznej lokalizacji bariery krew — mózg:

a. Teoria granicznej błony glejowej (Achucarro 1918, Schaltenbrand i Bailey 1928, Hauptmann i Gärtner 1932, Hoff 1933, z późniejszych badaczy Tschirgi 1952).

b. Teoria śródbłonek naczyń (Spatz 1933, ze współczesnych Broman 1949, 1955, Rodriquez 1955).

c. Zapoczątkowana przez Boutona (1940), a poparta później przez Hessa (1955, 1958, 1962) teoria przypisująca rolę bariery krew — mózg istocie międzykomórkowej (substancji podstawowej).

*) Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service Programm. Agreement 227706.

Ta ostatnia w świetle późniejszych badań okazała się nie do przyjęcia (Lumsden 1958, Gerschenfeld i wsp. 1959, De Robertis 1962, Horstmann 1962).

Abstrahując od podłoża anatomicznego, Friedemann (1942) usiłował wyjaśnić mechanizm funkcjonowania bariery krew — mózg w oparciu o zjawiska fizykochemiczne przyjmując, że działanie elektrostatyczne nie pozwala na przejście do tkanki nerwowej ujemnie naładowanych cząstek.

Poznanie ultrastruktury układu nerwowego oraz zastosowanie związków znakowanych izotopami promieniotwórczymi do badań nad przepuszczalnością bariery krew — mózg stworzyło podstawy dla rewizji dotychczasowych poglądów i nowej interpretacji znanych już faktów. Punktem wyjścia stały się badania w mikroskopie elektronowym, stwierdzające brak płynu pozakomórkowego w mózgu oraz niezwykle skąpo reprezentowaną przestrzeń pozakomórkową (Horstmann 1957, Schulz, Maynard i Pease 1957, Horstmann i Meves 1959, Davson i Spaziani 1959, De Robertis i Gerschenfeld 1961). Powstała hipoteza próbująca wyjaśnić ograniczenie pasażu pewnych substancji do tkanki nerwowej nie obecnością specyficznej bariery krew — mózg, ale brakiem dostępnej dla nich przestrzeni. Badania nad przechodzeniem różnych związków z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu oraz doświadczenia przeprowadzone na skrawkach *in vitro* (Bakay 1960, Davson i Polay 1963, Bradbury i Davson 1964, Davson i Bradbury 1965, Pappius 1965) wykazały, że przy pominięciu układu naczyniowego przechodzą one do mózgu szybko i w znacznej ilości, a dotyczy to nawet tak dużych cząsteczek jak inulina. Gdyby zaś założenie o braku przestrzeni było słuszne, powinno być rzeczą obojętną czy określone substancje znajdują się w układzie naczyniowym, czy też w bezpośrednim kontakcie z tkanką nerwową.

Edström (1958), zgodnie zresztą z wcześniejszymi sugestiami Krogh (1946), Tschirgi (1952), czy Davsona (1956) przeprowadza analogię pomiędzy transportem komórkowym w innych narządach i funkcją bariery krew — mózg. W ośrodkowym układzie nerwowym substancje muszą przejść nie tylko przez ścianę naczynia, ale także przez ściśle przylegające błony komórkowe. Badania w mikroskopie elektronowym wykazały, że wypustki astrogleju przylegają bezpośrednio do błony podstawnej kapilarów (Farquer i Hartmann 1957, Fernández-Morán 1957) i pokrywają około 85% ściany włóściczek (Schulz, Maynard i Pease 1957). W miejscach nie pokrytych wypustkami astrogleju oligodendroglej, neurony i mikroglej graniczy z błoną podstawną kapilarów.

Przechodzenie przez błony komórkowe odbywa się na zasadzie dwóch mechanizmów: swobodnej dyfuzji i aktywnego transportu. Ten ostatni

zachodzi przeważnie przeciwko gradientowi stężenia i jest procesem endoergicznym, wymagającym energii chemicznej dostarczanej przez komórkę w cyklu jej przemian metabolicznych (Quastel i Quastel 1961). W takim aspekcie pojęcie bariery krew — mózg przestało być pojęciem jednoznacznym. Jest to zespół wielu systemów regulujących wymianę metaboliczną między mózgiem i krwią (Edström 1958, Edström i Steinwall 1961, Ussing 1961, Tover 1961, Wiśniewski 1965).

Badania lat ostatnich doprowadziły do stwierdzenia, że dla pewnych związków bariera krew — mózg jest całkowita, to znaczy (z wyjątkiem takich okolic mózgu, jak półko ostatnie, podwzgórze, przysadka) nie przechodzą one do tkanki nerwowej (Wislocki i Leduc 1952, Hoffman i Olszewski 1961, Wiśniewski i Olszewski 1963), dla innych natomiast jest częściowa, czyli przechodzą one do mózgu w ograniczonej ilości, określonej wielkością przestrzeni pozanaczyniowej, charakterystycznej dla danego jonu, czy związku.

2. ZABURZENIA PRZEPUSZCZALNOŚCI BARIERY KREW — MÓZG JAKO PODSTAWA IZOTOPOWEJ ENCEFALOMETRII DIAGNOSTYCZNEJ

Fakt przerywania bariery krew — mózg w miejscu patologicznego ogniska znany był już z doświadczeń z błękitem trypanu. Zastosowanie związków znakowanych izotopami promieniotwórczymi pozwoliło na praktyczne wykorzystanie tego zjawiska do celów diagnostyki klinicznej (gammaencefalografia, scyntygrafia mózgu). Izotopowa encefalometria oparta jest na zasadzie przechodzenia większej ilości związku promieniotwórczego do obszaru patologicznego ogniska w następstwie zmienionej przepuszczalności bariery krew — mózg w tej okolicy.

W pierwszym etapie znalazła ona zastosowanie w neurochirurgii do wykrywania i lokalizacji guzów wewnątrzczaszkowych. W 1947 roku Moore stosując fluoresceinę w przypadkach raka żołądka stwierdził, że związek ten lokalizuje się wybiórczo w ogniskach nowotworowych w mózgu, pozostawiając zdrową tkankę niezabarwioną. Po uzyskaniu dwujodofluoresceiny znakowanej jodem ¹³¹ zastosowano ją do badań topograficznych (Moore 1948), zastępując ją później dającą lepsze wyniki albuminą znakowaną jodem-¹³¹ (Chou i wsp. 1951, Planiol 1959).

W przypadku ognisk nowotworowych przyjmowano dwa momenty warunkujące hyperaktywność guza w stosunku do otaczającej tkanki: uszkodzenie bariery krew — mózg (albo jej brak) w obrębie ogniska nowotworowego oraz zwiększony metabolizm guza (Bakay 1956).

W miarę popularyzacji izotopowych badań, udoskonalania aparatury pomiarowej, a także coraz większej ilości dostępnych związków znakowanych, zaczęto stosować izotopową encefalometrię również w diagnostyce naczyniopochodnych uszkodzeń mózgu.

3. KONCENTRACJA ZNACZNIKA W PATOLOGICZNYM OGNISKU

W miarę gromadzenia faktów klinicznych i doświadczalnych zjawisko przerwania bariery krew — mózg w miejscu patologicznego ogniska zostało scharakteryzowane uzupełniająco szeregiem dodatkowych czynników, mających bezpośredni wpływ na wynik otrzymanego pomiaru.

Kryterium użycia do celów diagnostycznych określonego izotopu powinno być:

1. Zdolność do koncentracji w miejscu patologicznego ogniska w ilości o tyle wyższej w stosunku do normalnej tkanki, aby jego wykrycie metodą pomiarów zewnętrznych było możliwe. W przypadku, gdy występuje powinowactwo metaboliczne znacznika do tkanek patologicznego ogniska, jego koncentracja w ognisku osiąga znacznie wyższy poziom. W przypadkach guzów mózgu metodą bezpośrednich pomiarów stwierdzono np. przy zastosowaniu P-32, że stosunek aktywności guza do aktywności prawidłowej tkanki wahał się od 5 : 1 do 110 : 1 (Erickson i wsp. 1940).

Poza scharakteryzowanym powyżej powinowactwem znacznika do tkanek patologicznego ogniska rezultat pomiaru zależy od:

2. Rodzaju użytego izotopu. W miejscu patologicznego ogniska, jak wykazały liczne badania, bariera krew — mózg jest przerwana dla bardzo różnych traserów (Klatzo i wsp. 1958, Ojemann i wsp. 1964, Tator i wsp. 1965, Johansson i Leissner 1965).

3. Zwiększonej przepuszczalności bariery krew — mózg w otoczeniu ogniska (Bakay 1956, Lee i Olszewski 1959, Klatzo, Piraux i Laskowski 1958, Klatzo, Miquel i Otenasek 1962, Klatzo, Wiśniewski i Smith 1965, Wiśniewski 1965). Fakt ten związany jest bezpośrednio z zagadnieniem obrzęku mózgu, który zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, stanowiąc klinicznie zespół jednolity, z dynamicznego punktu widzenia jest zjawiskiem niejednorodnym, w którym występują różnego typu zaburzenia przemiany wodno-elektrolitowo-białkowej, uwarunkowane rodzajem czynnika wywołującego obrzęk (Bakay 1965). Koncentracja użytego znacznika może być większa w polu obrzęku niż w obrębie samego ogniska. Stwierdził to np. Tator i wsp. (1965) metodą autoradiograficzną, stosując albuminę znakowaną J-125 w przypadku przerzutów Ca do mózgu.

4. Czasu krążenia izotopu: Przy wykrywaniu i różnicowaniu nowotworów stwierdzono, że maksymalne różnice radioaktywności pomiędzy guzem i prawidłową tkanką występują w różnym czasie w zależności od rodzaju nowotworu (Sweet i wsp. 1959, Schlesinger 1962, Tator i wsp. 1965). Ponadto badania ze związkami znakowanymi w doświadczalnie wywołanym obrzęku mózgu wykazały, że w miarę czasu krążenia znacznika izotop przechodzi z miejsca przerwanej bariery wraz

z płynem obrzękowym do coraz odleglejszych okolic mózgu (Klatzo i wsp. 1965, Wiśniewski 1965, Bakay 1965), wskazując tym samym nie tylko ognisko uszkodzenia, ale także pole towarzyszącego obrzęku.

5. Czasu jaki upłynął od ostrego incydentu do chwili wykonania badania: W doświadczalnych uszkodzeniach bariery krew — mózg stwierdzono metodą autoradiograficzną, że trasery przechodzą do uszkodzonej tkanki tylko przez pewien okres czasu, po upływie którego radioaktywność ogniska zmniejsza się stopniowo aż do całkowitego zaniku. Jak z tego wynika, bariera krew — mózg ulega „naprawieniu” w stosunku do określonych traserów, a szybkość tej naprawy zależy tak od stopnia uszkodzenia, jak i rodzaju wywołującego je czynnika.

Dodatkowo jeszcze:

6. od sieci naczyniowej ogniska

i 7. od wielkości i lokalizacji ogniska: Budabin i wsp. (1966) podają, że ogniska o średnicy mniejszej niż 2,5 cm, jak również większe, ale zlokalizowane w obrębie tylnej jamy czaszkowej lub na podstawie mózgu nie są wykrywalne pomiarami zewnętrznymi.

4. PRZEGLĄD WYNIKÓW UZYSKANYCH METODĄ POMIARÓW ZEWNĘTRZNYCH W PATOLOGII LUDZKIEJ

W izotopowej encefalometrii zastosowano dotychczas dużo różnych znaczników, jak np. fosfor P-32 (Bakay 1956), albuminę znakowaną J-131 lub J-125 (Moore 1948, Chou i wsp. 1951, Planiol 1959, Magalotti i Hummon 1960, Gras i wsp. 1960, Feindel i wsp. 1961, Tator i wsp. 1965, Graban i wsp. 1965), NaJ-131 (Graban i wsp. 1965), chloromero-drinę — Hg-203 lub Hg-197 (Glasgow i wsp. 1965, Morrison i wsp. 1965, Locken i wsp. 1966), selen Se-75 (Cavalieri i wsp. 1966), arsen As-74 (Sweet i Brownell 1955, Farrer i McRae 1963, Ojemann i wsp. 1964), miedź Cu-64 (Bagnall i wsp. 1958, Ojemann i wsp. 1964).

Wyniki opracowań statystycznych są bardzo różne w zależności od doboru pacjentów, rodzaju użytego izotopu, warunków technicznych itd. Farrer i McRae otrzymali w swoim materiale 83% pozytywnych scyntygramów, Magalotti i Hummon — 39%, Glasgow i wsp. — 41%, Morrison i wsp. — 52%.

W związku z mało efektywnymi wynikami swoich badań, Magalotti i Hummon uważają diagnostykę izotopową w patologii naczyniowej mózgu za niepewną. Ojemann i wsp. stosując do scyntygrafii pozytronej As-74 i Cu-64 otrzymali w materiale naczyniowym znacznie większą wykrywalność ognisk przy zastosowaniu arsenu niż miedzi. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na trudność różnicowania pewnych typów ognisk. Farrer i McRae podkreślają podobieństwo obrazu scyntygraficznego w przypadku otorbionych ropni, krwiałków podoponowych i guzów.

W piśmiennictwie tego przedmiotu spotyka się także wyraźne rozbieżności w zakresie możliwości wykrycia ognisk w różnym czasie, dzielącym wykonanie badania od ostrego incydentu naczyniowego. Morrison i wsp., stosując chloromerodrinę Hg-203 i albuminę J-131, największą ilość pozytywnych scyntygramów otrzymali w okresie pierwszych 2 tygodni po udarze. Zmiany w ich materiale utrzymywały się do 8—10 tygodni. Powrót do prawidłowego stanu w ciągu tego okresu traktowali jako podstawę różnicowania ze sprawami nowotworowymi. Waxman i wsp. (1965), podobnie jak Magalotti i Hummon, większość pozytywnych ognisk otrzymali również w pierwszych 2 tygodniach po incydencie naczyniowym. Zmiany w jego materiale były widoczne w badaniu scyntygraficznym w 31, 33, 43 i 53 dni po udarze. Glasgow i wsp. w ciągu pierwszych 28 dni po incydencie udarowym mieli 50% dodatnich wyników, jednak z przewagą między 15—28 dniem. Po przerwie 6-miesięcznej wszystkie wykryte uprzednio ogniska były negatywne.

Jak wynika z powyższego krótkiego przeglądu piśmiennictwa, zagadnienie przechodzenia różnych związków znakowanych izotopami promieniotwórczymi do uszkodzonej tkanki mózgowej wymaga wciąż jeszcze dalszego rozpracowania. Dlatego systematyczne podejmowanie badań w tym kierunku na stopniowo wyodrębnianych wycinkach zagadnienia, wydaje się być jak najbardziej uzasadnione.

CEL PRACY

Bezpośrednim celem przedstawionej pracy było prześledzenie dynamiki przepuszczalności bariery krew — mózg dla NaJ-131 w przypadku ostrych zaburzeń krążenia wywołanych przez zatory powietrzne oraz w naczyniopochodnych uszkodzeniach tkanki mózgowej w postaci rozmiękania i krwotoku we wczesnym i późnym okresie, to jest w okresie martwicy i zaawansowanej organizacji ogniska.

Założeniem pracy było uwzględnienie tych wszystkich momentów, które w warunkach patologii ludzkiej decydują o wyniku pomiaru, a więc prześledzenie zachowania się traseru: a) w zdrowej tkance mózgowej, b) w tkance z ogniska uszkodzenia, c) w otoczeniu ogniska, przy: a) różnym czasie krążenia izotopu, b) w różnych okresach „wieku morfologicznego” ogniska uszkodzenia, c) w różnych typach uszkodzenia tkanki nerwowej.

MATERIAŁ I METODA

Doświadczenia przeprowadzono na 40 królikach i 41 kotach. Jako znacznik użyty został NaJ-131 produkcji Instytutu Badań Jądrowych w Świerku, który otrzymywano jako roztwór beżośnikowy o aktywności właściwej 3,33 mC/ml.

Zastosowano metodę bezpośredniego pomiaru aktywności tkanek. Pomiar przeprowadzono w scyntylicyjnym liczniku studzienkowym typu SE-2 z kryształem

NaJ aktywowanym talem, pracującym w zestawie z przelicznikiem PEL-5 i zasilaczem wysokiego napięcia ZWN-2,5. Aktywność próbek przeliczano na impulsy na 1 minutę i 1 g świeżej tkanki. W obliczeniach, aby uzyskać porównywalność wyników, aktywność wszystkich próbek została przeliczona w stosunku do aktywności 1 ml surowicy, którą każdorazowo przyjmowano za 100%.

Wysoka radioaktywność tkanek przykrywających mózg przy wydolności posiadanej przez nas aparatury nie pozwoliła na wykonanie pomiarów zewnętrznych. W części doświadczeń przeprowadzono pomiary zewnętrzne aktywności pólkul mózgowych przy pomocy sondy scyntylacyjnej LSU-2, pracującej w zestawie z integratorem ZIL-3 i zasilaczem wysokiego napięcia ZWN-2,5.

Dla uzyskania korelacji z obrazem morfologicznym przeprowadzono dla odpowiednich grup doświadczalnych kontrolę histologiczną materiału.

Doświadczenie wykonano w dwóch grupach:

Grupa I. Przepuszczalność bariery krew — mózg dla Naj-131 u królika:

- a) w warunkach prawidłowych,
- b) w przypadku zatorów powietrznych,

Grupa II. Przepuszczalność bariery krew — mózg u kota:

- a) w warunkach prawidłowych,
- b) w naczyniopochodnych uszkodzeniach tkanki mózgowej:
 - 1) we wczesnym i późnym okresie rozmiękania,
 - 2) w krwotoku śródmiażdżowym w okresie wczesnym i późnym.

W grupie I badano przepuszczalność bariery krew — mózg u królika w warunkach prawidłowych w zależności od podanej dawki i czasu krążenia izotopu oraz rozkład aktywności w obrębie poszczególnych okolic mózgu.

Wywołanie krótkotrwałego zaburzenia przepuszczalności bariery krew — mózg (metodą zatorów powietrznych) miało na celu uzupełnienie naszych wiadomości, dotyczących zachowania się bariery krew — mózg w stosunku do NaJ-131 w przypadku ostrych, przemijających zaburzeń.

Grupa I

Doświadczenia przeprowadzono na królikach rasy białej popielniańskiej, płci obojga, wagi 1,5—2 kg.

Seria a obejmowała 30 zwierząt. NaJ-131 uzupełniano solą fizjologiczną tak, aby otrzymać roztwór o aktywności właściwej 100 $\mu\text{C}/1$ ml. Królikom podawano izotop w dawce 20, 50 i 100 μC na kg wagi do żyły usznej brzeżnej. Zwierzęta zabijano przez przedawkowanie eunarconu (0,5—0,7 ml na kg wagi) po: 10 i 30 minutach, 1, 2 i 24 godzinach, oraz po 2, 3 i 8 dniach od momentu podania izotopu.

Od każdego królika pobierano bezpośrednio przed uspieniem krew z prawej komory serca oraz od niektórych również płyn mózgowo-rdzeniowy. Natychmiast po zakończeniu doświadczenia wyjmowano z jamy czaszki mózg z przylegającym odcinkiem długości około 3 cm rdzenia szyjnego. Po odpreparowaniu pnia z mózdzkiem, dzielono mózg na dwie półkule i po zdjęciu opon miękkich pobierano symetryczne skrawki, obejmujące następujące struktury: wzgórze, spłot z obu komór bocznych, bieguny czołowe, okolicę ciemieniowo-skroniową, okolicę potyliczną, opuszkę, most, mózdzek i rdzeń szyjny. Bezpośrednio po pobraniu skrawki ważono, a następnie mierzono ich aktywność. Po odwirowaniu krwi odpipetowywano do pomiaru 1 ml surowicy. Dodatkowo od każdego zwierzęcia pobierano wycinki z płuc, wątroby, śledziony i nerki.

Seria b — doświadczenia przeprowadzono na 10 królikach. W znieczuleniu miejscowym 2% polokainą rozcinalo skórę, tkankę podskórną i powięź oraz rozdzielano na tępo tkanki głębiej leżące. Po wypreparowaniu tętnicy szyjnej wspólnej lewej unoszono ją na pętli jedwabnej i wstrzykiwano jednorazowo powietrze: 1 królikowi w ilości 2 cm³ i 9 królikom po 1 cm³. Doświadczenie kończono po 10 i 30 minutach, 1, 2 i 24 godzinach po embolizacji. Izotop podano w 7 przypadkach na 10 minut przed zakończeniem doświadczenia, w 1 przypadku na 10 minut przed wytworzeniem zatorów i w 1 przypadku 2 godziny po wstrzyknięciu powietrza. Materiał do pomiarów radioaktywności pobierano w sposób identyczny, jak w serii a doświadczeń.

Grupa II.

Doświadczenia przeprowadzono na kotach, różnej rasy, wieku i płci, wagi od 2 do 3,5 kg.

W serii a badano przepuszczalność bariery krew — mózg dla NaJ-131 u kota w warunkach prawidłowych przy zmiennym czasie krążenia izotopu.

Doświadczenie wykonano na 8 kotach. Dawka NaJ-131 50 μ C na kg wagi. Czas przeżycia zwierząt: 10, 20, 30 minut, 1, 2 i 24 godziny od podania izotopu. Izotop podawano dosercowo. Koty zabijano przez przedawkowanie eunarconu (0,6—0,8 ml na kg wagi). Materiał do badania pobierano w taki sam sposób, jak w I grupie doświadczalnej.

W serii b doświadczeń przebadano zachowanie się bariery krew — mózg dla NaJ-131 u kota w przypadku rozmiękania i krwotoku śródmiaższowego. Doświadczenie przeprowadzono na 23 kotach (13 przypadków rozmiękania i 10 przypadków krwotoków). Rozmiękanie uzyskiwano przez zamknięcie klipsem prawej tętnicy środkowej mózgu, nieco powyżej jej odejścia od tętnicy szyjnej wewnętrznej (według techniki opracowanej przez Rapa w 1967 r.). Krwotok wytwarzano przez wstrzyknięcie przy pomocy dosyć grubej igły, wprowadzonej przez otwór trepanacyjny do istoty białej płata czołowego, 2 ml heparynizowanej krwi własnej kota. NaJ-131 wstrzykiwano dosercowo w ilości 50—100 μ C na kg wagi zwierzęcia, bezpośrednio w 22 i 24 godziny, 1 i 3 miesiące po zabiegu. Koty zabijano przez przedawkowanie eunarconu (0,6—0,8 ml na kg wagi) po 10 minutach, 1, 2 i 24 godzinach od momentu podania izotopu. Czasami — ze względu na ciężki stan ogólny kota — zachodziła konieczność zakończenia doświadczenia w innym niż planowano terminie. W ten sposób w grupie rozmiękań uzyskano również ogniska 3-dniowe i 2-godzinne. W grupie rozmiękań i krwotoków czas krążenia NaJ-131 przy różnym „wieku” ogniska przedstawia tab. 1.

W przypadku świeżego ogniska krwotocznego lub rozmiękania, mózg po wyjęciu z jamy czaszki zamrażano w lodówce. Z zamrożonego mózgu pobierano do pomiarów radioaktywności nekrotyczną tkankę z ogniska rozmiękania, a krwiak z ogniska krwotocznego, tkankę z otoczenia ogniska na obszarze 0,5 cm od makroskopowo widocznej granicy uszkodzenia, skrawek z miejsca odległego od ogniska oraz jako kontrolę odpowiadające im topograficznie skrawki z półkuli nie uszkodzonej. W przypadku ognisk o zaawansowanej organizacji (od 1 miesiąca) mózg po wyjęciu z jamy czaszki i odpreparowaniu pnia z mózdzkiem, dzielono na dwie półkule, które kolejno ważono, a następnie mierzono ich aktywność przy pomocy sondy scyntylacyjnej do pomiarów zewnętrznych. Do pomiarów w scyntylacyjnym liczniku studzienkowym pobierano wycinek z torebki ogniska, tkankę z jego bezpośredniego otoczenia i z miejsca odległego od ogniska oraz z analogicznych

Tabela 1.
Table 1.

Wiek ogniska Age of focus	Czas krążenia NaJ-131 Circulation time of Na ¹³¹ I	Ilość zwierząt Number of animals	
		Rozmiękanie Malacia	Krwotok Hemorrhage
2 godziny 2 hours	2 godziny 2 hours	1	—
24 godziny 24 hours	10 minut 10 minutes	1	1
24 godziny 24 hours	1 godzina 1 hours	1	—
24 godziny 24 hours	2 godziny 2 hours	2	1
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	2	3
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	2	3
72 godziny 72 hours	2 godziny 2 hours	1	—
1 miesiąc 1 month	2 godziny 2 hours	1	1
1 miesiąc 1 month	24 godziny 24 hours	1	1
3 miesiące 3 month	24 godziny 24 hours	1	—

miejsc drugiej półkuli skrawki kontrolne. Po zważeniu pobranych skrawków pomiary radioaktywności przeprowadzono w sposób standardowy.

Dla uzyskania korelacji otrzymanych wyników z obrazem mikroskopowym przebadano morfologię ognisk w przypadku krwotoków i rozmiękań. W przypadkach przewlekłych część materiału wykorzystano do badań izotopowych, a część przeznaczono do kontroli histologicznej. Badanie histologiczne wczesnych ognisk przeprowadzono na 10 kotach, przeznaczonych wyłącznie do tego celu: w przypadku rozmiękania z 1, 2, 4, 10, 24, 48 i 72-godzinnym ogniskiem, w przypadku krwotoku z 2, 24 i 48-godzinnym przeżyciem.

Materiał do badań histologicznych po utrwaleniu w formalinie, przeprowadzono w sposób standardowy do parafiny. Preparaty barwiono: hematoksyliną-eozyną, metodą Heidenhaina lub Klüvera, fioletem krezyłowym, metodą van Gieson, Kanzler-Arendta i Griedley'a.

WYNIKI

Grupa I

Przepuszczalność bariery krew — mózg dla NaJ-131 u królika w warunkach prawidłowych (seria a) i w przypadku zatorów powietrznych (seria b).

Seria a

Wyniki doświadczenia zostały zestawione w tab. 2 i 3. Rozkład radioaktywności w obrębie półkul mózgowych królika nie wykazuje istotnych różnic topograficznych (tab. 2). Nieco wyższe aktywności dla biegunów czołowych i potylicznych związane są z większą ilością kory w stosunku do istoty białej w tych okolicach. Wzgórze miało zwykle aktywność równą biegunom czołowym i potylicznym lub nieco wyższą. Ze struktur pnia opuszka wykazywała prawie zawsze najwyższe stężenie izotopu, niższe wartości stwierdzono w moście, najniższe w rdzeniu. Wysoką radioaktywność mózdzku również da się wytłumaczyć dużą ilością substancji szarej w tej okolicy.

Tabela 2. Rozkład aktywności w mózgu królika w różnym czasie po wstrzyknięciu NaJ-131 (20 μ C na kg)

Table 2. Distribution of activity in rabbit brain at various times after injection of Na ¹³¹I (20 μ C per kg)

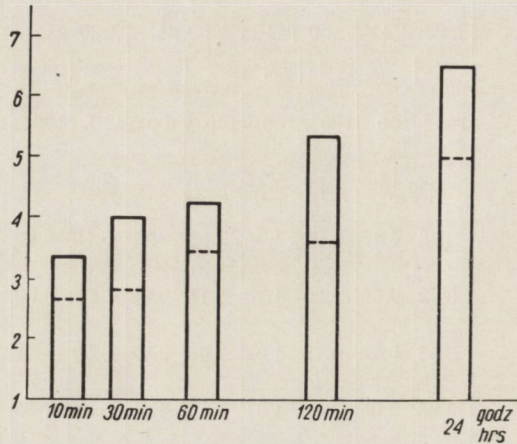
	10 minut 10 minutes		30 minut 30 minutes		1 godzina 1 hour		2 godziny 2 hours		24 godziny 24 hours	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Surowica Serum	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Płyn mózg.-rdzeń. Cerebrospinal fluid	—	2,75	1,38	—	2,00	—	—	1,94	2,00	—
Rdzeń Medulla	1,23	2,35	2,32	2,44	2,13	3,21	2,86	4,46	5,43	6,15
Opuszka Medulla oblongata	2,83	3,88	3,14	4,34	3,84	4,74	3,72	7,46	6,05	6,60
Most Pons	2,30	3,40	2,38	3,60	3,55	4,15	3,46	5,76	5,50	6,31
Mózdzek Cerebellum	4,09	5,31	3,36	3,20	5,90	4,42	3,86	7,05	5,30	7,05
Wzgórze p. R. thalamus	2,76	3,06	2,61	3,06	3,70	4,35	4,28	5,66	5,42	7,30
Wzgórze l. L. thalamus	2,51	3,05	2,38	3,41	3,78	4,00	4,30	5,22	5,18	7,39
Czoło p. R. frontal	2,88	3,18	2,38	4,06	3,69	4,00	4,25	5,06	4,73	6,99
Czoło l. L. frontal	2,64	2,85	2,61	3,83	3,61	4,35	3,94	4,65	5,04	6,26
Ciemień-skróń p. R. parietotemporal	2,56	2,88	2,96	3,20	3,21	4,03	2,82	5,54	4,50	6,55
Ciemień-skróń l. L. parietotemporal	2,65	2,98	2,64	3,07	3,16	4,12	2,70	5,48	5,35	6,35
Potylica p. R. occipit	2,45	4,00	3,43	5,17	3,73	4,43	4,18	5,73	4,85	7,04
Potylica l. L. occipit	2,81	4,16	2,96	5,10	3,41	4,55	3,70	5,66	4,25	6,50

Tabela 3. Rozkład aktywności w mózgu królika po 2 i 24 godzinach krążenia NaJ-¹³¹ przy różnej dawce izotopuTable 3. Distribution of activity in rabbit brain after 2 and 24 hours' circulation of Na¹³¹I- at different doses of isotope

	Czas krążenia NaJ-131 — 2 godziny. Time of circulation of Na ¹³¹ I — 2 hours						Czas krążenia NaJ-131 — 24 godziny Time of circulation of Na ¹³¹ I — 24 hours					
	20 µC		50 µC		100 µC		20 µC		50 µC		100 µC	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Surowica Serum	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Płyn mózgowo-rdzeń. Cerebrospinal fluid	—	1,94	1,50	1,24	1,09	—	2,00	—	2,71	—	—	2,08
Rdzeń Medulla	2,86	4,46	2,97	2,34	3,52	3,11	5,43	6,15	2,54	3,72	3,39	3,00
Opuszka Medulla oblongata	3,72	7,46	5,21	4,63	4,16	3,98	6,05	6,60	4,78	4,95	4,66	4,92
Most Pons	3,46	5,76	5,15	4,04	3,96	3,72	5,50	6,31	4,52	4,32	4,23	4,88
Móżdżek Cerebellum	3,86	7,05	5,66	4,61	4,85	4,38	5,30	7,05	4,26	5,12	4,86	4,65
Wzgórze p. R. thalamus	4,28	5,66	5,46	4,57	4,31	3,87	5,42	7,30	4,00	4,48	4,91	5,65
Wzgórze l. L. thalamus	4,30	5,22	5,40	4,65	4,35	3,89	5,18	7,39	4,02	4,57	4,76	5,34
Czoło p. R. frontal	4,25	5,06	4,45	3,31	4,84	3,24	4,76	6,99	3,64	4,87	4,15	5,01
Czoło l. L. frontal	3,94	4,65	4,56	3,39	5,10	3,36	5,04	6,62	3,54	4,95	4,14	5,30
Ciemie-skróń p. R. parietotemporal	2,82	5,54	4,23	2,76	3,66	3,18	4,50	6,55	3,42	4,35	3,82	4,86
Ciemie -skróń l. L. parietotemporal	2,70	5,48	4,30	2,92	3,84	3,30	5,35	6,35	3,80	4,40	4,15	4,81
Potylica p. R. occipit	4,18	5,73	5,46	3,01	4,20	3,64	4,85	7,04	3,64	5,02	4,30	4,96
Potylica l. L. occipit	3,70	5,66	5,36	3,50	4,10	3,80	4,25	6,50	3,20	5,07	4,05	5,30

Rozkład aktywności w czasie, pomimo dużych wahań indywidualnych u poszczególnych zwierząt, wykazywał wyraźną tendencję do wzrostu (tab. 2, wykres 1). Wartości uzyskane po 10 minutach oraz w czasie pierwszych 2 godzin krążenia izotopu wskazują, że J-131 przechodzi w mózgu bardzo szybko poza układ naczyniowy, jednak stopień tego przechodzenia jest bardzo ograniczony (w stosunku do aktywności surowicy średnia aktywność 1 g tkanki pobranej z półkuli po 24 godzinach krążenia izotopu wahała się w granicach 4,8–6,7% (wykres 1).

W miarę krążenia izotopu (pomimo spadku jego aktywności we krwi na skutek wydalania i wychwytywania przez tarczycę i inne narządy), aktywność w mózgu stopniowo nieznacznie wzrastała. Trudności techniczne związane z dłuższym przechowywaniem zwierząt nie pozwoliły na systematyczne prześledzenie zachowania się J-131 u królików



Wykres 1. Srednie aktywności 1 g tkanki z półkuli mózgowej królika (bez wzgórza) w różnym czasie po wstrzyknięciu NaJ-131. Wartości podane w procentach w stosunku do aktywności surowicy (100%).

Diagram 1. Mean activities of 1 g of tissue from the cerebral hemisphere of a rabbit (without thalamus) at different times after injection of Na¹³¹I. The values are given as percentages in relation to serum activity (100%).

z dłuższym przeżyciem. Jednak u tych królików, które przeżyły 2, 3 i 8 dni, aktywność skrawków w stosunku do surowicy (nawet bez uwzględnienia poprawki na rozpad izotopu w tym czasie), była znacznie wyższa od wartości, jakie uzyskano u królików z 24-godzinnym przeżyciem. Można z tego wnioskować, że część J-131, która dostała się do tkanki nerwowej, nie przechodzi z powrotem do układu naczyniowego, ale zostaje zakumulowana w mózgu.

Różnice aktywności obserwowane u królików, którym podano izotop w tej samej ilości i na ten sam okres czasu, wskazują na duże różnice indywidualne u poszczególnych osobników, niewątpliwie nie bez znaczenia są tu także zmiany w obrębie układu naczyniowego i różna objętość krwi krążącej w mózgu. Wahania te trzeba jednak uwzględniać w przypadku stosowania metody bezpośredniego pomiaru tkanek.

Ilość podanego izotopu (20, 50 czy 100 μ C na kg wagi) miała bezpośredni wpływ tylko na aktywności bezwzględne. Natomiast po przeliczeniu aktywności wycinków w stosunku do surowicy, wartości dla poszczególnych okolic nie różniły się specjalnie między sobą (tab.3). Na

podkreślenie zasługuje niewątpliwie powolne przechodzenie J-131 do płynu mózgowo-rdzeniowego, którego aktywność w stosunku do aktywności surowicy nawet po 24 godzinach krążenia izotopu nie przekraczała 3%.

Po podaniu NaJ-131 do zbiornika mostowo-mózdkowego, izotop przechodzi bardzo szybko do tkanki nerwowej, a rozkład aktywności w mózgu układał się w tym przypadku zgodnie z prawem dyfuzji, osiągając najwyższe stężenie w pobliżu miejsca wstrzyknięcia i malejąc w miarę zwiększania się odległości od miejsca wprowadzenia znacznika. Aktywność 1 ml surowicy była w tym przypadku po 1 godzinie taka sama, jak aktywność 1 ml płynu mózgowo-rdzeniowego.

Z narządów wewnętrznych najwyższą aktywność stwierdzono w nerwach, w których stężenie izotopu na gram tkanki osiągało już po 10 minutach krążenia NaJ-131 wartości równe albo wyższe od aktywności 1 ml surowicy. Bardzo wysokie aktywności miały również płuca, potem z kolei wątroba i śledziona. Aktywność surowicy spadała po 24 godzinach mniej więcej do połowy wartości wyjściowych, po 2 godzinach była niższa o 10—20%.

Seria b

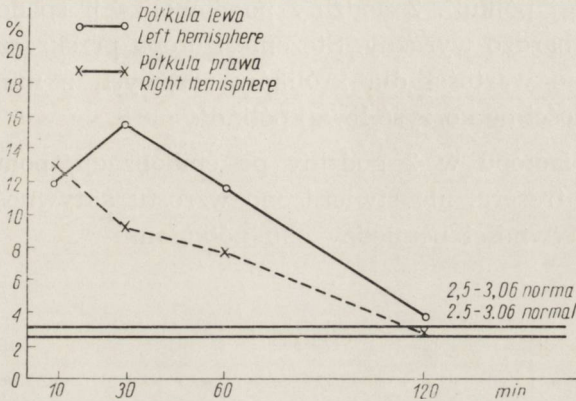
Obserwacje kliniczne. W czasie wstrzykiwania powietrza obserwowano u królików przyspieszenie oddechu, oczopląs poziomy, a bezpośrednio po skończonym wstrzyknięciu napad drgawkowy trwający 30—60 sekund. U 2 królików wystąpił on jedynie w postaci fazy tonicznej. W czasie napadu 1 królik padł, pozostałe po ustąpieniu drgawek były przez pewien okres czasu przymroczone z utrzymującymi się zaburzeniami oddechowymi. Potem oddech stopniowo wyrównywał się, a zwierzęta były jedynie mniej ruchliwe. U królików, które przeżyły 2 i 24 godziny nie obserwowano żadnych objawów neurologicznych. Badania makroskopowe i kontrola morfologiczna, poza przekrwieniem naczyń w oponach i śródmiąższowych nie wykazała żadnych innych zmian.

Badanie izotopowe. Rozkład aktywności w obrębie poszczególnych okolic mózgu przy podaniu NaJ-131 w różnym czasie po embolizacji przedstawiono w tab. 4. Jak wynika z tej tabeli, u królika, któremu wstrzyknięto 2 cm³ powietrza do tętnicy szyjnej wspólnej 10 minut po podaniu izotopu i 1/2 godziny po wytworzeniu zatorów, stwierdzono bardzo duże zwiększenie przepuszczalności bariery krwi — mózg dla NaJ-131. Pięciokrotny wzrost aktywności w stosunku do przeciętnych wartości z wyraźną przewagą zmian po stronie embolizacji świadczy niewątpliwie o zwiększonym przechodzeniu J-131 do tkanki mózgowej w tym przypadku, nawet jeśli się uwzględni fakt, że wzrost ten

Tabela 4. Zatory powietrzne do *a. carotis communis sin.* Rozkład aktywności w mózgu królika w stosunku do aktywności surowicy
 Table 4. Air embolism through the left common carotid artery. Distribution of activity in the brain in relation to serum activity

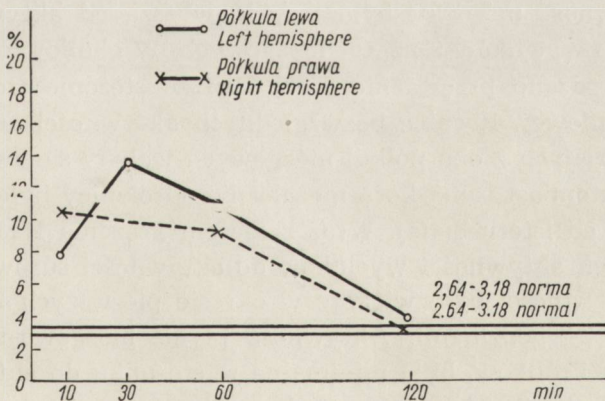
Czas przeżycia NaJ-131 Time of survival of Na131 I	30 minut 30 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	30 minut 30 minutes	30 minut 30 minutes	1 godzina 1 hour	2 godziny 2 hours	2 godziny 2 hours	24 godziny 24 hours
Czas krążenia NaJ-131 Time of circulation of Na131 I	40 minut 40 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	10 minut 10 minutes	22 godziny 22 hours
Surowica Serum	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Rdzeń Medulla	8,85	5,06	4,82	5,19	5,66	2,98	4,86	4,45	4,62
Opuszka Medulla oblongata	14,85	10,38	7,57	5,25	11,62	4,47	5,08	5,50	4,51
Most Pons	19,65	12,54	8,93	4,48	11,58	6,71	3,23	3,55	5,02
Mózdzek prawy Right cerebellum	18,06	12,68	11,58	8,35	16,55	10,16	5,70	5,30	4,52
Mózdzek lewy Left cerebellum	21,70	13,50	11,23	8,78	17,40	10,30	4,80	5,62	4,87
Wzgórze p. R. thalamus	18,58	12,24	9,12	9,30	9,77	7,89	2,75	2,81	5,11
Wzgórze l. L. thalamus	21,65	12,12	10,68	15,48	18,44	10,88	2,82	3,70	5,04
Czoło prawe R. frontal	13,75	11,30	8,42	9,80	19,11	9,02	3,48	3,54	4,31
Czoło lewe L. frontal	18,75	7,47	8,20	13,38	13,90	10,64	3,74	3,74	3,73
Ciemie prawe R. parietal	16,40	9,14	6,15	9,70	9,85	9,33	3,47	3,93	4,02
Ciemie lewe L. parietal	20,10	7,47	8,46	12,50	15,00	13,05	3,37	4,27	3,85
Skoń prawa R. temporal	14,90	10,28	7,72	10,50	8,69	7,20	3,71	3,65	3,87
Skoń lewa L. temporal	20,60	7,73	7,15	11,70	9,39	11,35	3,89	3,66	3,99
Potylica prawa R. occipital	15,80	8,96	9,32	9,62	10,11	10,82	4,04	4,42	4,48
Potylica lewa L. occipital	22,38	6,63	8,38	14,15	14,90	17,42	3,33	4,44	4,25

może być częściowo spowodowany zmianą objętości łożyska naczyniowego. Warto podkreślić, że wzrost stężenia izotopu występował również w obrębie pnia mózgowego i w mózdzku, to jest w okolicach, w których zatory lokalizują się stosunkowo rzadko. Wyniki pomiarów u królika z 10-minutowym przeżyciem i tym samym czasem krążenia izotopu (po wstrzyknięciu 1 cm³ powietrza) wykazały dwu i trzykrotny wzrost aktywności wycinków z hyperaktywnością półkuli prawej (wykres 2 i 3) w 1 przypadku, w 2 — bez wyraźnej akcentacji po któ-



Wykres 2. Rozkład aktywności w płacie czołowym królika w różnym czasie po wstrzyknięciu powietrza do tętnicy szyjnej wspólnej. Czas krążenia NaJ-¹³¹ 10 minut.

Diagram 2. Distribution of activity in the frontal lobe of a rabbit at different times after air injection into the common carotid artery. Time of Na¹³¹I circulation 10 minutes



Wykres 3. Aktywność wzgórza w czasie 10 minut — 2 godziny po embolizacji. Czas krążenia NaJ-¹³¹ 10 minut.

Diagram 3. Activity of thalamus 10 minutes — 2 hours after induction of embolism. Time of circulation of Na¹³¹I 10 minutes.

rejkolwiek stronie. Po wstrzyknięciu NaJ-131 w 20 minut po embolizacji i 10 minutach krążenia izotopu stwierdzono wzrost aktywności w stosunku do poprzedniej grupy w wycinkach z półkuli lewej, a zmniejszenie aktywności w półkuli prawej oraz wyraźną różnicę w koncentracji J-131 w obu półkulach z hyperaktywnością po stronie lewej, to jest po stronie wstrzyknięcia powietrza (tab. 4, wykres 2 i 3). W przypadku 1-godzinnych zatorów przy tym samym czasie krążenia trasera radioaktywność obu półkul zmniejsza się, zmniejszając się też różnice aktywności między nimi, ale utrzymuje się jeszcze zdecydowanie hyperaktywność lewej półkuli. 2 godziny po embolizacji spadek aktywności wycinków jest bardzo wyraźny. Stężenie izotopu przekracza bardzo nieznacznie średnie wartości dla królików zdrowych z minimalną tylko różnicą aktywności na korzyść lewej półkuli.

Po podaniu izotopu w 2 godziny po embolizacji, pomimo długiego czasu krążenia trasera, nie stwierdzono wzrostu aktywności wycinków, ani różnicy aktywności pomiędzy obu półkulami.

Grupa II

Seria a

U zdrowych kotów, którym wstrzyknięto NaJ-131 analiza rozkładu radioaktywności w obrębie pobranych struktur wykazała najniższe stężenie izotopu w rdzeniu niezależnie od czasu krążenia znacznika. Opuszka miała zawsze większe stężenie izotopu od mostu i płaszcza mózgowego, a aktywność mózdzku była zwykle wyższa od aktywności zwojów podstawy i wycinków z półkul mózgowych. W okolicy czołowej i potylicznej stwierdzano przeważnie nieco wyższe stężenie izotopu niż w okolicy ciemieniowej. Różnice bezwzględnych aktywności analogicznych skrawków pobranych z obu półkul mózgowych wahały się zwykle w granicach 10%, natomiast sama kora niezależnie od okolicy była o 20% bardziej aktywna od istoty białej. Wraz z czasem krążenia NaJ-131 zwiększał się stosunek aktywności wycinków do aktywności surowicy (tab. 5). Narastanie aktywności było większe w okresie pierwszych 2 godzin niż pomiędzy 2 i 24 godzinami. Aktywność płynu mózgowo-rdzeniowego, podobnie jak u królików, była minimalna w stosunku do aktywności surowicy i w czasie 1—24 godziny wahała się w granicach 1,27—2,67%.

Rozkład aktywności w narządach wewnętrznych układał się podobnie, jak w I grupie doświadczeń.

Tabela 5. Rozkład aktywności w mózgu kota w różnym czasie po wstrzyknięciu NaJ-¹³¹ITable 5. Distribution of activity in cat brain at various times after injection of Na ¹³¹I

	10 minut 10 minutes	20 minut 20 minutes	30 minut 30 minutes	60 minut 60 minutes	2 godziny 2 hours	24 godziny 24 hours
	%	%	%	%	%	%
Surowica Serum	100	100	100	100	100	100
Płyn mózg.-rdzeń. Cerebrospinal fluid	1,24	1,58	1,46	1,33	1,92	2,67
Rdzeń Medulla	1,82	2,38	2,34	3,26	4,12	5,21
Opuszka Medulla oblongata	3,34	2,79	3,20	5,30	5,02	6,12
Most Pons	2,38	2,62	2,62	3,95	4,97	6,00
Móżdżek Cerebellum	2,74	3,76	3,35	5,30	5,32	6,89
Wzgórze p. R. thalamus	3,21	2,36	4,73	4,01	4,97	6,21
Wzgórze l. L. thalamus	2,44	2,44	4,52	3,98	4,82	6,37
Czoło p. R. frontal	2,57	2,56	2,97	3,83	4,59	5,85
Czoło l. L. frontal	2,54	2,84	3,33	3,45	4,21	5,52
Ciemień-skróń p. R. parietotempo- ral	2,44	2,46	2,85	3,64	5,09	6,14
Ciemień-skróń l. L. parietotempo- ral	3,00	2,72	3,70	3,82	5,12	6,28
Potylica p. R. occipital	3,12	3,87	3,35	4,07	5,54	6,26
Potylica l. L. occipital	3,82	2,72	3,90	4,32	5,23	6,01

Seria b

1. Rozmiękanie mózgu

Obserwacje makroskopowe we wczesnym okresie rozwoju martwicy.

Po 2 godzinach od zamknięcia tętnicy środkowej mózgu stwierdzono już asymetrię półkul oraz nieznaczne obniżenie spoistości tkanki. Granica ogniska w tym okresie była niewidoczna.

Po 24 godzinach asymetria półkul jest bardzo duża, zakręty po stronie ogniska sprasowane zupełnie, a rowki ledwie zaznaczone. Na przekrojach czołowych komory boczne były zaciśnięte, ognisko wyraźnie widoczne, granica między korą i istotą białą zatarta. Martwica była bardzo rozległa i obejmowała prawie całą półkulę (okolicę czołowo-skroniowo-ciemiennową) z wyjątkiem biegunów czołowych i potylicznych oraz zakrętu równoległego do szczeliny podłużnej mózgu i zwojów podstawy. Konsystencja ogniska była wyraźnie obniżona — tkanka w tym okresie sprawiała wrażenie rozplywającej się masy.

W 48-mio i 72-godzinnym ognisku rozmiękania rozplywanie tkanki jest już bardzo zaawansowane. Ognisko stanowi półpłynną masę, która na przekrojach zapada się i oddziela od otoczenia.

Badanie mikroskopowe. Już po 1 godzinie pole martwicy na preparatach przeglądowych różni się od tkanki nie uszkodzonej lekkim zblednięciem (rys. 1). Pojedyncze włókna mielinowe są obrzmiałe i nierówne. W neuronach widoczna jest rozpoczynająca się tigroliza i lekki obrzęk. W korze spotyka się drobne krwotoczki okołonaczyniowe.

Po 4 godzinach pole martwicy dosyć dobrze odcina się od otoczenia, zblednięcie ogniska jest wyraźne. Zaznacza się postępujące uszkodzenie neuronów oraz włókien mielinowych i lekkie rozluźnienie struktury tkankowej. Zaznacza się obrzęk i chromatoliza komórek glejowych. Wokół pojedynczych naczyń spotyka się przesieki okołonaczyniowe w postaci „jezierek”.

W 10-godzinnym ognisku martwicy struktura tkanki zaczyna się zacierać. Widoczne są dość duże opustoszenia komórkowe (ryc. 2 i 3), zarówno neuronów, jak i w mniejszym stopniu gleju oraz cienie rozpadających się komórek. Od strony opon zaczyna się inwazja komórek wielojądrowych, naciekających górne warstwy kory i skupiających się wokół naczyń.

Martwica 24-godzinna. Na preparatach widoczne jest oddzielanie się ogniska (ryc. 4). Ubytki komórkowe są bardzo rozległe. Struktura warstwowa kory widoczna jest tylko w obrębie dwóch górnych warstw. Tkanka jest wyraźnie gąbczasta. W obrębie ogniska spotyka się pola martwicy skrzepowej. Większość włókien mielinowych barwi się błado, część z nich jest obrzękła, pofragmentowana, spotyka się liczne kule mielinowe. Leukocyty tworzą w górnych warstwach kory okołonaczyniowe „mufki” i są luźno rozsiane w polu martwicy. Widoczna jest niewielka ilość detrytu z rozpadłych komórek.

W 48-godzinnym ognisku (ryc. 5) pole martwicy pokrywają leukocyty i detryt. Tkanka ogniska ma wygląd siatki o dużych, nieregularnych oczkach. W niektórych partiach ogniska widoczne są cienie komó-

rek, gdzie indziej barwiące się tylko eozyną pola. Pojawiają się pojedyncze komórki żerne. Obrzęk jest bardzo nasilony w obrębie całej półkuli (ryc. 6).

Martwica 72-godzinna. Ognisko pokryte jest w większości przez detryt komórkowy (ryc. 7). W oponach widoczny jest rozplam fibroblastów i naczyń włosowatych (ryc. 8), penetrujących do tkanki martwiczej. Rozpad elementów komórkowych i mieliny jest prawie całkowity. W sąsiedztwie ogniska spotyka się okołonaczyniowe nacieki limfocytarne.

Okres zaawansowanej martwicy (ognisko 1, 2 i 3-miesięczne). Po 1 miesiącu widoczny jest makroskopowo ubytek tkanki z zaciągnięciem powierzchni mózgu (ryc. 9). Na zewnętrznej powierzchni półkuli ognisko przedstawia się jako nieregularne, żółto-brązowo zabarwione pole, o ziarnistym wyglądzie i zwiększonej konsystencji. Na przekrojach stwierdza się, że organizacja jest tylko powierzchowna, natomiast głębsze partie ogniska mają półpłynną konsystencję. Układ komorowy jest obustronnie poszerzony, bardziej po stronie uszkodzenia.

W ogniskach 2 i 3-miesięcznych ubytek tkanki jest większy, a sama martwica wyraźnie głębiej zorganizowana. Obustronnie znacznego stopnia wodogłowie (ryc. 11).

Kontrola mikroskopowa potwierdziła rozległą rozbiórkę makrofagową w centralnej części ogniska (ryc. 10) z organizacją mezodermalno-glejową od strony opon w ognisku 1-miesięcznym. W przypadku 2-miesięcznym organizacja była bardziej zaawansowana, w przypadku 3-miesięcznym proces bliznowacenia stwierdzono w obrębie całego ogniska (ryc. 12), ale pomiędzy mostkami łącznotkankowymi i pasmami włókien glejowych widoczne były mniej lub bardziej rozległe pola makrofagów, często obładowanych homosyderyną. Na pograniczu ze zdrową tkanką stwierdzało się liczne formy tuczne astrogleju. Pomimo osłony antybiotykowej, jaką koty otrzymywały przez kilka dni po zabiegu, prawie w każdym przypadku z długim przeżyciem widoczne były drobne, niekiedy nawet dosyć dobrze otorbione ropnie.

Badanie izotopowe. Wyniki uzyskane w różnym okresie rozwoju ogniska rozmiękania i przy różnych czasach krążenia NaJ-131 zostały zestawione w tab. 6. Pomiar radioaktywności wykonane po 2 godzinach krążenia NaJ-131 w różnych okresach rozwoju martwicy wykazały, że w przypadku 2-godzinnego ogniska rozmiękania tkanka ogniska miała 5 razy wyższą aktywność od tkanek kontrolnych, a w 24-godzinnym ognisku stężenie izotopu przewyższało aktywność kontroli 5—7 razy, w 72-godzinnym ognisku aktywność tkanki nekrotycznej była 23 razy większa od aktywności kontroli. Aktywność 1-miesięcznego ogniska była 6 razy większa od aktywności wycinków kontrolnych.

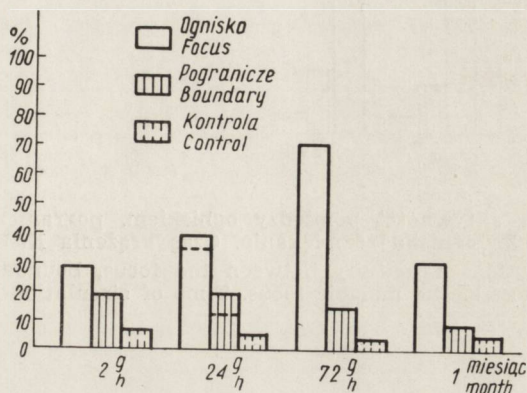
Tabela 6. Rozmiękanie. Rozkład aktywności między ogniskiem, pograniczem i kontrolą w różnym okresie rozwoju martwicy i przy różnym czasie krążenia NaJ-131

Table 6. Malacia. Distribution of activity between focus, boundary and control at different stages in the development of necrosis and at different times of circulation of Na¹³¹I

Wiek ogniska Age of focus	Czas krążenia NaJ-131 Time of circulation of Na ¹³¹ I	Stosunek surowicy (100%) Relation to serum (100%)			Stosunek do kontroli (1) Relation to control (1)	
		ogniska focus	pogranicza boundary	kontroli control	ogniska focus	pogranicza boundary
2 godziny 2 hours	2 godziny 2 hours	26,90	16,87	5,46	4,94	3,09
24 godziny 24 hours	10 minut 10 minutes	5,73	1,95	1,51	3,79	1,29
24 godziny 24 hours	1 godzina 1 hour	27,30	10,52	3,75	7,30	2,81
24 godziny 24 hours	2 godziny 2 hours	38,20	11,85	4,93	7,74	2,40
24 godziny 24 hours	2 godziny 2 hours	33,50	18,48	4,60	7,25	4,00
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	41,10	9,97	2,57	14,15	3,44
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	77,80	17,10	5,16	11,60	3,32
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	61,00	16,48	5,55	11,38	3,11
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	84,40	23,00	6,32	13,60	3,66
72 godziny 72 hours	2 godziny 2 hours	70,00	13,45	3,42	20,43	3,94
1 miesiąc 1 month	2 godziny 2 hours	30,33	8,56	4,65	6,25	1,82
1 miesiąc 1 month	24 godziny 24 hours	27,60	9,15	7,37	3,74	1,24
3 miesiące 3 months	24 godziny 24 hours	16,78	8,55	3,85	4,34	2,23

Rozkład aktywności między ogniskiem i pograniczem w stosunku do aktywności surowicy po 2 i 24 godzinach krążenia izotopu w przypadku różnego wieku ogniska rozmiękania przedstawiono na wykresach 4 i 5. Jak wynika z tych wykresów, aktywność pogranicza ogniska zmienia się stosunkowo niewiele, jeżeli czas krążenia traseru jest taki sam (10 do 18% w stosunku do aktywności surowicy), natomiast różnice aktywności pomiędzy 2, 24 i 48 czy 72-godzinnym ogniskiem są bardzo wyraźne. Pomiar aktywności wykonany po 24 godzinach krążenia izo-

topu wykazały wzrost aktywności w ogniskach świeżych. Aktywność 24-godzinne ogniska przewyższała 12—14 razy aktywność tkanek kontrolnych (wykres 5), podczas gdy po 2 godzinach krążenia NaJ-131 dla ogniska tego samego wieku zamykała się w granicach 5—7 razy (wykres 4). W przypadku 1-miesięcznych rozmiękań aktywność tkanki ogniska w



Wykres 4. Rozkład aktywności między ogniskiem rozmiękania, jego pograniczem i kontrolą w różnym czasie po zamknięciu tętnicy środkowej mózgu. Czas krążenia NaJ-131 2 godziny. Aktywność tkanki podana w stosunku do aktywności surowicy (100%). Pozioma linia przerywana oznacza przedział wartości dla grupy doświadczeń.

Diagram 4. Distribution of activity between malacic focus, its boundary and control at different times after clamping of the middle cerebral artery. Time of circulation of Na¹³¹I 2 hours. Tissue activity is given in relation to serum activity (100%). The interrupted horizontal line denotes values in the experimental group.

stosunku do aktywności surowicy była wyższa po 2 godzinach krążenia trasera, niż po 24 godzinach. Te różnice można by wytłumaczyć różnym stopniem organizacji obu ognisk i większą ilością produktów rozpadu w 1 przypadku. Wraz z postępującą organizacją ogniska zmniejszała się jego aktywność, zmniejszała się także aktywność tkanek bezpośrednio sąsiadujących z ogniskiem.

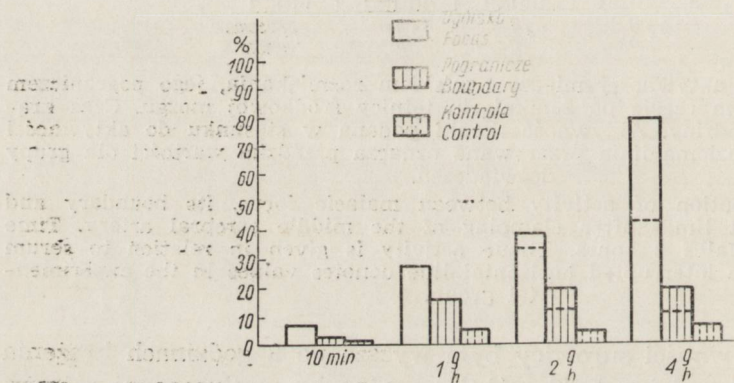
Zależność pomiędzy aktywnością ogniska i czasem krążenia NaJ-131 jest najbardziej wyraźna w przypadkach świeżego rozmiękania. Jak widać z wykresu 6, na którym przedstawiono różnice aktywności 24-godzinne ogniska rozmiękania w zależności od czasu krążenia znacznika, aktywność ognisk wzrastała bardzo wyraźnie wraz z czasem krążenia NaJ-131. Warto tu również podkreślić, że już po 10 minutach krążenia izotopu aktywność ogniska była prawie 4 razy większa od aktywności tkanek kontrolnych.

Pomiary zewnętrzne półkul mózgowych (po wyjęciu z czaszki) wykazały tak w przypadku 1, jak i 3-miesięcznym hyperaktywność półkuli



Wykres 5. Rozkład aktywności pomiędzy ogniskiem, pograniczem i kontrolą w zależności od wieku ogniska rozmiękania. Czas krążenia $Na^{131}I$ 24 godziny.

Diagram 5. Distribution of activity between the focus, boundary zone and control in relation to age of the malacic focus. Time of circulation of $Na^{131}I$ 24 hours.



Wykres 6. 24-godzinne ognisko rozmiękania. Narastanie aktywności ogniska wraz z dłuższym czasem krążenia $Na^{131}I$. Po 10 minutach krążenia izotopu tkanka ogniska jest hiperaktywna w stosunku do tkanek kontrolnych. Wzrost aktywności w ognisku jest znacznie większy niż w polu obrzęku obocznego.

Diagram 6. 24 hours' malacic focus. Increasing activity of the focus in proportion to time of circulation of $Na^{131}I$. After 10 minutes the focal tissue is hyperactive in relation to control tissues. Increases in activity of the focus is much greater than in the field of collateral edema.

z martwicą, występującą pomimo znacznego ubytku wagi (do 30%) tej półkuli.

2. Krwotoki śródmiąższowe

Obraz morfologiczny. Kontrola makroskopowa ognisk 24 i 48-godzinnych wykazała umiarkowany obrzęk po stronie ogniska. Na przekrojach czołowych ogniska o brzegach ostrych, wypełnione płynną krwią

były umiejscowione w istocie białej płata czołowego, rzadziej obejmowały również częściowo okolice ciemieniową (ryc. 13 i 14). Przeciętna wielkość ogniska 1,2—1,5 x 8,0—0,5 cm.

Po miesiącu ogniska miały postać wąskiej szczeliny długości 1—1,2 cm i szerokości 2—3 mm o brunatnawo podbarwionych, gładkich ścianach (ryc. 15).

Tabela 7. Krwotoki. Rozkład aktywności pomiędzy ogniskiem, pograniczem i kontrolą w różnym okresie rozwoju ogniska krwotocznego i przy różnym czasie krążenia NaJ-131

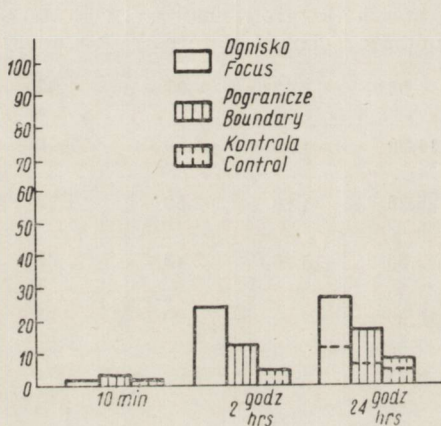
Table 7. Hemorrhage. Distribution of activity between focus, boundary and control at different stages in the development of the hemorrhagic focus and at different times of circulation of Na¹³¹I

Wiek ogniska Age of focus	Czas krążenia NaJ-131 Time of cir- culation of Na ¹³¹ I	Stosunek do surowicy (100%) Relation to serum (100%)			Stosunek do kon- troli (1) Relation to control (1)	
		ogniska focus	pogranicza boundary	kontroli control	ogniska focus	pogranicza boundary
24 godziny 24 hours	10 minut 10 minutes	0,60	1,96	1,62	0,37	1,22
24 godziny 24 hours	2 godziny 2 hours	23,90	11,28	4,58	5,20	2,46
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	10,80	5,26	4,13	2,60	1,28
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	12,30	7,35	5,76	2,13	1,28
24 godziny 24 hours	24 godziny 24 hours	27,60	15,90	7,05	3,90	2,23
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	31,10	8,98	5,25	5,92	1,71
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	31,90	17,00	3,77	8,45	4,52
48 godzin 48 hours	24 godziny 24 hours	44,20	10,12	5,42	8,15	1,87
1 miesiąc 1 month	2 godziny 2 hours	6,50	4,87	4,86	1,33	1,04
1 miesiąc 1 month	24 godziny 24 hours	9,69	9,03	8,78	1,10	1,03

Badanie mikroskopowe. W ognisku 24-godzinnym liczne krwinkotoki w otoczeniu ogniska. Wąskie pasemko tkanki w otoczeniu ogniska miało rozluźnioną strukturę i pokryte było niewielką ilością luźno rozsianych leukocytów. Stwierdzano zblednięcie mieliny wokół ogniska, obrzęk i fragmentację osłonek, liczne kule mielinowe oraz obrzęk komórek glejowych. Po 48 godzinach — odczyn glejowo-mezodermalny.

Ognisko 1-miesięczne z wykształconą torebką glejowo-łącznotkankową otoczone było wąskim pasemkiem nekrotycznej tkanki, pokrytej gęsto makrofagami (ryc. 16), z zagęszczeniem tucznych astrocytów na obwodzie.

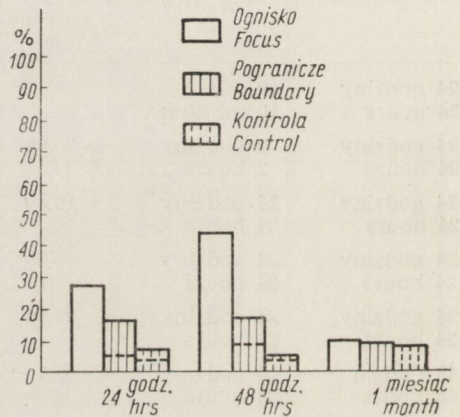
Badanie izotopowe. Wyniki uzyskane w przypadku krwotoków zostały zestawione w tab. 7. Pomiary aktywności świeżego ogniska krwotocznego wykazały: po 10 minutach krążenia NaJ-131 aktywność 24-godzinne krwotoku była niższa od aktywności kontroli (stosunek ogniska do kontroli wynosił 0,37 : 1); po 2 godzinach krążenia znacznika 24-godzinne ognisko miało 5 razy wyższą aktywność od aktywności kontroli (wykres 7). Aktywność ogniska w stosunku do aktywności surowicy zwiększała się wraz z czasem krążenia znacznika, przy czym narastała także aktywność pogranicza.



Wykres 7

Wykres. 7. Krwotok 24-godzinny. Rozkład aktywności między ogniskiem, pograniczem i kontrolą przy zmiennym czasie krążenia NaJ-131 .

Diagram 7. 24 hours' hemorrhage. Distribution of activity between the focus, boundary and control at different times of circulation of Na^{131}I .

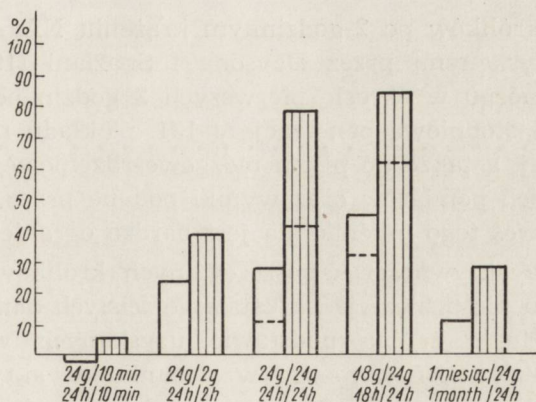


Wykres 8

Wykres 8. Rozkład aktywności między ogniskiem, pograniczem i kontrolą przy zmiennym wieku morfologicznym ogniska krwotocznego i 24 godzinach krążenia NaJ-131 .

Diagram. 8. Distribution of activity between the focus, boundary and control at different morphologic age of the hemorrhagic focus and 24 hours' circulation of Na^{131}I .

W przypadku ognisk 1-miesięcznych aktywność torebki ogniska w stosunku do aktywności surowicy nie przekraczała 10%, a różnice pomiędzy pograniczem ogniska i kontrolą były bardzo niewielkie (wykres 8).



Wykres 9. Stosunek aktywności ogniska do aktywności surowicy w krwotoku i rozmiękaniu (słupek pionowo zakreskowany).

Diagram 9. Relation of focus activity to serum activity in hemorrhage and malacia (cross-hatched vertical column).

OMÓWIENIE I DYSKUSJA WYNIKÓW

Grupa I.

Seria a i b

Przechodzenie jonów nieorganicznych do tkanki mózgowej w warunkach prawidłowego funkcjonowania bariery krew — mózg jest bardzo ograniczone i różne dla rozmaitych jonów. Doświadczenia Borella i Örströma (1945) z radioaktywnym fosforem przeprowadzone na królikach i szczurach wykazały, że tylko 0,02% ogólnej ilości P-32 podanej parenteralnie przechodzi do mózgu w czasie pierwszych 12 godzin. Po wstrzyknięciu dożylnym Bakay (1956) stwierdził największe aktywności w splocie, przysadce i szyszynce. Aktywności w mózgu były stosunkowo niewielkie i zawsze wyższe w korze niż w istocie białej. Stężenie radioaktywnego fosforu wzrastało w mózgu bardzo powoli, a równowagę z surowicą krwi osiągało między 7—8 dniem po iniekcji. Woodbury (1958) badając przechodzenie S-35 do kory mózgu szczura stwierdził, że przestrzeń dla siarczanów waha się w granicach 3,9%. Barlow i wsp. (1961) określili ją w mózgu kota na 2—4%. Przestrzeń dla rodanków wynosi według wyników Streicher i wsp. (1964) około 12%, dla chlorków 31,4%, dla sodu 34,6% (Manery i Hastings 1939, Hahn i Hevesy 1940, Davson 1955). Davson i Spaziani (1959) obliczyli przestrzeń dla jodu-131 u królika po 2 godzinach krążenia izotopu na 3—4%.

W założeniu naszego doświadczenia nie było obliczanie przestrzeni, a analiza radioaktywności tkanki nerwowej w różnym czasie po podaniu traseru. Przyjmując jednak, że w 100 g tkanki mózgowej znajduje się 1,2 ml krwi (Davson i Spaziani 1959), albo że zajmuje ona 2% objętości tkanki (Barlow i wsp. 1961), teoretycznie obliczona przez nas

przeźren dla królików po 2-godziennym krążeniu NAJ-131 jest zgodna z wynikami uzyskanymi przez Davsona i Spaziani (1959). Narastanie aktywności w mózgu w okresie pierwszych 2 godzin po podaniu izotopu wskazuje na stopniową penetrację J-131 z układu naczyniowego do tkanki nerwowej, a także do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jak wskazują wyniki naszych pomiarów oraz wyniki podane przez Davsona i Spaziani (1959), zakres tego przenikania jest bardzo ograniczony (wykres 1).

Duże wahania aktywności u poszczególnych królików z tym samym czasem przeżycia nie pozwalają na ustalenie ścisłych danych liczbowych. Wydaje się jednak, że na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że aktywność w mózgu w stosunku do aktywności surowicy nie utrzymuje się przy 2 i 24 godzinach krążenia izotopu w tym samym przedziale wartości. W oparciu o metodę bezpośredniego pomiaru tkanek nie możemy dyskutować, czy J-131 po uzyskaniu maksymalnego stężenia w mózgu utrzymuje się w tkance na stałym poziomie przez pewien okres czasu, czy też pomimo spadku aktywności w surowicy nadal przenika do przestrzeni pozanaczyniowej. Możemy jednak z całą pewnością stwierdzić, że po 24 godzinach i dłużej, aktywność mózgu w stosunku do aktywności surowicy zwiększa się, a śladowe ilości J-131 pozostają w układzie nerwowym przez dłuższy okres czasu. Łatwe wypłukiwanie się J-131 z tkanki mózgowej zostało stwierdzone w warunkach eksperymentalnych (prawie całkowity zanik radioaktywności po zastosowaniu wymiennej perfuzji — Cutler i wsp. 1964).

Zmiany przepuszczalności bariery krew — mózg dla określonych traserów mogą występować w postaci krótkotrwałych zaburzeń, bez żadnych morfologicznie uchwytanych następstw i w postaci mechanicznego przerwania bariery krew — mózg, w którym zaburzenia utrzymują się przez dłuższy okres czasu i są spowodowane nieodwracalnym uszkodzeniem ściany naczyniowej. Towarzyszy im z reguły mniej lub bardziej nasilony obrzęk mózgu.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że jednorazowe lub frakcjonowane wstrzyknięcie do tętnicy szyjnej wspólnej powietrza nie wywołuje u zwierząt doświadczalnych żadnych mikroskopowo uchwytanych uszkodzeń (Broman 1949, Rozdilsky i Olszewski, Lee i Olszewski, Gabryel 1961). Gabryel, który badał w mikroskopie fazowo-kontrastowym zmiany obrzękowe w mózgu kotów po wstrzyknięciu 2 ml powietrza do tętnicy szyjnej wspólnej, w 5 do 7 dni po embolizacji nie znalazł żadnych istotnych zmian. Pomimo braku morfologicznych ekwiwalentów uszkodzenia bariery krew — mózg, przerwanie jej w przypadku zatorów powietrznych zostało wykazane jeszcze przy użyciu tradycyjnych indykatorów. Broman (1949) stosując błękit trypanu stwierdził zaburzenia przepuszczalności naczyniowej dla tego barwnika po 10—20 mi-

nutach po embolizacji. Zaburzenia utrzymywały się około 1 godziny i były według Bromana następstwem przerwania kontaktu między ścianą naczynia i krwią. Późniejsze badania ze znakowaną albuminą (Rozdilsky i Olszewski, Lee i Olszewski) wykazały przerwanie bariery krew — mózg również dla białek, których przechodzenie poza układ naczyniowy jest zjawiskiem występującym zwykle w przypadkach z towarzyszącym obrzękiem mózgu. Lee i Olszewski przeprowadzili doświadczenia na królikach i kotach stosując metodę autoradiografii z albuminą znakowaną jodem-131. Zabijając zwierzęta w czasie od 30 minut do 24 godzin po wytworzeniu zatorów powietrznych, po 30 minutach stwierdzili tylko nieznaczną aktywność pozanaczyniowo. Osiągała ona maksimum po 1 godzinie, opadała w ciągu następnych 4 do 6 godzin i po 24 godzinach znikła zupełnie. Autorom tym nie udało się wykryć przerwania bariery krew — mózg dla białek, jeśli podawali albuminę w 2 godziny po wytworzeniu zatorów.

Z przeglądu przedstawionego piśmiennictwa na podkreślenie zasługują dwa fakty: 1) Przerwanie bariery krew — mózg dla wielkocząsteczkowych związków (albumina) pomimo braku morfologicznych odpowiedników w mózgu. 2) Szybkie wyrównywanie się zaburzeń przepuszczalności bariery krew — mózg, które jest właściwie momentem tłumaczącym brak zmian morfologicznych. Dodatkowo jeszcze brak zmian morfologicznych tłumaczy właściwości materiału zatorowego. Krótkotrwałe przerwanie krążenia na poziomie prekapilarów (tę lokalizację anatomiczną stwierdził zarówno Broman, jak i Olszewski) nie wywołuje bezpośrednich następstw dla ośrodkowego układu nerwowego na skutek wyrównania krążenia przez bogatą sieć włosniczek. Gdyby zaś materiał zatorowy wywołał większe uszkodzenie ścian naczyń, powinno by to znaleźć wyraz nie tylko w dłuższym utrzymywaniu się zaburzeń przepuszczalności bariery krew — mózg, ale także w wystąpieniu mikromartwic i krwotoczków okołonaczyniowych, co znane jest tak z patologii doświadczalnej, jak i ludzkiej w przypadku zatorów tłuszczowych mózgu (Harter 1947, Cammermeyer i Svank 1959, Moser i Wurnig 1954, Gabryel 1961, Zelman i Tytułska 1964). Wyniki naszych doświadczeń pozwalają stwierdzić, że zatory powietrzne powodują wzrost przepuszczalności bariery krew — mózg również dla NaJ-131. Występował on w obrębie całego mózgu z przewagą zmian po stronie embolizacji, osiągał maksimum po 1/2 — 1 godzinie i utrzymywał się do 2 godzin; po 24 godzinach nie stwierdzono już żadnych zaburzeń (wykres 2, 3). Obniżenie aktywności po stronie embolizacji po 10 minutach prawdopodobnie wytłumaczyć można różnicą stopnia ukrwienia obu półkul w tym okresie.

Zwiększona przepuszczalność bariery krew — mózg dla NaJ-131 ma w przypadku zatorów powietrznych charakter krótkotrwałego zaburze-

nia, po ustąpieniu którego jod z powrotem wraca do układu naczyniowego i pozostaje w mózgu w takiej ilości, w jakiej znajduje się w warunkach prawidłowego funkcjonowania bariery krew — mózg. Zjawisko to jest zrozumiałe wobec faktu stwierdzonego przez Lee i Olszewskiego, którzy w warunkach tego samego doświadczenia, nie stwierdzili zalegania albuminy po przerwaniu dla niej bariery krew — mózg. Szybkie znikanie traseru z mózgu skłoniło ich do zastanowienia się, w jakiej postaci i jaką drogą albumina wraca z powrotem do układu naczyniowego. Z badań w hodowli tkanek *in vitro* (Pomerat 1954, Klatzo i Miquel 1960) oraz wyników prac doświadczalnych (Klatzo i wsp. 1962, 1965) wiadomo, że komórki glejowe na drodze pinocytozy mogą absorbować wycieczone białko.

W naszym doświadczeniu z zatorami powietrznymi wzrost przepuszczalności dla jonu nieorganicznego układał się podobnie w czasie, jak w przypadku zastosowania innych traserów. Jest niewątpliwie również rzeczą interesującą w jaki sposób J-131 z tkanki mózgowej wraca z powrotem do układu naczyniowego, w kierunku przeciwnym do stopnia stężenia. Czy odbywa się to tylko za pośrednictwem astrogleju, któremu przypisuje się rolę czynnika odpowiedzialnego za selektywny transport wody i elektrolitów z krwi do tkanki nerwowej (Gerschenfeld i wsp. 1959), czy też przy udziale również innych elementów — trudno w tej chwili odpowiedzieć. Zdolność do wyrównywania zaburzeń tak przez ścianę naczyniową, jak i glej, zależna od stopnia ich uszkodzenia, decyduje o tym, czy okresowo zwiększona przepuszczalność bariery krew — mózg spowoduje trwałe zmiany morfologiczne.

Grupa II

Rozmiękania i krwotoki

Jak wykazano w przedstawionych uprzednio wynikach, przepuszczalność bariery krew — mózg zwiększa się bardzo wyraźnie, tak w świeżym rozmiękaniu, jak i krwotoku, przy czym w rozmiękaniu znacznie więcej (wykres 9). Różnice w szybkości przechodzenia traseru do obu rodzajów ognisk ujawniają się przede wszystkim przy krótkim czasie krążenia NaJ-131. Po 10 minutach krążenia izotopu ognisko rozmiękania jest hyperaktywne w stosunku do tkanek kontrolnych, podczas gdy krwotok jest w tym samym czasie hypoaktywny i daje obraz tzw. „dziury”. Różnice te można również zauważyć przy porównaniu narastania aktywności przy dłuższym czasie krążenia izotopu (wykres 6, 7). Są one znacznie większe w rozmiękaniu niż w krwotoku, co wskazuje na

różne powinowactwo nekrotycznej tkanki i wycinków krwi do J-131. Przeciętnie niższe aktywności pogranicza ogniska krwotocznego sugerują mniejsze przerwanie bariery krew — mózg dla NaJ-131 w krwotoku niż w rozmiękaniu. W rozmiękaniu aktywność pogranicza ogniska jest przy starannej preparatyce wykładnikiem stopnia obrzęku tkanki otaczającej ognisko. Jak wykazała kontrola mikroskopowa, a także pomiary wycinków z miejsc odległych od ogniska w rozmiękaniu praktycznie cała półkula jest objęta obrzękiem, zmniejszającym się stopniowo w miarę zwiększania się odległości od ogniska. Radioaktywność pogranicza wskazuje więc na stopień zwiększonej przepuszczalności bariery krew — mózg dla NaJ-131 w polu objętym obrzękiem. W przypadku krwotoków obrzęk jest znacznie mniejszy, natomiast na wynik pomiaru aktywności otoczenia ogniska wpływa dodatkowo stopień martwicy tkanki graniczącej z krwotokiem. Zmienna od przypadku do przypadku komponenta nekrotyczna rzutuje w znacznym stopniu na wyniki radioaktywności pogranicza, tłumacząc w pewnym stopniu duże rozbieżności wyników dla krwotoków w tym samym wieku morfologicznym i przy tym samym czasie krążenia znacznika.

Porównanie aktywności ogniska rozmiękania i krwotoku w okresie zaawansowanej organizacji wykazało wyraźny spadek aktywności ognisk w miarę ich gojenia. Spadek ten jest szybszy w krwotoku niż w rozmiękaniu, co wskazuje na szybszą naprawę bariery krew — mózg dla J-131 w ognisku krwotocznym. Zacierające się wcześniej różnice między pograniczem i kontrolą ogniska krwotocznego świadczą również pośrednio o mniejszym przerwaniu i szybszej naprawie bariery krew — mózg w tym przypadku.

Tzw. mechaniczne przerwanie bariery krew — mózg, jakie ma miejsce w przypadku krwotoku, czy rozmiękania mózgu przedstawia w aspekcie zmienionej przepuszczalności naczyniowej, badanej przy użyciu różnych traserów, dwa odrębne zagadnienia. Jedno stanowi stosunek znacznika do samego ogniska, drugie — jego zachowanie się w polu towarzyszącego, naczyniopochodnego obrzęku. Obrzęk naczyniopochodny jest zarówno morfologicznie, jak i biochemicznie różny od obrzęku pierwotnie komórkowego, który w warunkach doświadczalnych występuje przy zatruciu cyną (Kalsbeck i Cumings 1963, Aleu, Katzman i Terry 1963, Katzman i wsp. 1963, Torack i wsp. 1960, Bakay 1965) i który jest odpowiednikiem znanego w patologii ludzkiej tzw. toksycznego obrzęku.

W doświadczalnych uszkodzeniach mózgu (termicznych — przez zamrażanie, czy elektrokoagulację) badania ze znakowanymi białkami wykazały gromadzenie się tych traserów w polu uszkodzenia, a dopiero potem ich stopniowe przechodzenie do pola objętego obrzękiem. Jak wyka-

zały badania Klatzo i wsp. (1958, 1965), Wiśniewskiego (1965), Bakaya (1965), pole przerwanej bariery nie pokrywa się z polem obrzęku. Wspomniani autorzy stwierdzili, metodą autoradiograficzną i w mikroskopie fluorescencyjnym, że naczynia w polu objętym obrzękiem nie wykazują zmienionej przepuszczalności. Z miejsca uszkodzenia bariery krew — mózg płyn przemieszcza się stopniowo do coraz odleglejszych okolic mózgu. Bakay i Haque (1964) podając 24 godziny po wytworzeniu ogniska uszkodzenia błękit trypanu, po 1 godzinie nie stwierdzili zabarwienia istoty białej, po 6 godzinach zaobserwowali je tylko w bezpośrednim sąsiedztwie ogniska, po 24 godzinach cała istota biała była zabarwiona. Wraz z płynem obrzękowym przechodzą również jony nieorganiczne, skład płynu obrzękowego nie jest jednak identyczny z ultraprzesączmem surowicy. Ilość sodu wzrasta proporcjonalnie do zawartości wody, natomiast poziom potasu obniża się w miarę zwiększania się odległości od ogniska. Wzrost poziomu fosforu jest proporcjonalny, ale następują przesunięcia w stosunku organicznego i nieorganicznego fosforu (Bakay i Haque 1964, Bakay 1965, Pappius i Gulati 1963, Pappius 1965). Jeśli zmiany stężenia wody, sodu i chlorków odbywają się, jak stwierdził Clasen (1960), w pewnym sensie niezależnie, również związek czy jon nieorganiczny, użyty jako traser, może w różnym czasie i różnej ilości przechodzić do pola obrzęku.

W ognisku uszkodzenia o kumulacji znacznika decyduje stopień uszkodzenia bariery krew — mózg i powinowactwo metaboliczne znacznika do tkanek patologicznych ogniska (z tworzeniem lub nietworzeniem kompleksowych połączeń). W polu objętym obrzękiem skład przemieszczonego płynu zależy również — przynajmniej częściowo — od aktywnego procesu.

Przykładem jak bardzo rodzaj użytego znacznika i jego zachowanie się w stosunku do patologicznego ogniska decyduje o uzyskanym obrazie są wyniki Ojemanna i wsp. (1964), którzy w diagnostyce naczyniopochodnych uszkodzeń mózgu zastosowali As-74 i Cu-64. Wykrywalność ognisk była znacznie większa przy użyciu arsenu niż miedzi. Doświadczenia Wiśniewskiego i wsp. (1965) wykazały spadek ilości miedzi w tkance objętej martwicą. W miarę przyrostu wody spadała także zawartość miedzi w tkance objętej obrzękiem. Obserwacje te mogą tłumaczyć w pewnym stopniu rozbieżność wyników uzyskanych przez Ojemanna i wsp. przy użyciu arsenu i miedzi.

Nasze doświadczenia z zastosowaniem NaJ-131 wskazują na różne zachowanie się tego znacznika w stosunku do ogniska rozmiękania i krwotoku. Ujawnia się to przede wszystkim w różnej szybkości przechodzenia NaJ-131 do obu rodzajów ognisk, najwyraźniej przy krótkim czasie krążenia izotopu, kiedy po 10 minutach otrzymano w krwotoku

obraz tzw. „dziury” (Magalotti i Hummon 1960), podczas gdy ognisko rozmiękania było w tym samym czasie 4 razy bardziej aktywne niż tkanki kontrolne. Szybkie przechodzenie J-131 do ogniska rozmiękania spowodowane jest prawdopodobnie jego powinowactwem do nekrotycznych tkanek. Jest rzeczą znaną, że J-131 nie znakuje bezpośrednio białek surowicy *in vivo* (Beierwaltes i wsp. 1961). W ognisku martwicy albuminy, względnie inne białka zostają rozbite na mniejsze cząsteczki, które być może tworzą kompleksowe połączenia z jodem-131. Dotychczasowe wyniki izotopowej encefalometrii, poparte niejednokrotnie bezpośrednimi pomiarami (przypadki autopsyjne lub po interwencji neurochirurgicznej) wskazują na odmienne zachowanie się krwotoku i rozmiękania, również w stosunku do innych traserów.

Bakay (1956) stosując radioaktywny fosfor P-32 w przypadku krwotoków ludzkich, zakończonych zejściem śmiertelnym i podając izotop wkrótce po incydencie udarowym, stwierdził w przypadku z 10-dniowym przeżyciem aktywność krwiaka niższą o 50—75%, a w przypadku 4-tygodniowego ogniska — o 80% niższą od aktywności kontrolnych wycinków drugiej półkuli. W przypadku rozmiękania ognisko wykazywało hyperaktywność. Podobne obniżenie aktywności krwiaka w przypadku zastosowania albuminy J-131 stwierdził Feindel i wsp. (1961) oraz Tator i wsp. (1965).

W badaniach gammaencefalograficznych z zastosowaniem tego samego traseru Gras i wsp. (1960) stwierdzali w krwotokach hypoaktywność w stosunku do tkanki otaczającej po 2 i 24 godzinach krążenia izotopu.

W naszym doświadczeniu z NaJ-131 uzyskano hypoaktywność ogniska krwotocznego tylko we wczesnym okresie i przy krótkim czasie krążenia izotopu (10 minut). Po 2 godzinach i dłuższym czasie krążenia NaJ-131, ogniska były zawsze hyperaktywne.

Wydaje się, że warto tu zwrócić uwagę, że zarówno wielkość jak i kształt ogniska nie pozostają bez wpływu na przechodzenie J-131 do krwotoku w naszych warunkach doświadczalnych. Duża w stosunku do ilości wynaczynionej krwi powierzchnia tkanki graniczącej z ogniskiem wpływa na szybkość i stopień dyfuzji izotopu do ogniska.

W zależności od czasu krążenia NaJ-131 stosunek aktywności ogniska i pogranicza zachowuje się odmiennie w fazie ostrej i w okresie przewlekłym w obu typach ognisk. W 1-miesięcznym krwotoku pogranicze ogniska w stosunku do aktywności surowicy prawie nie różni się od wartości dla kontroli tak przy 2 jak i 24 godzinach krążenia znacznika. Wzrost aktywności ogranicza się właściwie tylko do torebki ogniska. Natomiast w 1 i 3-miesięcznym rozmiękaniu zarówno samo ognisko, jak i jego pogranicze wykazują jeszcze wyraźną hyperaktywność, świad-

czącą o utrzymujących się tu znacznie dłużej zaburzeniach przepuszczalności bariery krew — mózg dla J-131.

W miarę więc upływu czasu po ostrym incydencie bariera krew — mózg dla NaJ-131 ulega częściowemu naprawieniu, przy czym naprawa jest tu znacznie szybsza w ognisku krwotocznym niż w rozmiękaniu. W fazie ostrej rozmiękania wzrost aktywności ogniska przy dłuższym czasie krążenia NaJ-131 jest znacznie większy niż jego pogranicza. Wydaje się to o tyle ważne w aspekcie praktycznym, że ogniska, których ze względu na mniejsze rozmiary, czy głębszą lokalizację nie udało się wykryć po 2 godzinach, mogą po 24 godzinach ujawnić się w obrazie gammaencefalograficznym. W świeżym krwotoku zarówno aktywność samego ogniska, jak i narastanie tej aktywności wraz z czasem krążenia traseru są znacznie mniejsze. Wydaje się, że w tym przypadku wzrost aktywności pogranicza przy dłuższym czasie krążenia izotopu może utrudniać wykrycie lokalizacji ogniska, którego aktywność będzie się bardziej zbliżała do aktywności obrzękłej tkanki.

Z porównania wyników otrzymanych metodą izotopową i obrazu mikroskopowego można sądzić, że maksymalną aktywność ogniska rozmiękania otrzymuje się w okresie rozplywania się tkanki. W okresie, w którym zaczyna dominować rozbiórka makrofagowa i narastają wytwórcze odczyny łącznotkankowe, aktywność ogniska zgodnie z otrzymanymi wynikami zmniejsza się.

Oczywiście nie można wyników otrzymanych metodą bezpośrednich pomiarów tkanki zwierzęcej przenosić w sposób mechaniczny na warunki występujące w patologii ludzkiej. Wykorzystanie jakiegokolwiek izotopu do badań diagnostycznych powinno być jednak poprzedzone jego zastosowaniem w warunkach doświadczalnych, które pozwolą w sposób bezpośredni przeanalizować zachowanie się znacznika w różnych typach ognisk i dowolnie określonych warunkach.

Przy zachowaniu powyższych zastrzeżeń metoda izotopowa może pozwolić na różnicowanie ogniskowych naczyniopochodnych uszkodzeń tkanki mózgowej.

WNIOSKI

1. Aktywność tkanki mózgowej zdrowego królika w stosunku do aktywności surowicy w okresie 2—24 godziny po podaniu znacznika NaJ-131 waha się w granicach 3,5—7%. W tym przedziale czasu, przy znacznym spadku aktywności bezwzględnej, stosunek aktywności tkanki mózgowej do aktywności surowicy nieznacznie wzrasta.

2. Wywołanie zatorów u królika przez wstrzyknięcie do tętnicy szyjnej wspólnej 1 cm³ powietrza powoduje już po 10 minutach wy-

rażny wzrost przepuszczalności bariery krew — mózg dla NaJ-131. Osiąga on maksimum wartości po 30 minutach. Po 2 godzinach nie stwierdzono żadnych różnic w koncentracji znacznika w porównaniu do wartości otrzymanych dla normy.

3. W przypadku doświadczalnego krwotoku i rozmiękania wywołanego u kota J-131 zachowuje się odmiennie w stosunku do obu typów uszkodzeń. Tkanka nekrotyczna wykazuje większe powinowactwo do tego znacznika niż wynaczyniona krew.

4. W przypadku krwotoku uzyskano po 10 minutach krążenia NaJ-131 hypoaktywność ogniska (tzw. „dziurę”), w tym samym okresie ognisko rozmiękania wykazywało wyraźny wzrost aktywności w stosunku do tkanek kontrolnych.

5. We wczesnym okresie uszkodzenia J-131 po 2 godzinach krążenia znajduje się zarówno w obrębie ogniska, jak i w polu obrzęku.

Po 24 godzinach wzrost aktywności w ognisku rozmiękania jest nieproporcjonalnie większy niż w polu obrzęku obocznego. Różnice te w krwotoku są znacznie mniejsze.

6. Niezależnie od czasu krążenia znacznika we wczesnym okresie uszkodzenia aktywność ogniska rozmiękania była zawsze wyższa, a różnica między pograniczem i ogniskiem większa niż w krwotoku.

7. W ostrej fazie rozmiękania wzrost aktywności ogniska przy dłuższym czasie krążenia NaJ-131 jest znacznie większy niż jego pogrnicza.

W aspekcie praktycznym w odniesieniu do izotopowej encefalometrii: ogniska, których ze względu na mniejsze rozmiary, czy głębszą lokalizację nie udało się wykryć po 2 godzinach, mogą się ujawnić po 24 godzinach.

8. Uszkodzenie bariery krew — mózg dla NaJ-131 jest znacznie większe w rozmiękaniu niż w krwotoku. W miarę organizacji obu typów ognisk przepuszczalność bariery krew — mózg dla NaJ-131 zmniejsza się, przy czym zaburzenia te cofają się szybciej w krwotoku niż w rozmiękaniu.

9. Na podstawie porównania wyników otrzymanych metodą izotopową i obrazu morfologicznego można sądzić, że maksymalną aktywność ogniska rozmiękania otrzymuje się w okresie rozplywania się tkanki. W okresie rozbiórki makrofagowej i narastających odczynów wytwórczych, aktywność ogniska — zgodnie z otrzymanymi wynikami — zmniejsza się.

10. Metoda izotopowa może pozwolić na różnicowanie naczyńopochodnych uszkodzeń mózgu przy uwzględnieniu czasu dzielącego badanie od ostrego incydentu i dokładnej znajomości zachowania się użytego znacznika w stosunku do różnych typów uszkodzenia.

И. Б. Зельман

БАРЬЕР КРОВЬ-МОЗГ ДЛЯ NaJ-131 В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ
И В СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА

Содержание

Исследовалась динамика проницаемости барьера кровь-мозг для NaJ-131: 1) в нормальных условиях, 2) в случае острых расстройств кровообращения вызванных воздушными эмболиями и 3) при маляции и интрапаренхиматозном кровоизлиянии в стадии некроза и продвинутой организации очагов.

Опыты проводились на кроликах и кошках. В группе эмболий кроликам в сонную артерию вводили 1 мл воздуха. Маляцию получали путем перекрытия клипсом средней мозговой артерии, кровоизлияние — путем введения в белое вещество лобной доли 2 мл гепаринизированной собственной крови кошки. Применялся метод непосредственного измерения тканей. Результаты изотопных исследований сопоставлялись с морфологической картиной.

На основании проведенных исследований определяются следующие выводы:

1. Активность мозговой ткани кролика по отношению к активности сыворотки в периоде 2—24 часов после введения NaJ-131 колеблется в пределах 3,5—7%. В этом промежутке времени, при значительном падении абсолютной активности, отношение мозговой ткани к активности сыворотки незначительно увеличивается.

2. После введения в сонную артерию кролика 1 мл воздуха 10 минут спустя наблюдается значительный рост проницаемости барьера кровь-мозг для NaJ-131. Она достигает максимальной точки через 30 минут. В 2 часа после эмболизации не обнаружили разниц в концентрации меченого препарата в сравнении с контрольной группой.

3. При экспериментальном кровоизлиянии и маляции вызванной у кошки поведение J-131 неодинаково для обоих видов повреждений.

Некротная ткань отличается повышенным средством к изотопу, чем экстравазированная кровь.

4. В случае кровоизлияния в 10 минут после введения NaJ-131 была получена гипоактивность очага, в то-же время маляционный очаг оказался отчетливо гиперактивным в сравнении с контрольными тканями.

5. В раннем периоде повреждения, J-131 после двухчасовой циркуляции находится так в пределах очага, как и в региональном отеке. После 24-часовой циркуляции изотопа рост активности в маляционном очаге непропорционально выше роста активности в пределах окружающего отека. Эти разницы при кровоизлиянии оказываются менее выраженными.

6. В раннем периоде повреждения, независимо от срока циркуляции NaJ-131 активность очага маляции всякий раз оказывалась меньшей, чем при кровоизлиянии.

7. Повреждение барьера кровь-мозг для NaJ-131 выражено значительно сильнее при маляции, чем при кровоизлиянии. По мере организации обоих видов очагов проницаемость барьера кровь-мозг для NaJ-131 уменьшается, причем нарушения нормализуются быстрее при кровоизлиянии, чем при маляции.

8. На основании сопоставления результатов, полученных при изотопном методе с морфологическими данными можно предполагать, что максимальная активность очага маляции получается в стадии расплавления ткани. В стадии микрофагового распада и нарастающих прогрессивных реакций активность очага, согласно полученным результатам, уменьшается.

9. Изотопный метод может быть полезным при дифференцировании возогенных повреждений мозга с учетом промежутка времени разделяющего исследование от острого инцидента и тщательного изучения поведения употребленного изотопа при разных видах повреждений.

I. B. Zelman

THE BLOOD-BRAIN BARRIER FOR NA ¹³¹I UNDER NORMAL CONDITIONS AND IN VASCULAR PATHOLOGY OF THE BRAIN

Summary

Dynamics of the permeability of the blood-brain barrier for Na¹³¹I has been studied: 1) under normal conditions, 2) in acute disorders of circulation caused by air embolism, and 3) in malacia and interstitial hemorrhage in the stages of necrosis and advanced organization of the foci.

The experiments were carried out with rabbits and cats. Air embolism was induced by injecting 1 ml of air into the common carotid artery in rabbits. Malacia was induced by clamping the middle cerebral artery, and hemorrhage by injecting 2 ml of the cat's own heparinized blood into the white substance of the frontal lobe. The method of direct measurement of the tissues was used. Results of isotope studies were correlated with the morphologic pattern.

Conclusions:

1. Activity of brain tissue in the rabbit in relation to serum activity 2—24 hours after injection of Na¹³¹I varies between 3.5 and 7%. During this period, absolute activity drops markedly, but the ratio of brain: serum activity shows a slight increase.

2. Ten minutes after injection of 1 ml of air into the common carotid artery in the rabbit, permeability of the blood-brain barrier for Na¹³¹I increases very markedly, reaching a maximum after 30 minutes. Two hours after induction of embolism no differences in the concentration of the tracer compared with the control group were observed.

3. In experimental hemorrhage and malacia in cats, ¹³¹I behaves differently in each type of damage. Necrotic tissues exhibit higher affinity to the tracer than extravasated blood.

4. In cases of hemorrhage, after 10 minutes' circulation of Na¹³¹I hypoactivity of the focus was observed, while malacic foci were distinctly hyperactive in relation to control tissues at the same time.

5. In early stages of damage, ¹³¹I was present in both the focus and edema after 2 hours' circulation. After 24 hours, increase in the activity of the malacic foci was disproportionately higher than in the area of collateral edema. In hemorrhage, this difference was much smaller.

6. In early stages of damage, regardless of the time of circulation of Na¹³¹I, activity in malacic foci was always higher, and the difference between the boundary zone and focus was larger than in hemorrhage.

7. Impairment of the blood-brain barrier for Na^{131}I is much more pronounced in malacia than in hemorrhage. With organization of both types of foci, permeability of the blood-brain barrier for the tracer diminishes; disorders in hemorrhage disappear more quickly than in malacia.

8. Comparison of the isotope results with morphologic observations indicates that the activity of malacic foci is highest during the state of colliquation of tissues. In the macrophage stage and during organization, activity of the focus was observed to diminish.

9. The isotope method allows differentiation of vasculogenic lesions of the brain if time elapsing between the incident and examination is taken into account, and if the behavior of the tracer in various types of damage is known exactly.

PISMIENNICTWO

1. Achucarro N.: On the evolution of the neuroglia and specially their relation to the vascular apparatus. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1918, 48, 333—346.
2. Aleu F., Katzman R., Terry R. D.: Fine structure and electrolyte analyses of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 403—413.
3. Bagnall J. W., Benda P., Brownell G. L., Sweet W. H.: Positron Scanning with copper-64 in the diagnosis of intracranial lesions. Partition of copper-64 versenate in and excretion from the body. *J. Neurosurgery* 1958, 15, 411—426.
4. Bakay L.: The blood-brain barrier with special regard to the use of radioactive isotopes. Ch. Thomas, Springfield Ill. 1956.
5. Bakay L.: Studies in sodium exchange. *Neurology* 1960, 10, 564—571.
6. Bakay L.: The movement of electrolytes and albumin in different types of cerebral edema. *Biology of Neuroglia. Progress in Brain Research.* Elsevier, Amsterdam 1965, 5.
7. Bakay L., Haque I. U.: Morphological and chemical studies in cerebral edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurology* 1964, 23, 393—418.
8. Barlow C. F., Domek N. S., Goldberg M. A., Roth L. G.: Extracellular brain space measured by S-35 sulfate. *A.M.A. Arch. Neurology* 1961, 5, 102—110.
9. Beierwaltes W. H., Johnson P., Solari J.: *Kliniczne zastosowanie izotopów radioaktywnych.* PZWL, Warszawa 1961.
10. Borell U., Örström A.: Metabolism in different parts of the brain especially in the epiphysis measured with radioactive phosphorus. *Acta Physiol. Scandinav.* 1945, 10, 231—242.
11. Bouton S. M.: Cerebral Air embolism and vital staining. Contribution to the experimental study of the blood-brain barrier. *Arch. Neurol. Psych.* 1940, 43, 1151—1162.
12. Bradbury M., Davson H.: The transport of urea, creatinine and certain monosaccharides between blood and fluid perfusing the cerebral ventricular system of rabbits. *J. Physiol.* 1964, 170, 195—211.
13. Broman T.: Über cerebrale Zirkulationsstörungen. Tierexperimentelle Untersuchungen über Microembolien, Schädigungen der Gefäßpermeabilität und Blutungen verschiedener Art. *Acta Pathol. Microbiol. Scandinav.* 1940, 42, Supl.
14. Broman T.: The permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions. Munksgaard, Copenhagen 1949.

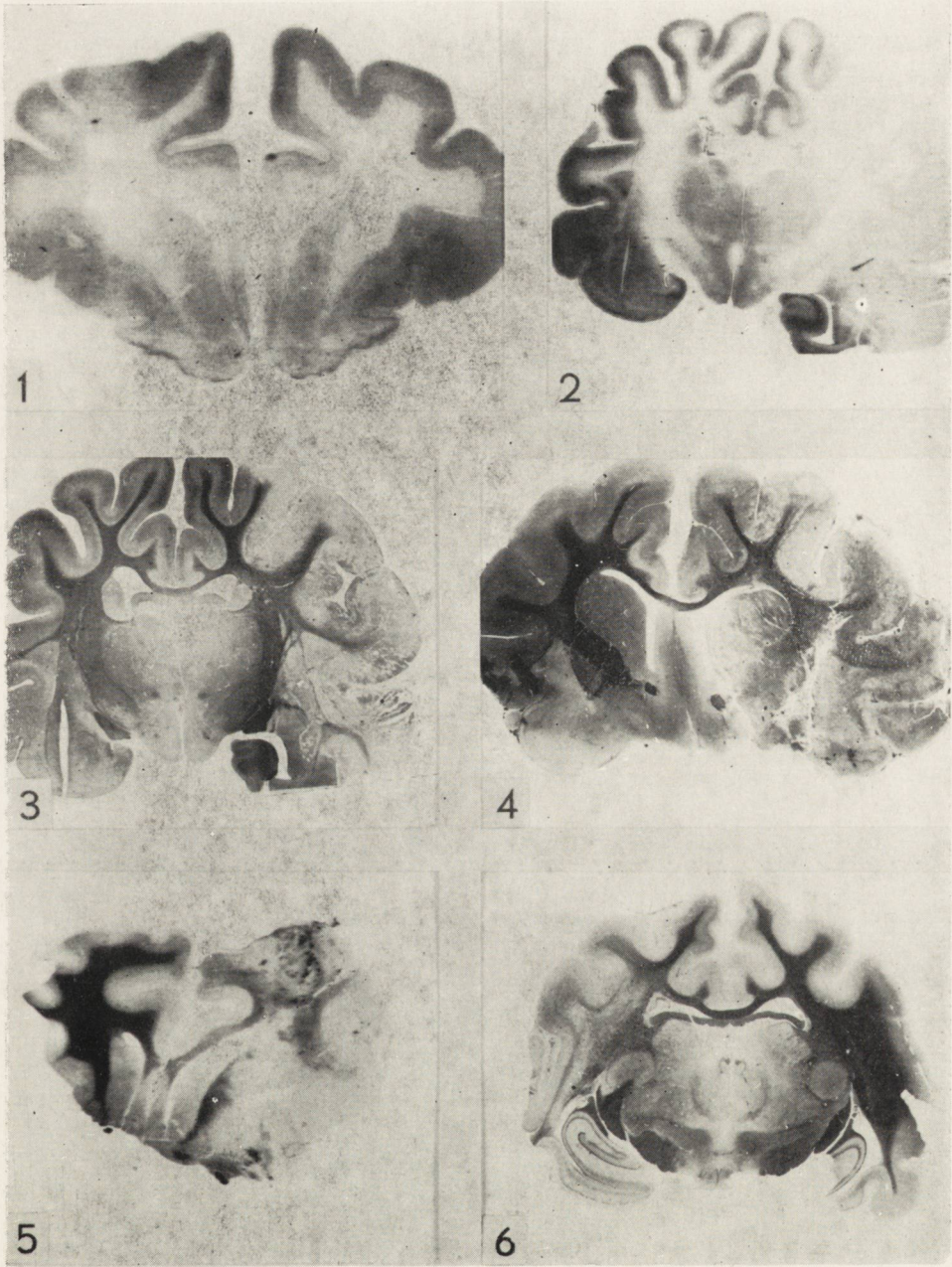
15. Broman T.: On the basic aspect of the blood-brain barrier. *Acta Psych. Scandinav.* 1955, 30, 111—124.
16. Budabin M., Siegel J. G.: The anatomical correlation of the abnormal RIHSA brain scan. *J. Nuclear Medicine* 1966, 7, 128—139.
17. Gammermeyer J., Svank R. L.: Acute cerebral changes in experimental canine fat embolism. *Exper. Neurol.* 1959, 1, 214—232.
18. Cavalieri R. R., Scott K. G., Sairenji E.: Selenite (Se-75) as a tumor localizing agent in man. *J. Nuclear Medicine* 1966, 7, 197—208.
19. Chou S. N., Aust J. B., Peyton W. T., Moore: Radioactive isotopes in localisation of intracranial lesions. A survey of various types of isotopes and „tagged compounds” useful in the diagnosis and localisation of intracranial lesions with special reference to the use of radioactive iodine-tagged serum human albumin. *Arch. Surg. Chicago* 1951, 63, 554—560.
20. Clasen R. A.: Changes in intracerebral sodium chloride and water associated with experimental cerebral edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1960, 19, 164—165.
21. Cutler R. W., Watters G., Barlow Ch.: J-125 labeled Protein in experimental edema. *Arch. Neurology* 1964, 11, 225—238.
22. Davson H.: *Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids.* Churchill, London 1956.
23. Davson H., Spaziani E.: The blood-brain barrier and the extracellular space of the brain. *J. Physiol.* 1959, 149, 135—143.
24. Davson H., Polay M.: The turnover of Na-24 in the cerebrospinal fluid and its bearing on the blood-brain barrier. *J. Physiol.* 1963, 167, 247—255.
25. Davson H., Bradbury M.: The extracellular space of the brain. *Biology of Neuroglia. Progress in Brain Research.* Elsevier, Amsterdam 1965, 5, 15, 124—134.
26. Edström R.: An explanation of the blood-brain barrier phenomenon. *Acta Psychiatr. Neurol. Scandinav.* 1958, 33, 403—416.
27. Edström R., Steinwall O.: The blood-brain barrier phenomenon the relative importance of permeability and cellular transport mechanism. *Acta Psychiatr. Neurol. Scandinav.* 1961, 37, 1—21.
28. Erickson T., Larson F., Gordon E.: The uptake of radioactive phosphorus by malignant brain tumors. *J. Lab. Clin. Med.* 1949, 34, 587—591.
29. Farrer P. A., McRae J.: Radioactive arsenic in the diagnosis of intracranial tumours. *Austral. Annals Med.* 1963, 12, 93—101.
30. Farqhar M. G., Hartmann J. F.: Neuroglial structure and relationships as revealed by electron microscopy. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 1957, 16, 18—39.
31. Feindel W., Rovit R. L., Stephens-Newsham S.: Localisation of intracranial vascular lesions by radioactive isotopes and an automatic contour brain scanner. *J. Neurosurgery* 1961, 18, 811—821.
32. Fernández-Morán H.: *Electron microscopy of nervous of tissue. Metabolism of the nervous system.* Richter D. Pergamon Press, London 1957.
33. Friedemann U.: Blood-brain barrier. *Physiol. Rev.* 1942, 22, 125—145.
34. Gabryel P.: *Badania doświadczalne obrzęku tkanki mózgowej.* Poznańskie Zakłady Graf. Nr 1, Poznań 1961.
35. Gerschenfeld H. M., Wald E., Zadunaisky J. A., de Robertis E.: Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system. An electron microscopic study. *Neurology* 1959, 9, 412—425.

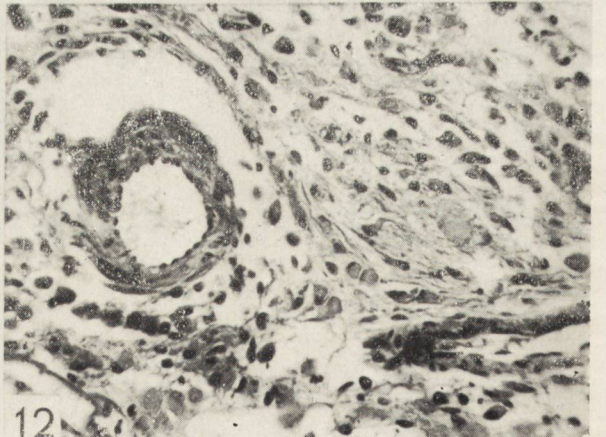
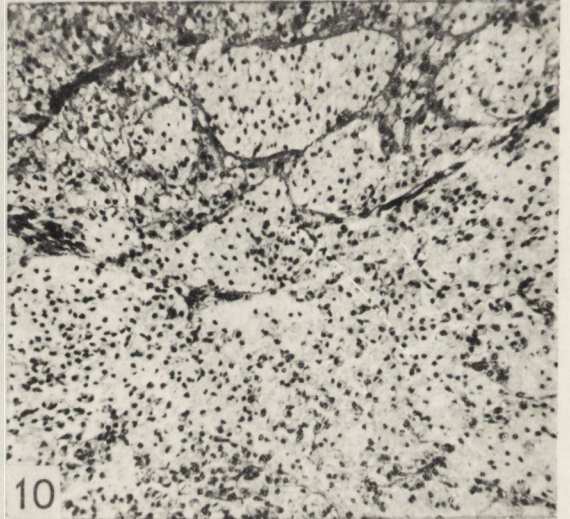
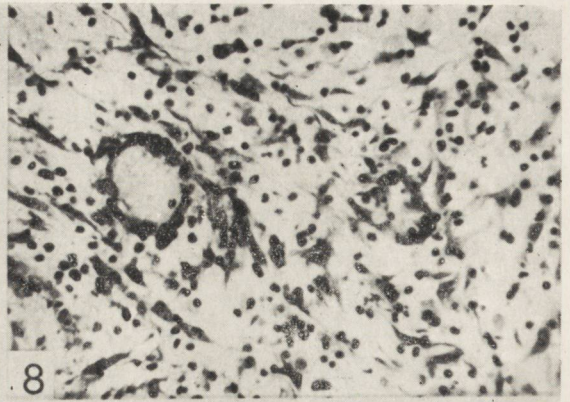
36. Glasgow J. L., Currier R. D., Goodrich J. K., Tutor F. T.: Brain scans at varied intervals following C.V.A. *J. Nuclear Medicine* 1965, 6, 902—916.
37. Goldmann E.: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. *Abhandl. Königl. Preuss. Akademie der Wissenschaft* 1913, Eimer, Berlin.
38. Graban W., Hausmanowa-Petrusewicz I., Stroińska B.: Gammaencephalography in certain cases of vascular cerebral diseases. *Polish Rev. of Radiology and Nuclear Medicine* 1965, 2, 29—38.
39. Gras C., Gomette R., Vlachowitch B., Gary-Bogo J.: Le perméabilité des vaisseaux cerebraux. *Acta Neurol. Belg.* 1960.
40. Hahn L., Hevesy G.: Rate of penetration of ions through the capillary wall. *Acta Physiol. Scandinav.* 1940, 1, 347—362.
41. Harter L.: Über Zirkulationsstörungen bei experimentellen Fett und Luftembolie. *Virchows Arch.* 1947, 314, 213—225.
42. Hauptmann A., Gärtner W.: Kann die Lehre von der Blut-Hirnschranke in ihrer heutigen Form aufrecht erhalten werden. *Ztschr. Neurol.* 1932, 140, 572—577.
43. Hess A.: Blood-brain barrier and ground substance of central nervous system. Effect of brain wounds. *A. M. A. Neurol. Psych.* 1955, 74, 149—157.
44. Hess A.: Further histochemical studies on the presence and nature of the ground substance in the central nervous system. *J. Anat.* 1958, 92, 298—303.
45. Hess A.: The ground substance of the central nervous system and its relation to the blood-brain barrier. *World Neurology* 1962, 3, 118—124.
46. Hoff H.: Zur Frage der Bedeutung der Barrier Hématocéphalique. *Med. Klin.* 1933, 29, 112—114.
47. Hoffman H. J., Olszewski J.: Spread of sodium fluorescein in normal brain tissue. *Neurology* 1961, 11, 1081—1085.
48. Horstmann E.: Die Struktur der molekularen Schichten im Gehirn der Wirbeltiere. *Naturwiss.* 1957, 44, 448.
49. Horstmann E., Meves H.: Die Feinstruktur des molekulären Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung. *Z. Zellforschung* 1959, 49, 569—604.
50. Horstmann E.: Was wissen wir über den intercellulären Raum im Zentralnervensystem? *World Neurology* 1962, 3, 112—117.
51. Johansson B., Leissner P.: Methodological and biological aspects on isotope encephalometry. *Proceeding of the 17-th congress of scandinav. Neurologists.* O. Gilland, Copenhagen 1965.
52. Kalsbeck J. E., Cumings J. N.: Experimental edema in the rat and cat brains. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 237—247.
53. Katzman R., Aleu E., Wilson C.: Further observation on triethyl tin edema. *Arch. of Neurology* 1963, 9, 178—187.
54. Klatzo I., Piraux A., Laskowski E.: The relationship between edema blood-brain barrier and tissue elements in a local brain injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1958, 17, 548—564.
55. Klatzo I., Miquel J.: Observation on pinocytosis in nervous tissue. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1960, 19, 475—487.
56. Klatzo I., Miquel J., Otenasek R.: Uptake and passage of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) in nervous tissue. *IV Internat. Konkress für Neuropathologie.* *Proceedings.* Jacob H. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 2.
57. Klatzo I., Miquel J., Otenasek R.: The application of fluorescein labeled serum protein (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain. *Acta Neuropathol.* 1962, 2, 144—160.

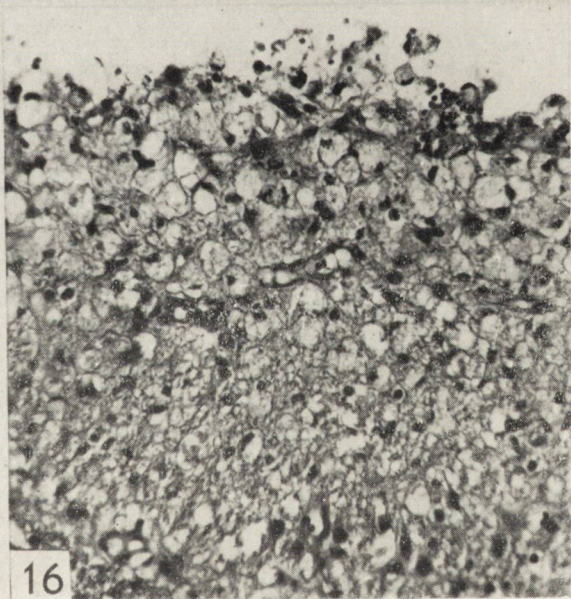
58. Klatzo I., Wiśniewski H., Smith D. E.: Observations on penetration of serum proteins into the central nervous system. *Biology of Neuroglia. Progress in Brain Research.* Elsevier, Amsterdam 1965, 15.
59. Krogh L. S.: The Active and passive exchange of inorganic ions through the surfaces of living cells and through living membranes generally. *Proc. Roy. Soc. London* 1946, 133, 140—200.
60. Lee J., Olszewski J.: Permeability of cerebral blood vessels in healing of brain wounds. *Neurology* 1959, 9, 7—14.
61. Locken M. K., Wigdahl L., Gilson J., Staab E.: Mercury-197 and Mercury-203 chlormerodrin for evaluation of brain lesions using a rectilinear scanner and scintillation camera. *J. Nuclear Medicine* 1966, 7, 200—218.
62. Lumsden C. E.; Histological and histochemical aspects of normal neuroglia cells. *Biology of Neuroglia.* W. F. Windle. Ch. Thomas, Springfield Ill. 1958.
63. Magalotti M. F., Hummon I. F.: Localisation of intracranial lesions by radioactive isotopes (DIF/RISA). *Amer. J. Roentgenol.* 1960, 83, 135—144.
64. Manery J. F., Hastings A. B.: The distribution of electrolytes in mammalian tissues. *J. Biol. Chem.* 1939, 127, 657—676.
65. Moore G. E.: Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissue. *Science* 1947, 106, 130—131.
66. Moore G. E.: Use of radioactive diiodofluorescein in the diagnosis and localisation of brain tumors. *Science* 1948, 107, 569—571.
67. Morrison R. T., Afifi A. K., van Allen M. W., Evans T. C.: Sciencephalography for the detection and localisation of non-neoplastic intracranial lesions. *J. of Nuclear Medicine* 1965, 6, 7—15.
68. Moser H., Wurnig R.: Ergebnisse experimentellen Untersuchungen und klinischer Beobachtung bei Fettembolie. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 1954, 278, 72—86.
69. Ojemann R. G., Aronow S. A., Sweet W. H.: Scanning with positronemitting radioisotopes. *Arch. of Neurology* 1964, 10, 218—228.
70. Pappius H. M., Gulati D. R.: Water and electrolyte content of cerebral tissues in experimentally induced edema. *Acta Neuropathol.* 1963, 2, 451—460.
71. Pappius H. M.: The distribution of water in brain tissue swollen *in vitro* and *in vivo*. *Biology of Neuroglia. Progress in Brain Research.* Elsevier, Amsterdam 1965, 15.
72. Planiol T.: Diagnostic des lésions intracrânielles par les radio-isotopes (gammaencephalographie). Masson, Paris 1959.
73. Pomerat C. M., Lefeber C. G., Smith D.: Quantitative Cine Analysis of Cell organoid activity. *Annals of the N. Y. Acad. of Sci.* 1954, 58, 1311—1320.
74. Robertis de E., Gerschenfeld H.: Submicroscopic morphology and function of glial cells. *Int. Rev. Neurobiol.* 1961, 3, 1—35.
75. Robertis de E.: Some old and new concepts of brain structure. *World Neurology* 1962, 3, 98—111.
76. Rap Z.: (praca w przygotowaniu do druku).
77. Quastel J. H., Quastel D. M. J.: The chemistry of brain metabolism in health and disease. Ch. Thomas. Springfield Ill. 1961.
78. Rodriguez L. A.: Experiments on the histologic locus of the hematoencephalic barrier. *J. Comp. Neurol.* 1955, 102, 27—45.
79. Rozdilsky B., Olszewski J.: Permeability of cerebral blood vessels studied by radioactive iodinated bovine albumin. *Neurology* 1957, 7, 270—279.

80. Schaltenbrand G., Bailey P.: Die perivasculäre Pialembran des Gehirns. *J. Physiol. Neurol.* 1928, 35, 199—278.
81. Schlesinger E. B., de Boves S., Taveras J.: Localisation of brain tumours using radioiodinated human serum albumin. *Amer. J. Roentgenol.* 1962, 87, 449—462.
82. Schulz R. L., Maynard E. A., Pease D. C.: Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Am. J. Anatomie* 1957, 100, 409—434.
83. Spatz H.: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. *Arch. Psychiatrie* 1933, 101, 267—358.
84. Streicher E., Ferris P. J., Prokop J. D., Klatzo I.: Brain volume and thiocyanate space in local cold injury. *Arch. Neurol.* 1964, 11, 444—448.
85. Sweet W. H., Brownell G.: Localization of intracranial lesions by scanning with positron-emitting arsenic. *J. Amer. Med. Ass.* 1955, 157, 1183—1188.
86. Sweet W. H., Mealey J., Brownell G. L., Aronow S.: Coincidence scanning with positron-emitting arsenic or copper in the diagnosis of focal intracranial disease. *Medical Radioisotope Scanning. I. A. E. A. Vienna* 1959.
87. Tator Ch. H., Morley T. P., Olszewski J.: A study of the factors responsible for the accumulation of radioactive iodinated human serum albumin (RIHSA) by intracranial tumours and other lesions. *J. Neurosurgery* 1960, 22, 60—76.
88. Torack M. R., Terry R. D., Zimmerman H. M.: The fine structure of cerebral fluid accumulation. II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and its comparison with that in the human brain. *Amer. J. Pathol.* 1960, 36, 273—287.
89. Tover O. B.: Properties of membranes and diseases of the nervous system. Springer, New York 1962, 1—40.
90. Tschirgi R. D.: Blood-brain barrier. *Biology of mental health and disease.* P. B. Hoeber, New York 1952.
91. Ussing H.: *Biochemie des activen transports.* Springer, Berlin 1961.
92. Waxman H. J., Ziegler D. K., Rubin S.: Brain scans in diagnosis of cerebrovascular disease. *J. A. M. A.* 1965, 192, 453—456.
93. Wislocki G. B., Leduc E. H.: Vital staining of the hematoencephalic barrier by silver nitrate and trypan blue and cytological comparison of the neurohypophysis, pineal body, arema postrema, intercolumnar and supraoptic crest. *J. Comp. Neurol.* 1952, 96, 371—414.
94. Wiśniewski H., Olszewski J.: Vascular permeability in the area postrema and hypothalamus. *Neurology* 1963, 13, 885—894.
95. Wiśniewski H.: Badania nad przepuszczalnością bariery: krew — mózg, krew — płyn mózgowo-rdzeniowy i płyn mózgowo-rdzeniowy — mózg dla białek w warunkach fizjologicznych oraz bariery krew — mózg dla albumin w obrzęku mózgu. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 1—33.
96. Wiśniewski H., Smiałek M., Zalewska T., Szydlowska H., Rap Z.: Copper content in brains with blood brain barrier damaged by freezing, haemorrhage and encephalomalacia. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 33—51.
97. Woodbury D. M.: *Biology of Neuroglia.* W. F. Windle. Ch. Thomas. Springfield Ill. 1958.
98. Zelman I. B., Tytułska D.: W sprawie morfologii zatorów tłuszczowych mózgu. *Neuropat. Pol.* 1964, 1, 117—125.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii PAN. Warszawa, ul. Pasteura 3.







PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Ognisko rozmiękania 1 godzinę po zamknięciu tętnicy. Widoczne zblednięcie kory. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 6 ×.

Fig. 1. Malacic focus 1 hour after clamping of the artery. Pale cortex. Paraffin. Cresyl violet. Magn. × 6.

Ryc. 2. Rozmiękanie, ognisko 10-godzinne. Rozległe i bardziej nasilone zblednięcie kory. Zaznaczona wyraźna asymetria półkul. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 4 ×.

Fig. 2. Malacic focus, 10 hours. Extensive and more intensive cortical pallor. Distinct asymetry of the hemispheres. Paraffin. Cresyl violet. Magn. × 4.

Ryc. 3. Rozmiękanie, to samo ognisko w barwieniu metodą Heidenhaina. Pow. 4 ×.

Fig. 3. Malacia. The same focus stained by the method of Heidenhain. Magn. × 4.

Ryc. 4. Rozmiękanie, „wiek” ogniska 24-godziny. Zacierająca się granica między korą i istotą białą, coraz większa asymetria półkul. Tkanka ogniska zaczyna się rozplýwać. Parafina. Heidenhain. Pow. 4 ×.

Fig. 4. Malacia, 24 hours focus. Blurred boundary between the cortex and white substance; increasing asymmetry of the hemispheres. Paraffin. Heidenhain. Magn. × 4.

Ryc. 5. Wiek morfologiczny ogniska rozmiękania 48 godzin. Postępująca destrukcja tkanki i nasilanie się zmian obrzękowych. Parafina. Heidenhain. Pow. 4 ×.

Fig. 5. Focus morphologically 48 hours old. Progressive tissue destruction and intensity of edema. Paraffin. Heidenhain. Magn. × 4.

Ryc. 6. To samo ognisko. Obrzęk w istocie białej widoczny także poza polem objętym martwicą. Parafina. Barwienie metodą Kluvera. Pow. 4 ×.

Fig. 6. The same focus. Edema in the white substance, also beyond the necrotic area. Paraffin. Stained by the method of Kluver. Magn. × 4.

Ryc. 7. Rozmiękanie 72 godziny. Zatarła całkowicie struktura tkanki. Pole martwicy pokrywa detryt z rozpadłych komórek wielojądrazstych. Parafina. Barwienie metodą Kluvera. Pow. 4 ×.

Fig. 7. Malacia. 72 hours'. Entirely obliterated tissue structure. Necrotic area covered by detritus of disintegrated polynuclear cells. Paraffin. Stained by the method of Kluver. Magn. × 4.

Ryc. 8. To samo ognisko. Wytwórczy odczyn w oponach w bezpośrednim sąsiedztwie ogniska. Parafina. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 300 ×.

Fig. 8. The same focus. Proliferative reaction in the meninges neighboring with the focus. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. × 300.

Ryc. 9. Ognisko rozmiękania po 1 miesiącu od zamknięcia tętnicy. W tym okresie organizacja jest tylko powierzchowna. Widoczny ubytek tkanki i wyraźna granica uszkodzenia. Parafina. Heidenhain. Pow. 6 ×.

Fig. 9. Malacic focus one month after the artery was clamped. Tissue defect and distinct boundary of the lesion are visible. Organization at this time is only superficial. Paraffin Heidenhain. Magn. × 6.

Ryc. 10. To samo ognisko. W centrum ogniska dominuje rozbiórka makrofagowa. Parafina. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 300 ×.

Fig. 10. The same focus. In the center of the focus, macrophage activity. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. × 300.

Ryc. 11. Rozmiękanie, wiek ogniska 3 miesiące. Zanik tkanki nerwowej. Olbrzymie wodogłowie wewnętrzne. Wąskie pasemko na zewnętrznej powierzchni półkuli (zaznaczone strzałką) składa się ze zbitych włókien klejorodnych. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 4 X.

Fig. 11. Malacia, 3 months-old focus. Atrophy of nervous tissue. Giant internal hydrocephalus. The narrow band on the external surface of the hemisphere (arrow) consists of compact collagen fibers. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 4.

Ryc. 12. Rozmiękanie, również 3-miesięczne ognisko. Organizacja glejowomezodermalna w centrum ogniska. Widoczne luźno rozsypane makrofagi. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 300 X.

Fig. 12. Malacia, 3 month old focus. Glio-mesodermal organization in the center of the focus. Loosely scattered macrophages. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 300.

Ryc. 13. Krwotok 24-godzinny. Ognisko jest wciśnięte w istotę białą zakrętu mózgowego. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 6 X.

Fig. 13. Hemorrhage, after 24 hours. The focus is pressed into the white substance of the cerebral gyrus. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 6.

Ryc. 14. Krwotok, ognisko 48-godzinne. Jama po wypadniętym krwiaku. Na obwodzie widoczne pasemko uszkodzonej tkanki. Parafina. Heidenhain. Pow. 6 X.

Fig. 14. Hemorrhage, 48 hours focus. Post-hematoma cavity. A band of damaged tissue in the periphery. Paraffin. Heidenhain. Magn. X 6.

Ryc. 15. Krwotok, 1 miesiąc. Szczelinowata jama poudarowa w biegunie czołowym. Parafina. Heidenhain. Pow. 9 X.

Fig. 15. Hemorrhage, 1 month old. Fissure cavity in the frontal pole. Paraffin. Heidenhain. Magn. X 9.

Ryc. 16. Ten sam przypadek. Warstwa makrofagów w ścianie jamy pokrwotocznej. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 300 X.

Fig. 16. The same case. Layer of macrophages in the wall of the posthemorrhagic cavity. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 300.

ANDRZEJ GŁUSZCZ, HANNA SZYDŁOWSKA

THE STUDY OF SO-CALLED DYSPLASTIC GLIOMAS USING
POLYCHROME STAINS *

From Neuropathological Laboratory (Head: doc. dr A. Głuszcz) at the Department of Neurosurgery (Director: Prof. dr J. Szapiro) and at the Department of Pathological Anatomy (Director: prof. dr. A. Pruszczyński), Medical Academy, Łódź.

From Department of Neurosurgical Pathology Polish Academy of Sciences, Cracow
Director: prof. dr A. Kunicki

In the group of dysplastic gliomas are included glial tumors composed predominantly of large or giant cells containing abundant eosinophilic cytoplasm, frequently with shortened or without processes.

The tendency to dysplastic changes appears in all types of gliomas, particularly in these of astroglial origin; the astrocytomas are transformed into gemistocytomas, losing their orthoplastic pattern (Fig. 1). In the plexiform gliomas of the brain stem and its surroundings (called also spongioblastoma or neurinoma centrale) and in small-cell immature gliomas (usually called astroblastoma) large, eosinophilic, pyriform or spindle cells develop (Fig. 2, 3, 4). Some of the diffusely growing gliomas are composed of large ameboid cells (Fig 5). A similar cellular pattern is seen in the so-called gigantocellular astrocytomas (Fig. 6). Finally, dysplastic areas appear, or even prevail, in some malignant gliomas (glioblastoma multiforme).

The peculiar appearance of the dysplastic cells is mostly restricted to their cytoplasm; some of these cells show polynucleosis, their nuclei however do not deviate essentially from those seen in the cells of orthoplastic gliomas; we exclude from the dysplastic group anaplastic gliomas with atypical giant cells, in which large, bizarre, hyperchromatic nuclei predominate over the scanty cytoplasm.

* Partly performed under the agreement of the Polish-American Scientific Program PL 480 with the Department of Health Education and Welfare, National Institutes of Health, Bethesda, Md. USA. Agreement No. 527713.

Although the occurrence of dysplastic changes may be the expression of specific differentiation disorders within the astroglial line (Schlote, 1966), these changes seem to depend more often on the environmental than on the genetic factor. Very distinct is namely pathogenic relation between the vascular and cellular dysplasia in gliomas (Głuszczyk, 1963). Cellular changes appear frequently around the damaged or pathologically proliferating blood vessels. The most pronounced dysplastic changes are seen in the edematous areas of the tumor, around the necrotic foci, and on its periphery.

The cytoplasm of dysplastic glial cells shows various structural features, which reflect different metabolic disorders in their biological evolution from progressive to regressive forms. Some of these features, particularly granular and fibrillary changes (Głuszczyk, 1964), may be visualized by the staining method of Mallory (1938) using phosphotungstic acid hematoxylin. The use of polychrome mixtures allows more distinct histological identification of various dysplastic structures and at the same time supplies preliminary information concerning the metabolism of proteinic material. It was shown in previous studies (Szydlowska, 1965) that the cells of glial tumors demonstrate variable affinity to some acid components of polychrome mixtures such as Orange G or sulphurated triphenylmethane. Orangeophilia appears in structures rich in acid proteins, being related to the presence of carboxylic groups and, in particular, to the peptidic bonds at the site of carboxylic groups in aromatic and bicarboxylic amino acids (Szydlowska, 1966). Some of these amino acids, such as glutamic and asparaginic acid, are the components of glial filaments (Bairati, 1958). The increased orangeophilia, seen in some cells of glial tumors (Szydlowska, 1966) may reflect the disturbed formation of glial filaments accompanied by abnormal accumulation of these amino acids, which at the same time may be differently bound into peptidic chains, as compared to the normal glia. In approach to this problem, orangeophilia of fibrillar and afibrillar forms of dysplastic cells was the subject of our special interest.

MATERIAL AND METHODS

The specimens of glial tumors (65 cases) taken during operation and selected for this study as dysplastic gliomas were fixed in Carnoy's fluid or in 10% formal-calcium and embedded in paraffin. The sections prepared routinely for staining were stained with hematoxylin and eosin, according to the methods of Mallory (PTAH), Martinotti (modified for paraffin sections by Borsuk, 1963), Pasini and Papanicolau (modified for glial tumors by Szydlowska, 1965).

RESULTS

In most gliomas stained with polychrome mixtures the cytoplasm of neoplastic cells is blue (Passini method), violet-blue (Martinotti method) or green (Papanicolau method). However, in almost all cases slight orangeophilia and eosinophilia appears, with prevalence of one of these dyes, depending on the method of fixation, and staining used. This slight affinity for acid dyes is seen not only in neoplastic tissue, but also in its surroundings, being more intensive in the edematous areas, particularly subependymal, submeningeal and perivascular. It is exhibited not only by neoplastic or reactively hypertrophied glial cells, but also by reticular elements of the neuropil. Dysplastic cells show much more variability in their affinity for the dyes used in polychrome mixtures. According to the different staining properties of these cells, three groups of dysplastic gliomas may be distinguished:

I group with prevalence of cells showing homogeneous cytoplasm, which is colored blue, violet-blue, or green, depending on the method of staining used.

II group with presence of numerous cells showing structural changes of the cytoplasm and distinct affinity for Orange G, eosin and acid fuchsin when stained with polychrome mixtures.

III group with prevalence of homogeneous cells, showing, however, very intensive affinity for the above mentioned dyes, particularly for Orange G.

Tumors belonging to the first group are for the most part dysplastic gliomas showing marked cellular uniformity (Fig. 1, 4, 5, 6). The nuclei are reactively swollen, vesicular, but rarely hyperchromatic. The nucleoli-like granules of chromatin are large, brilliantly stained with fuchsin. Occasionally mitotic figures may be found. The cytoplasm of dysplastic cells is homogeneous, „hyalinized” (Cooper, 1935) and absorbs predominantly the dyes from the group of sulfurated triphenylmethane: it is bright blue when stained according to the Passini method, violet-blue according to the Martinotti method, and green when the Papanicolau method is used. After PTAH-staining according to Mallory the color of the cytoplasm is pink brownish. Only in single cells slight orangeophilia of the peripheral or central parts of the cytoplasm may be seen and these parts stain dark-blue with PTAH (Fig. 7).

The blood vessels of these gliomas — although frequently accompanied by cuffs of lymphocyte-like and plasma cells — are not distinctly changed; they show, however, endothelial swellings and slight to moderate thickening of the adventitia with recent fibrinoid or hyaline changes.

The complex morphological pattern of the first group of dysplastic gliomas may correspond to the early evolutionary phase of dysplasia developing during the active growth of the tumor.

The second group of dysplastic gliomas is characterized by multicolored cells showing notable heterogeneity of intracytoplasmic structural changes. The following cellular forms can be distinguished:

1. Cells with granular structures, usually appearing at the periphery of the cytoplasm and gradually extending throughout the cellular body. The granules are stained dark-blue with phosphotungstic hematoxylin. When the methods of Martinotti and Papanicolau are used, the granules stain orange, whereas in Passini's method of staining they show more affinity for eosin and/or acid fuchsin (Fig. 8, 9).

2. Cells showing progression of granular degeneration in form of large, plump granules, resembling Councilman's bodies (Fig. 10). The granules fill the cytoplasm or aggregate either at the periphery of cells or in the perinuclear zone. They are dark purple after staining with PTAH and stain intensively with acid fuchsin (Passini method). Their orangeophilia is moderate. It was shown previously (Głuszcz, 1963) that these granules are PAS — positive.

3. Cells with signs of fibrillary degeneration (Głuszcz, 1964) in form of „balls of thread” (Fig. 11, 12) seen in rounded cells, or in form of bundles (Fig. 13) in fusiform, „spongioblastic” cells. This type of dysplastic changes, accompanied by the formation of Rosenthal fibers, is particularly frequent in the diffuse „spongioblastic” tumors. Less intensive, scattered cells of this type may be found, however, in most dysplastic gliomas and among the reactive glia.

The fibrillary changes show orangeophilia of various intensity. In some cells only a few bundles are colored, whereas other cells present intensive affinity for Orange G, being stained diffusely. This reflects the dynamics of chemical processes connected with this type of degeneration. In the staining method of Passini affinity for eosin and acid fuchsin predominates.

4. Cells showing very intensive and diffuse orangeophilia and stained deeply purple-blue with PTAH. The morphological type of these cells corresponds to the gemistocytes or hypertrophied dysplastic bipolar „spongioblasts”. Both types of cells form usually dense, perivascular cuffs, or are scattered in small clusters and bundles throughout the neoplastic texture or at its periphery (Fig. 14, 15). Such cells may be found not only in gliomas with predominance of dysplasia, but also in other types of gliomas, even in some oligodendrogliomas. Their nu-

clei are mostly pyknotic, and their bodies frequently compressed by neighbouring cells of the tumor (Fig. 15). It may be conceded, that some of these cells represent degenerative forms of the reactive glia from the territory infiltrated by the neoplasm.

We assume, that the above described cellular forms, included into the second group of dysplastic changes, represent the degenerative phase of dysplasia.

The third group of dysplastic gliomas concerns mostly immature, mixed gliomas, usually defined as „glioma malignans” or „astroblastoma”, with prevalence of plump, pyriform cells, surrounding the blood vessel walls. In some of these tumors the whole population of these cells show diffuse and extremely intensive orangeophilia of the cytoplasm and processes (Fig. 16, 17, 18). This feature, usually accompanied by fibrinoid degeneration of the blood vessel walls, marked edema or coagulative necrosis of the tissue and frequently by dense, perivascular cuffs of lymphoidal and plasma cells, may reflect an acute metabolic shock, related probably to the processes of autoimmunization. If so, the complex features could be interpreted as a separate form of dysplasia with acute degenerative changes. This problem will be further investigated.

DISCUSSION

It is evident from this study and from our previous reports (Gluszcz, 1963, 1964) that dysplasia of gliomas is characterized by three fundamental features:

a. Hypertrophy of the cytoplasm of tumor cells, followed by its hyalinization or other structural changes such as granular or fibrillary degeneration.

b. Increasing acidophilia of the cytoplasm expressed by its affinity for orange G, acid fuchsin and eosin.

c. Pathological changes of blood vessel walls in the form of fibrous proliferation of the adventitia with subsequent hyaline degeneration or in form of fibrinoid degeneration and necrosis.

Vascular changes, followed by breakdown of the blood-brain-barrier and marked perivascular edema, seem to be one of the most essential pathogenic factors of dysplasia, which first appears around the blood vessels. The breakdown of the vascular barrier leads not only to the transudation of serum proteins, but also to disorders in the metabo-

lism of proteins and mucopolysaccharides of the parenchymal and stromal tissue of the tumor, and to disintegration of the chemical structure of these materials (Głuszczyk, 1963). The staining reactions with polychrome mixtures probably reflect some of these disorders. As previously shown (Szydłowska, 1966), the affinity of the cytoplasm for orange G may be related to the presence of carboxylic groups. The increase in orangeophilia, however, depends on the position of these groups in the peptide chain (as N-terminal groups), and not on their number. The increase in acidophilia (orangeophilia) progressing gradually, but initiating in the perivascular dysplastic cells, allows to assume, that most intensive rebuilding of the peptide chains is performed in areas where the glial cells contact with serum proteins through the damaged blood-brain barrier. The participation of immunological factors in these processes cannot be excluded.

It is interesting that some dysplastic cells scattered in gliomas and at their periphery seem to represent degenerative forms of the reactive rather than neoplastic elements. Characteristic transformations of these types of cells, concerning their morphological structure and changeable affinity for the dyes of polychrome mixtures, were described by Szydłowska (1965). Some of these cellular forms seem to be homologous with aberrant spongioblasts („fehlentwickelte Spongioblasten”) described by Schlote (1966) in non-neoplastic reparative proliferation of the glia. According to Schlote, these forms of cells develop in consequence of failed differentiation of the reactively stimulated glia. This conception of aberrant differentiation provoked by environmental factors is also the fundamental premise of our own definition of dysplasia (Głuszczyk, 1963).

It might be assumed, that under fixed conditions the immature glia, both neoplastic and reactive, is subjected to the same metabolic and developmental disorders, leading in final affect to nearly the same structural forms and chemical changes.

It should be emphasized that borderlines between dysplasia and degeneration cannot be precisely determined, although these two terms are not synonymous. The granular and fibrillary changes seem to represent secondary degeneration, likewise orangeophilia, which in most intensive varieties corresponds probably to the acidophilic necrosis of the cytoplasm. It seems however, that irreversible regressive changes are only one of the numerous aspects of dysplasia, as may be concluded from the marked enzymatic activity seen in some of dysplastic cells (Głuszczyk, unpublished data). The definition of dysplasia, determining the aberrant differentiation, does not prejudge the essence and final fate of this process, before it will be entirely clarified.

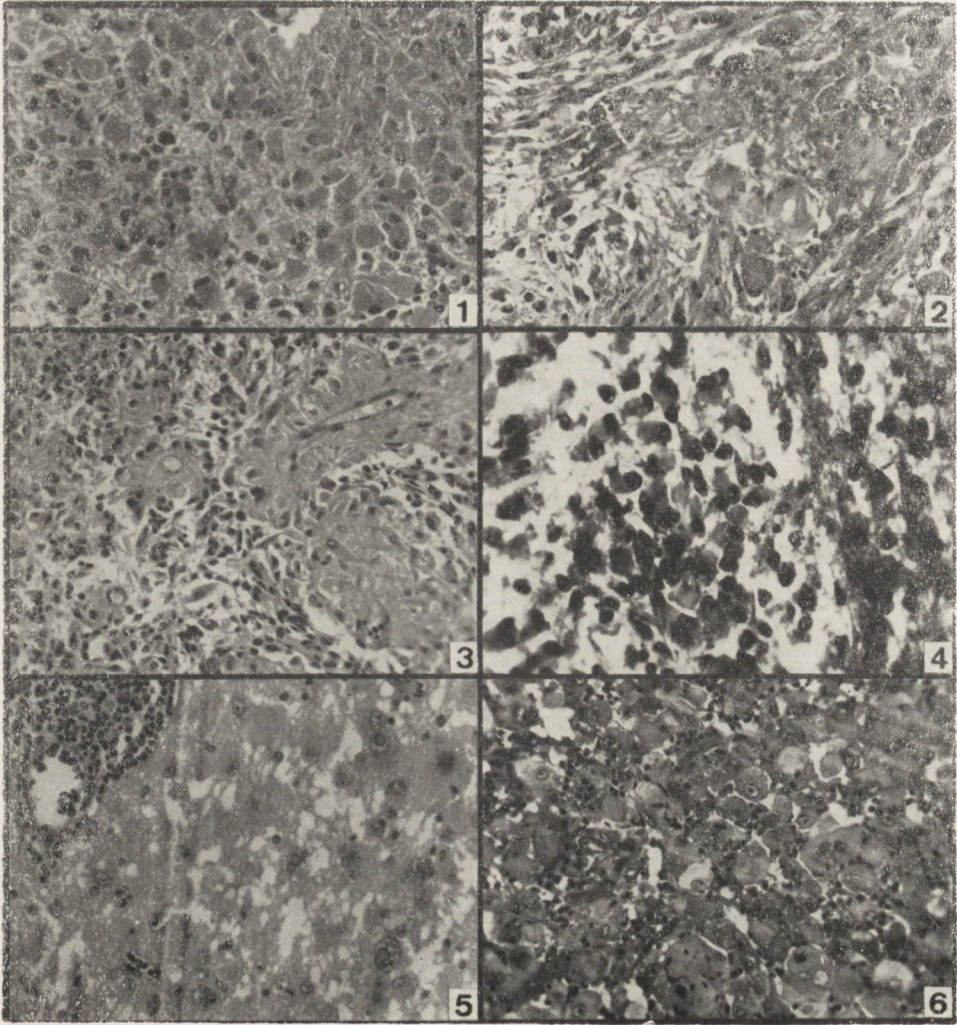


Fig. 1. So-called „gemistocytic astrocytoma”. Dysplastic changes of the cells are most conspicuous around blood vessels. Note homogeneous appearance of the cytoplasm, which stains blue with Passini’s polychrome. Passini method. $\times 200$.

Fig. 2. Glioma plexiforme showing dysplastic cellular changes. The nuclei of some cells are hyperchromatic. Hematoxylin and eosin. $\times 200$.

Fig. 3. Perivascular dysplastic changes in an “astroblastoma”. Hematoxylin and eosin. $\times 130$.

Fig. 4. Dysplastic focus in an small-cell immature glioma. Note homogeneous cytoplasm, which stains green by this method. Papanicolau method. $\times 200$.

Fig. 5. Diffuse dysplastic glioma composed of ameboid cells. Note intranuclear inclusion bodies and perivascular cuffs of lymphocytic and plasma cells. Hematoxylin and eosin. $\times 200$.

Fig. 6. So-called astrocytoma gigantocellulare, composed of large ovoid dysplastic cells, resembling ganglion cells. Note irregular affinity of the cells for the dyes. Martinotti method. $\times 200$.

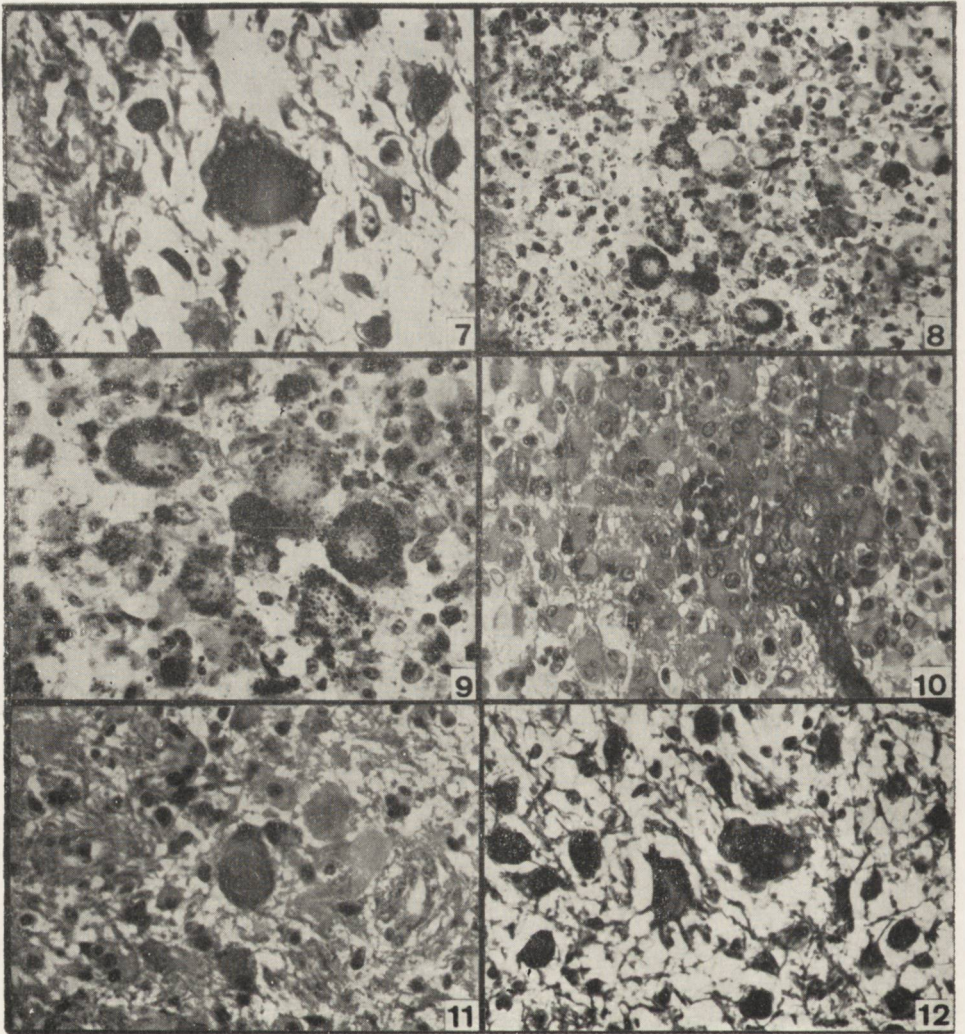


Fig. 7. Large, homogeneous cell from a dysplastic glioma showing peripheral orangeophilia. Martinotti method. $\times 400$.

Fig. 8. Granular degeneration of dysplastic cells. Note gradual extension of the lesions from the periphery of the cytoplasm. Martinotti method. $\times 200$.

Fig. 9. Fragment of the *Fig. 8* at higher magnification. $\times 400$.

Fig. 10. Complete coarsely granular disintegration of one cell (in the middle) in a dysplastic glioma. The granules show distinct fuchsinophilia; other cells are blue. Passini method. $\times 200$.

Fig. 11. Dysplastic glioma (gemistocytic astrocytoma) with signs of gliofibrillary degeneration. In a gemistocyte-like cell are present fibrillary changes in the form of „ball of thread”. Hematoxylin and eosin. $\times 400$.

Fig. 12. Distinct orangeophilia of fibrillary changes. Martinotti method. $\times 400$.

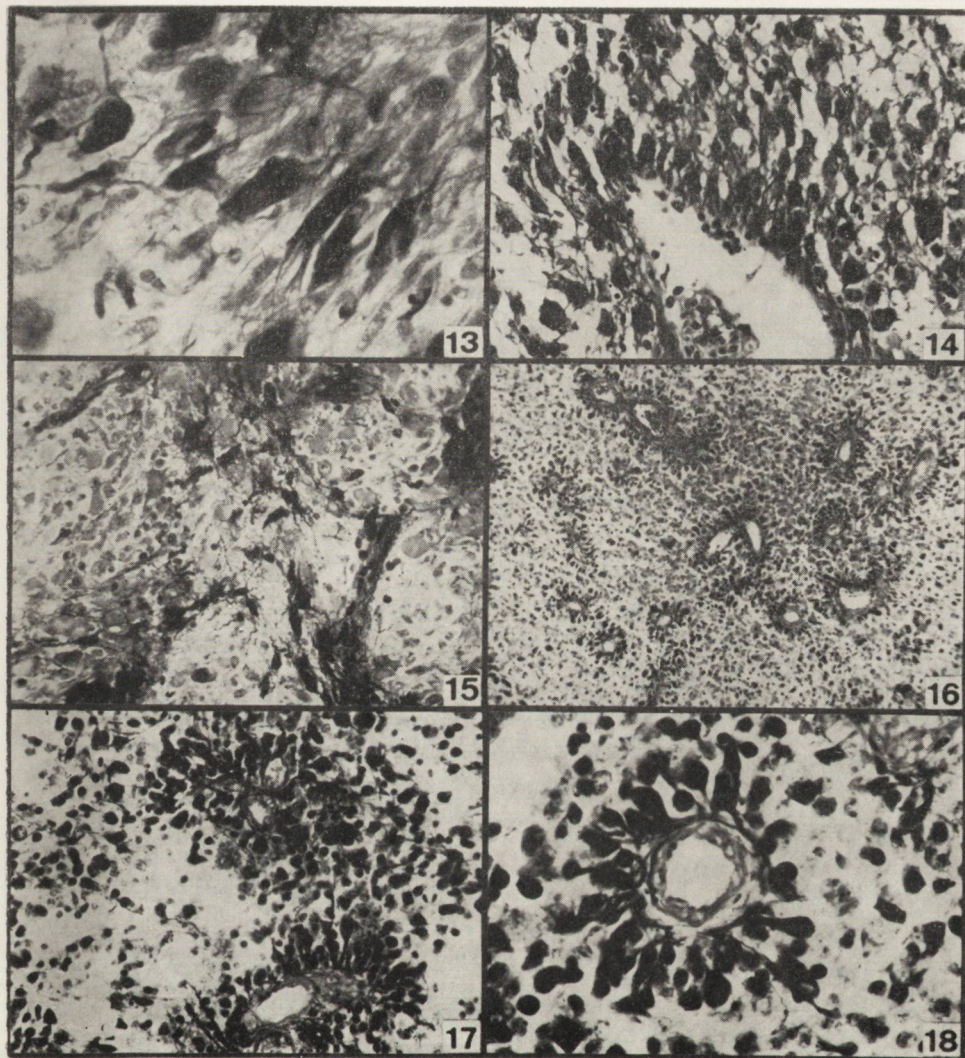


Fig. 13. Gliofibrillary changes in a dysplastic glioma plexiforme. Distinct orangeophilia and fuchsinophilia. Passini method. $\times 400$.

Fig. 14. Elongated dysplastic cells of a „gemistocytic astrocytoma” showing marked diffuse orangeophilia of the cytoplasm. Martinotti method. $\times 400$.

Fig. 15. Dark-purple coloration of cells forming alveolar structures in a dysplastic glioma. PTAH. $\times 200$.

Fig. 16, 17, 18. Intensive diffuse orangeophilia of perivascular dysplastic cells in a case of so-called astroblastoma. Passini method. $\times 80$, $\times 200$, $\times 400$.

Głuszczyk A., Szydłowska H.

BADANIA NAD TZW. GLEJAKAMI DYSPLASTYCZNYMI PRZY UŻYCIU
BARWIEN POLICHROMOWYCH

Streszczenie

Przedmiotem opracowania są barwne odczyny tzw. glejaków dysplastycznych z barwnikami polichromowymi, stosowanymi w metodach barwienia według Passiniego, Martinottiego i Papanicolau. Jako dysplastyczne określone są glejaki utkane głównie z dużych lub olbrzymich komórek o obfitej, przerosłej cytoplazmie. Zdaniem autorów taki obraz histologiczny jest przejawem spaczenia procesów różnicowania bujających komórek, które jest następstwem oddziaływania zmienionych czynników środowiskowych, zwłaszcza zaś uszkodzenia bariery krew — mózg.

Autorzy analizują różne strukturalne odmiany komórek dysplastycznych, ich niejednakowe powinowactwo do kwaśnych barwników oraz dociekają związków między tymi zjawiskami. Przedmiotem dyskusji są również pojęcia dysplazji i zwyrodnienia oraz ich wzajemny stosunek.

A. Глуцц, X. Шидловска

ИССЛЕДОВАНИЯ Т.НАЗ. ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ГЛИОМ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИХРОМНЫХ ОКРАШИВАНИЙ

Содержание

Предметом исследований являются красочные реакции т.наз. диспластических глиом с употреблением полихромных красителей, применяемых при методах окрашивания по Пассини, Мартинотти и Папаниколау. Диспластическими глиомами считаются глиомы построенные в основном из гигантских клеток с обильной гиперпластической цитоплазмой. По мнению авторов такая гистологическая картина является проявлением извращения дифференцирующих процессов пролиферирующих клеток, которое является последствием воздействия измененных факторов среды, главным образом повреждения барьера кровь-мозг.

Анализируются различные структурные разновидности диспластических клеток, их неодинаковое сродство к кислым красителям. Исследуются возможные взаимосвязи между этими явлениями. Подвергается анализу само понятие дисплазий и дегенерации и их взаимные соотношения.

REFERENCES

1. Adams R. D.: Implications of the biology of the neuroglia and microglia cells for clinical neuropathology. *Biology of Neuroglia*. W. F. Windle, Springfield Ill. 1958, 245—263.
2. Bairati A.: Fibrillar structure of astrocytes. *Biology of Neuroglia*. W. F. Windle, Springfield Ill. 1958, 66—72.
3. Borsuk I.: W sprawie barwienia rogowacenia. *Folia Morph.* 1963, 14, 69—70.

4. Cooper E. R. A.: The relation of oligocytes and astrocytes in cerebral tumors. *J. Path.* 1935, 44, 259—266.
5. Costero I.: Condensed discussions of the neuropathology. *Biology of Neurologia*, W. F. Windle, Springfield Ill. 1958, 279—280.
6. Głuszczyk A.: Badania histologiczne i histochemiczne glejaków mózgu ze szczególnym uwzględnieniem ich zrębu naczyniowego. *Łódzkie Tow. Naukowe, Rozpr.* 1963, 47, 1—72.
7. Głuszczyk A.: Disseminate cerebral gliomatosis with fibrillary degeneration of the glia and with Rosenthal fibres. *Acta Neuropath.* 1964, 4, 212—217.
8. Głuszczyk A.: Podstawowe zasady krzyżowego podziału glejaków. II Konfer. Nauk. Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów 10.12.1966, *Ann. Acad. Med. Lodziensis.* 1967.
9. Schole W.: Rosenthalsche Fasern und Spongioblasten in Zentralnervensystem I. *Beitr. Path. Anat.* 1966, 133, 225—248. II. *Ibidem*, 1966, 133, 461—480.
10. Szydłowska H.: Zastosowanie metody Papanicolau w barwieniu niektórych guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropat. Polska*, 1965, 3, 125—130.
11. Szydłowska H.: Znaczenie polichromów w niektórych badaniach neuropatologicznych. *Neuropat. Polska*, 1966, 3, 381—390.
12. Szydłowska H.: Badania nad oranżofilią niektórych struktur w guzach gliopochodnych barwionych polichromami. *Neuropat. Polska*, 1966, 4, 187—202.

The author's adress: Łódź, ul. Narutowicza 96.

EWA OSETOWSKA

LEUKODYSTROFIA CZY LEUKOENCEFALOPATIA

Z Pracowni Neuropatologii Porównawczej Zakładu Neuropatologii PAN
w Warszawie

Kierownik Pracowni: prof. dr med. E. Osetowska
p.o. Kierownik Zakładu: doc. dr med. M. Dąbwska

Linia graniczna dzieląca leukodystrofię od leukoencefalopatii wydaje się nie przekraczalna. U podłoża leukodystrofii znajduje się „błąd metaboliczny” uwarunkowany genetycznie, decydujący o nieprawidłowym anabolizmie lub katabolizmie mieliny. Bez uchwytnej bliżej przyczyny, lub pod wpływem nieistotnego momentu wywoławczego, rozpoczyna się proces zwyrodnienia, który toczy się nieubłaganie ku całkowitemu zniszczeniu funkcjonalnemu i anatomicznemu ośrodkowego układu nerwowego. W leukoencefalopatii — na prawidłowy w założeniu mózg — działa w określonej czasowo chwili mniej lub bardziej uchwytnej przyczyna zewnętrzna w stosunku do układu nerwowego. Dopiero pod jej wpływem rozpoczyna się postępująca destrukcja (Osetowska 1967). W przypadkach należących do leukodystrofii, poza charakterystycznymi cechami indywidualnymi uszkodzenia mózgu, istnieje niemal z reguły wywiad rodzinny, chyba że dany przypadek rozpoczyna dopiero łańcuch chorobowy na skutek zbiegu podwójnego (ze strony np. obojga rodziców) obciążenia genetycznego. W przypadkach leukoencefalopatii i encefalopatii charakterystyczna jest sporadyczność występowania zjawiska chorobowego. Zdarzają się jednak przypadki, które wydają się potwierdzać regułę: nic pewnego w biologii. Reguła ta oznacza, że wśród żywych organizmów może działać tak niezliczona ilość kombinacji przyczynowych, że wynik ich działania może w ostatecznym rezultacie nie mieścić się w przyjętych klasyfikacjach i ustalonych terminologiach. Przypadki takie nie zdarzają się aż tak często, ażeby przyjęte ogólnie prawidłowości podważyć, kiedy się jednak pojawiają należy ich odrębność raczej podkreślać niż zacierać, bo w ten sposób poszerza się zakres wiedzy o danym zjawisku chorobowym. Do takich przypadków należy poniższy, łączący w sobie właśnie cechy sklasyfikowanej leukodystrofii i cechy encefalopatii nacyniopochodnej.

WYNIKI

Historia choroby*. Przypadek dotyczy dziewczynki, która w chwili zgonu miała 14¹/₂ miesiąca wieku. Do Wojewódzkiego Dziecięcego Szpitala w Poznaniu przybyła na 3 tygodnie przed śmiercią.

Do 4 miesięcy życia dziecko rozwijało się zupełnie prawidłowo psychicznie i fizycznie. Około 4 miesiąca rodzice zauważyli u dziecka zez rozbieżny, który uprzednio nie występował. W jakiś czas później zwrócono uwagę na nasilającą się wiotkość mięśni. Dziecko przedtem silne, usiłujące samo siadać, zaczęło chwiać się i jakby tracić równowagę przy próbach siadania, następnie zaś przy próbach podnoszenia głowy. Gałki oczne miały przy tym tendencję do ustawiania się w spojrzeniu ku górze. Ten stan wydawał się utrzymywać bez większych zmian, aczkolwiek odnoszono wrażenie, że ogólny rozwój dziecka uległ jakby zahamowaniu. Rodzice podejrzewali także zaburzenia widzenia, przejawiające się w zmniejszonym zainteresowaniu otoczeniem i brakiem reakcji na pokazywane przedmioty, na które dziecko uprzednio reagoowało. Około 7 miesiąca życia dziewczynka zaczęła się „bać” kąpieli, którą uprzednio znosiła doskonale. Podczas kąpieli krzyczała, następnie zaś zaobserwowano występowanie, na tle ogólnie zmniejszonego napięcia mięśniowego, napadów tonicznych prężeń. Zahamowanie rozwoju, zmniejszenie tonusu mięśniowego i napady przemijającej spastyczności utrzymywały się jako podstawowe, a zarazem narastające objawy chorobowe. Na 3 tygodnie przed zgonem wystąpiło podniesienie temperatury, które wiązano ze stanem kataralnym dróg oddechowych. W tym okresie dziecko zostało umieszczone w szpitalu. Przedstawiało wtedy zespół spastyczny z powtarzającymi się napadami tonicznych prężeń, w ułożeniu odmóżdzeniowym. Dziecko nie widziało. Na dnie oczu stwierdzono obustronnie objawy nasilającego się stopniowo zaniku nerwów wzrokowych.

Dziecko zmarło z rozpoznaniem klinicznym: *Encephalitis*.

Było to trzecie dziecko rodziców zdrowych i młodych. Pierwsze dziecko, także dziewczynka, zachorowało w 5 miesiącu życia, przy czym początek choroby cechował się także występowaniem zez, następnie zaś obniżeniem napięcia mięśniowego i napadami tonicznymi. Dziecko to zmarło w 8 miesiącu życia, nie było ani razu w obserwacji klinicznej. Rozpoznano u dziecka poszczepienne zapalenie mózgu. Sekcji nie

* Historia choroby została opracowana na podstawie sumarycznego zestawienia faktów otrzymanego ze Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu oraz uzupełniona na podstawie dokładnego wywiadu zebranego od ojca dziecka (oboje rodzice są lekarzami, matka lekarzem-pediatrą).

robiono. Drugie dziecko, również dziewczynka ma teraz 3¹/₂ lat i rozwija się prawidłowo. Matka jest obecnie w czwartej ciąży.

U dziewczynki, będącej przedmiotem tego doniesienia, wykonano badanie sekcyjne. W narządach wewnętrznych nie stwierdzono żadnych zmian charakterystycznych. Przebadano także małe wycinki z mózgu, wysuwając do rozpoznania różnicowego: *Sclerosis diffusa* i encefalomalację z rozpadem jamistym.

Na życzenie rodziców mózg przesłano do badania w Zakładzie Neuropatologii PAN.

Badanie makroskopowe mózgu: Mózg utrwalony w formolu. Półkula prawa przekrojona jest w płaszczyźnie poziomej, pobrano z niej kilka wspomnianych wyżej wycinków. Ukształtowanie zewnętrzne mózgu jest prawidłowe. Waga mózgu utrwalonego, z opisanyymi ubytkami, wynosi 800 g.

Na przekrojach w istocie białej widoczne są liczne, nieregularne jamy, które w ośrodku półowalnym są większe, poprzedzielane mostkami włóknistymi, w kierunku do okolic podkorowych przechodzą w układy jamek drobnych, w wąskich osiach białych zawojów prawie niewidocznych. Mielina w całym mózgu wydaje się odbarwiona, szaro-różowa. W śródmózgowiu i w moście występują w częściach bocznych podstawy jamisto-gąbczaste obustronne ubytki. Opuszka i mózdzek makroskopowo bez uchwytnych zmian. Rdzenia do badania nie otrzymano.

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki przez lewą półkulę oraz mniejsze wycinki z półkuli prawej, a także skrawki typowe z pnia mózgu oraz z mózdzku. Materiał częściowo zatopiono w parafinie, częściowo krajano na mikroskopie mroźniowym.

Barwienia: metoda Heidenhaina, fiolet krezyłu, hematoksylina-eozyna, van Gieson, Kanzler-Arendt, PAS z testami kontrolnymi, sudan czarny B, sudan III.

Protokół mikroskopowy (PAN 169/66): Od bieguna czołowego aż po biegun potyliczny obserwuje się na wszystkich poziomach rozległe zniszczenie istoty białej, o nieco różnym nasileniu w poszczególnych okolicach. Najbardziej równomierne odbarwienie mieliny widoczne jest w okolicy prefrontalnej, gdzie demielinizacja dochodzi prawie do kory. Charakterystyczny jest przy tym podwójny obrys U włókien. Bezpośrednio pod korą widoczne jest wąskie pasemko przejaśnienia, poniżej z istotą białą graniczy pasmo nieco lepiej zachowanej mieliny. W *centrum semiovale* spostrzega się puste, jamiste ubytki (ryc. 1A). Na przekroju następnym, w istocie białej płata czołowego ubytki jamiste są jeszcze liczniejsze. Zupełnemu rozpadowi uległo także spoidło wielkie mózgu. Rozległe odbarwienie mieliny bez rozpadu występuje także w płacie skroniowym, natomiast istota biała zawojów wy-

spy i *capsula externa* jest względnie zachowana. Na poziomie następnym, przechodzącym przez pogranicze okolicy czołowej i centralnej, ubytki mieliny i rozpad jamisty w *centrum semiovale* są podobne. Zachowana natomiast jest mielina w osiach zawojów F II i F III. Przy wejściu do *capsula interna* znajduje się rozległy ubytek mieliny zachodzący aż na istotę szarą wzgórza i skorupy. W skorupie i w okolicy retrolenticularnej widoczne są ponadto okrągłe, zatokowate przejaśnienia okołonaczyniowe. W istocie białej płata skroniowego na tym poziomie stwierdza się już tylko spłowienie mieliny bez rozpadu jamistego uchwytne makroskopowo. Dolna część *capsula interna*, włókna intrastriatalne, układy włókien wzgórzowo-podwzgórzowych są na ogół zachowane. Zupełnie odbarwiony jest *tractus opticus* z widocznym drobnym ogniskiem gąbczastego rozpadu w środku przekroju poprzecznego (ryc. 1 B). Na poziomie ciemieniowo-skroniowo-potylicznym rozpad istoty białej koncentruje się okołokomorowo. Kontur rogu tylnego komory jest poszarpany nakładającymi się nań ubytkami jamistymi, położonymi podwysięciółkowo. Głębsze destrukcje mielinowe obserwuje się w osiach zawojów *lobulus parietalis superior*, *gyrus angularis*, częściowy w górnym zawoju klina. W pozostałych zawojach mielina barwi się względnie dobrze.

Na poziomie śródmózgowia widoczne są dwa drobne jamisto-gąbczaste ubytki, położone niemal symetrycznie na pograniczu *pars compacta* i *pars reticularis substantiae nigrae*. Delikatne równomierne zgąbczenie obserwuje się także w polach *fasciculus longitudinalis superior*. Natomiast w obu szypułkach mózgu włókna mielinowe są tylko nieznacznie przerzedzone (ryc. 2 A). W moście odbarwienia lokalizują się w części podstawnej przekroju. W opuszce w powiększeniach lupowych nie stwierdza się zaburzeń struktur anatomicznych. W mózdku widoczne jest w istocie białej pole rozpadu, dochodzące do jądra zębatego, ale nie obejmujące jego konwolucji. Warstwa ziarnista kory jest oddzielona od warstwy molekularnej pasmem jamistego obrzęku.

W powiększeniach mikroskopowych można zauważyć, że uszkodzenia zaczynają się na samej granicy kory i podkory, częściowo zaś ubytki o typie gąbczastym zachodzą nawet na korę. Rozrzucone są tu jednak dość rzadko, skupiając się tylko dookoła naczyń włosowatych i małych. W obrębie U włókien występuje regularny stan gąbczasty, otaczający festonowato całą korę, szczególnie w okolicy czołowej i centralnej. Nie jest on tak mocno zaznaczony w płacie skroniowym i potylicznym. Głębiej podkorowo regularne „oka” stanu gąbczastego przechodzą w luźne utkanie siatkowe, a w końcu w system rozległych jam, przedzielonych przeważnie mostkami tkanki łącznej (ryc. 1 C, D; 2 D). Największe ubytki są zupełnie puste, na ogół jednak także i regularne

jamki podkorowe i oczka sieci są puste optycznie. Natomiast jest rzeczą charakterystyczną obecność wysp tkanki ze stanem gąbczastym wśród rozplywającego się podłoża okolic o wybitnie dużym zniszczeniu, jak np. w spoidle wielkim mózgu. Poza polami stanu gąbczastego i polami o charakterze martwicy rozplywnej z zaczynającą się organizacją, obserwuje się obszary zupełnego rozpadu osłonek mielinowych, z pojedynczymi „kulami” mieliny i resztkami fragmentarycznymi, ale bez rozplywania się podłoża, jak np. w istocie białej płata skroniowego, na poziomie centralnym.

W barwieniach fioletem krezyłu można ocenić współlistniejące uszkodzenia istoty szarej. Polegają one na rozległych, okołonaczyniowych opustoszeniach korowych oraz na martwicach rozplywnych obserwowanych wśród przyśrodkowych jąder wzgórza, w istocie czarnej, wśród jąder mostu (ryc. 2 C, 3 A, B). Poza tym we wszystkich tych formacjach spotyka się dość rzadko i nieregularnie rozrzucone ubytki drobno-jamiste, miejscami z tendencją do zagęszczenia się w wyraźny stan gąbczasty, jak np. na obszarze gałki bladej oraz w okolicy jąder podwzgórza (ryc. 3 C, D). W mózdzku, poza wspomnianym zgąbczeniem warstwy Purkiniego, obserwuje się jamiste przejaśnienia w warstwie ziarnistej, ale rozrzucone stosunkowo rzadko. Podobne jamki występują na poziomie opuszki. We wszystkich tych okolicach obserwuje się niezbyt nasiloną, ale niemniej widoczną proliferację gleju z obecnością licznych nagich jąder typu Alzheimer II (ryc. 4 A—D).

Głębokiemu rozpadowi podłoża w istocie białej odpowiada dość umiarkowany rozplem gleju włóknistego, który zagęszcza się wyraźniej tylko w okolicach, mających charakter wyraźnej martwicy rozplywnej, oraz na pograniczu struktur szarych i białych i w okolicach podwysciółkowych. Rozpad sudanofilny jest obfity, rozbiórka częściowo makrofagowa, częściowo — glejowa występuje jednak również najwyraźniej w polach rozpadu jamistego, natomiast nigdy nie spotrząga się jej w polach niepełnego zniszczenia mieliny, ani też w polach charakterystycznych zgąbczeń. Nie stwierdza się nigdzie obecności w komórkach glejowych i makrofagowych materiału PAS-dodatniego, ani barwiącego się dodatnio sudanem czarnym B.

W barwieniu metodą van Gieson występuje wyraźnie proliferacja naczyńniowa w polach głębokiego rozpadu tkankowego, szczególnie wyraźna w opisanych wyżej martwicach w jądrach podstawy oraz śródmózgowia (ryc. 2 B) i mostu. W istocie białej miejscami proliferacja i naczyń i włókien jest bardzo duża (spoidło wielkie, duże ubytki jamiste w istocie białej), miejscami rozpad postępuje zupełnie bez odczynu, tak ze strony tkanki glejowej, jak i mezodermalnej (ryc. 2 D). Naczynia zarówno w korze jak w istocie białej mają ściany zmienione

szklisto i włóknisto, liczne małe naczynia ulegają rozpadowi. Wyjątkowo spotyka się przesieki barwiące się różowo-metachromatycznie w fiolecie krezylu. Natomiast wszędzie małe i duże naczynia otoczone są bardzo rozległym halo przesiekowym, przechodzącym w wielu miejscach w stan zatokowaty (jądra podstawy, istota biała), (ryc. 1 B).

W całym przypadku nie występują cechy zapalenia ani pierwotnego, ani symptomatycznego. W oponach widoczna jest mierna proliferacja włókien i obrzęk.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

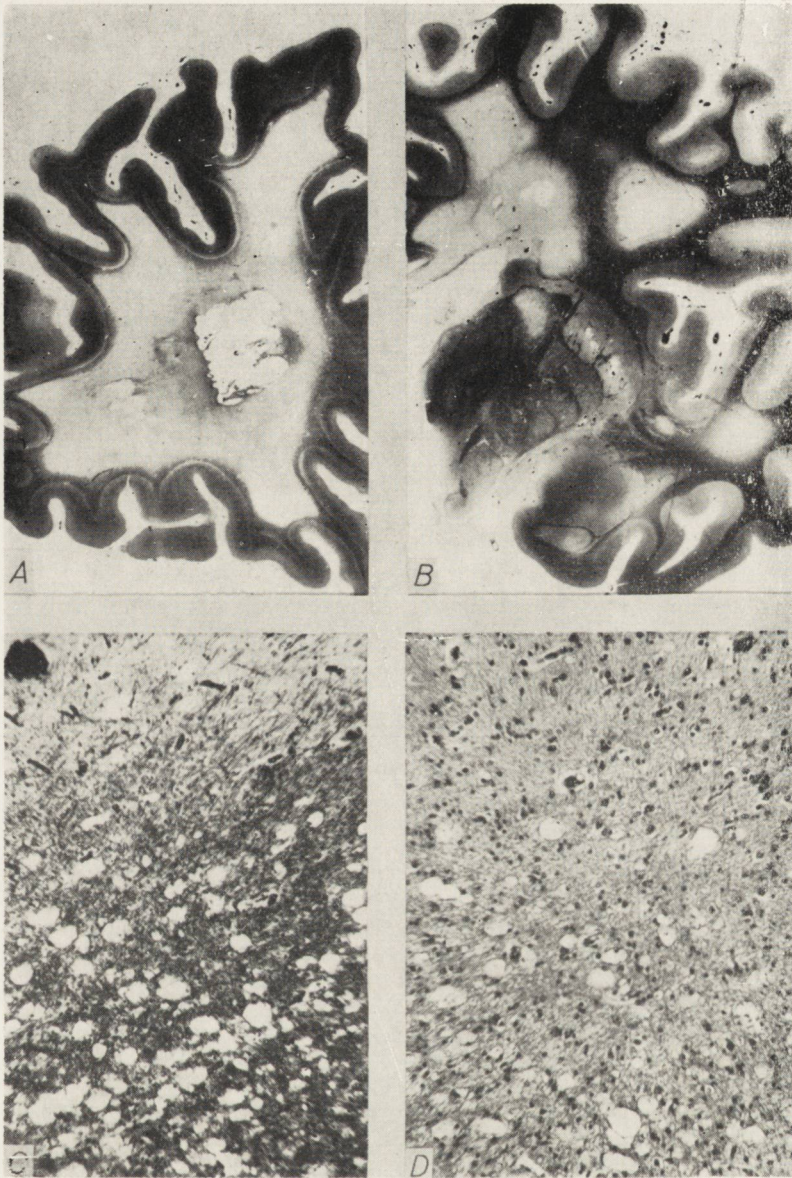
Podstawową cechą patologiczną opisanego przypadku jest charakter gąbczasty rozpadu mieliny, obok martwic istoty białej i szarej o typie wyraźnie naczyniopochodnym. Te dwie cechy eliminują z rozważań różnicowych takie jednostki chorobowe jak *sclerosis diffusa*, leukodystrofia metachromatyczna i leukodystrofia Krabbego, dla rozpoznawania których brakuje także i innych elementów charakterystycznych wśród produktów rozpadu i odczynów komórkowych w istocie białej.

Natomiast przy ustalaniu rozpoznania uwaga skupia się szczególnie na podobieństwie opisanego obrazu ze zwyrodnieniem gąbczastym van Bogaerta-Bertranda, od którego różni ją pewne cechy przechylające rozpoznanie w kierunku naczyniopochodnych encefalopatii tzw. pseudo-układowych.

Zwyrodnienie gąbczaste, opisane przez van Bogaerta i Bertranda po raz pierwszy w roku 1949, otrzymało swoją pełniejszą charakterystykę w pracy wspólnej de Vriesa, van Bogaerta i Edgara w roku 1958. Przyjęto też wówczas, dla tej nowej jednostki chorobowej nazwę „*Idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse*” dla wyraźnego odgraniczenia jej od „*Idiotia amaurotica*”.

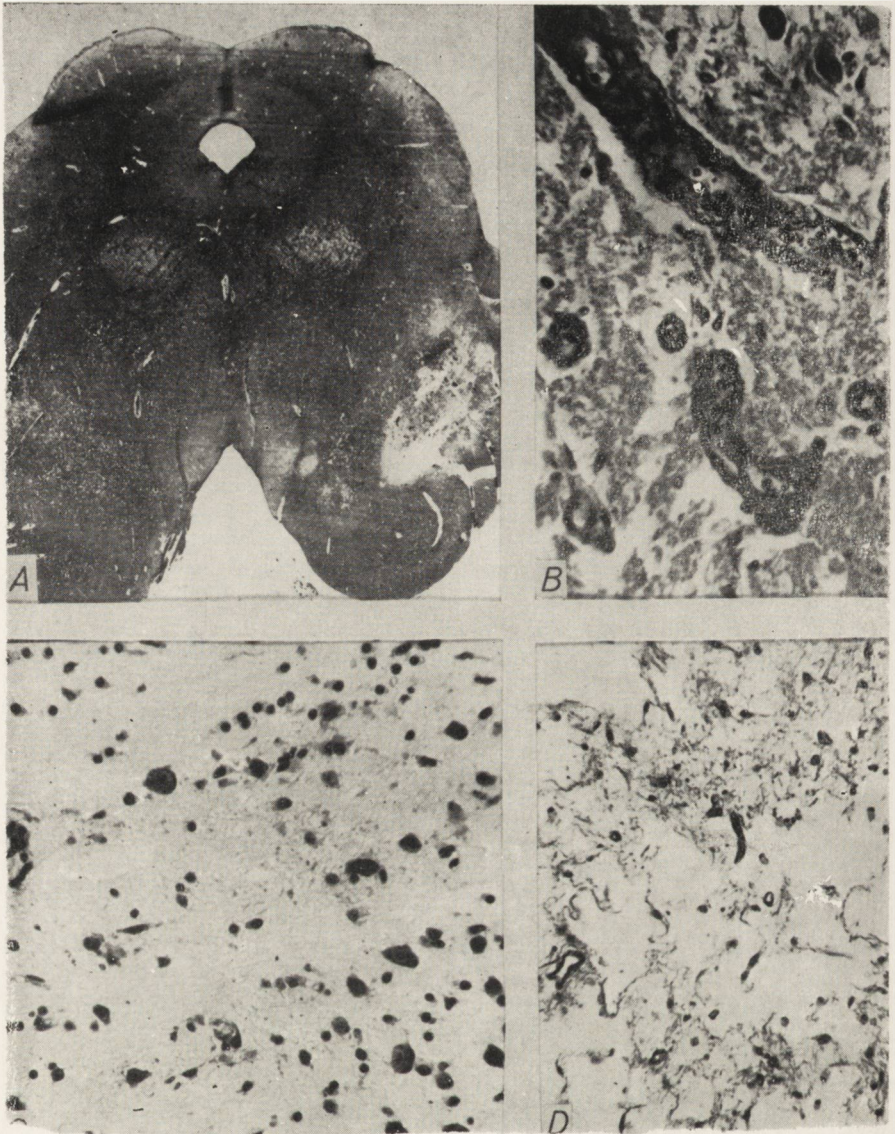
Z punktu widzenia klinicznego seria opisanych przypadków cechowała się: wyraźnym obciążeniem rodzinnym, zahamowaniem rozwoju psychicznego i fizycznego, występującym przeważnie w pierwszych 10 miesiącach życia, postępującym upośledzeniem wzroku aż do zupełnej ślepoty, hypotonią mięśniową, na którą w okresach późniejszych nakładały się bądź to napady prężeń tonicznych, bądź ruchy mimowolne, obok narastającej stopniowo sztywności odmóżdzeniowej. W niektórych przypadkach obserwowano powiększenie rozmiarów czaszki.

Z punktu widzenia anatomicznego we wszystkich przebadanych przypadkach stwierdzono: stan gąbczasty istoty białej i głębokich warstw kory, biegnący festonowato wzdłuż wstęgi korowej poszczególnych płatów; rozpad prawie bezodczynowy mieliny, poza okolicami dotkniętymi stanem gąbczastym; obecnością dużej ilości nagich jąder glejowych ty-



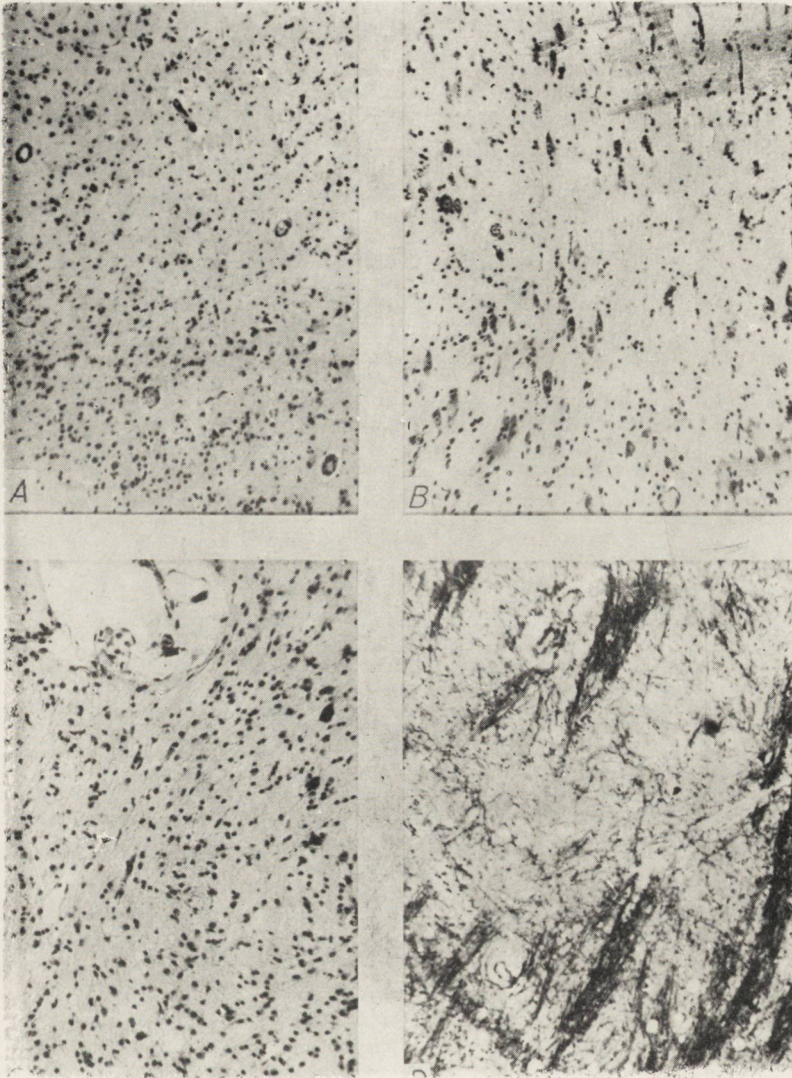
Ryc. 1. A. Okolica prefrontalna. Rozległa demielinizacja z rozpadem jamistym. Jasna smuga podkorowa odpowiada gąbczastym przejaśnieniom w U włóknach. B. Pogranicze okolicy czołowej i centralnej. Rozpad jamisty w centrum semiovale, gąbczaste przejaśnienia w mielinie częściowo zachowanej. Widoczna głęboka demielinizacja i rozpad w spoidle oraz w nerwie wzrokowym. Stan zatokowaty w putamen. Wielkość A i B naturalna. C, D. Stan gąbczasty w okolicy podkorowej zachodzący na dolną warstwę kory. A, B, C. Heidenhain. D. Fiolet kryzylu. Pow. 100 X.

Fig. 1. A. Prefrontal region. Extensive demyelination and cavitation. The light subcortical band corresponds to spongiose lucidities in U fibers. B. Boundary of the frontal and central regions. Cavity formation in the centrum semiovale, spongiose clarification in the myelin, partially preserved. Deep demyelination and disintegration in the commissure and in the optic nerve. Sinusoidal state in the putmen. A and B, natural size. C, D. Status spongiosus in the subcortical region invading the lower layers of the cortex. A, B, C. Heidenhain. D. Cresyl violet. Magn. X 100.



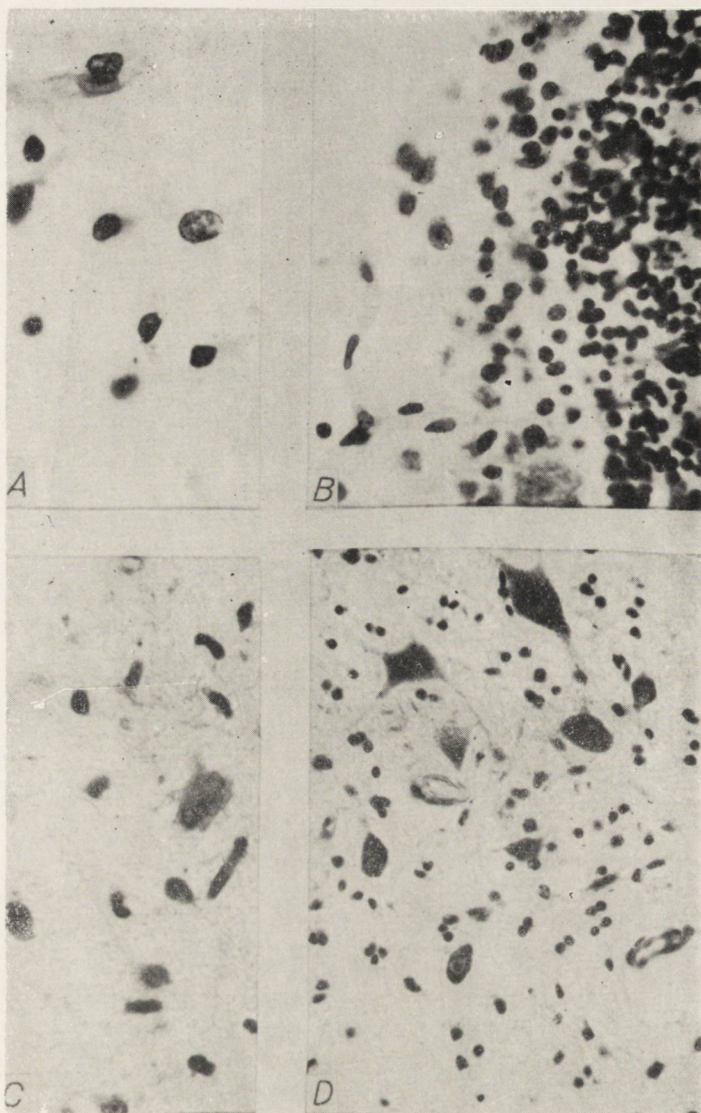
Ryc. 2. A. Gąbczaste przejaśnienia w *fasciculus longitudinalis superior*. Symetryczne rozpady w istocie czarnej, w przyśrodkowych częściach istoty czarnej (*pars compacta*) gąbczaste przejaśnienia. Parafina, Heidenhain. Wielkość naturalna. B. Proliferacja naczyniowa w obrębie martwicy w istocie czarnej. Parafina, Van Gieson. Pow. 300 X. C. Martwica częściowo wybiórcza, częściowo przechodząca w gąbczastą w obrębie jąder przyśrodkowych wzgórza. Fiolet kryzylu. Pow. 150 X. D. Rozpad gąbczasto-jamisty w obrębie istoty białej bez odczynu gleju i mezodermalnego. Van Gieson. Pow. 150 X.

Fig. 2. A. Spongiose clarification in the superior longitudinal fasciculus. Symetric breakdown in the substantia nigra; in the medial parts of the substantia nigra (*pars compacta*) spongiose clarification. Paraffin, Heidenhain staining. Natural size. B. Vascular proliferation in the necrotic area in the substantia nigra. Paraffin, Van Gieson. Magn. X 300. C. Partially selective necrosis, partially spongiose in the medial thalamic nuclei. Cresyl violet. Magn. X 150. D. Spongiose-cavitary disintegration in the white substance without glial or mesodermal reaction. Van Gieson. Magn. X 150.



Ryc. 3. A, B. Niewielkie martwice wybiórcze kory, przechodzące w B w pola opustoszeń z zaczynającym się rozpadem gąbczastym. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X i 150 X. C, D. Gąbczaste przerzedzenia podłoża, stan zatokowaty oraz opustoszenia komórkowe w jądrach podstawy. Mielina we włóknach interstriatalnych zachowana. Fiolet krezyłu. Heidenhain. Pow. 150 X.

Fig. 3. A, B. Small selective necrotic focus in the cortex, passing in B into evacuated areas with beginning spongy disintegration. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 100 and X 150. C, D. Spongy rarefaction of the substrate, spongy state and cellular evacuation in the basal nuclei. Myelin in the interstitial fibers is preserved. Cresyl violet. Heidenhain. Magn. X 150.



Ryc. 4. A, B, „Nagie” jądra Alzheimera. A. Na poziomie mostu. Pow. 450 \times . B. Wśród proliferującego gleju Bergmanna w mózdzku. Pow. 200 \times . C. Komórka glejowa upodabniająca się do gleju Alzheimera typu I. Pow. 450 \times . D. Jądro nerwu okoruchowego. Nagie jądra przy środkowej zanikającej komórce. Pow. 200 \times . Fiolet krezyłu.

Fig. 4. A, B, „Naked” Alzheimer nuclei. A. At the level of the pons (Magn. \times 450). B. Among proliferating Bergmann glia in the cerebellum (Magn. \times 200). C. Glial cell resembling type I Alzheimer glia (Magn. \times 450). D. Nucleus of the oculomotor nerve. Naked nuclei around the central atrophic cell (Magn. \times 200). Cresyl violet.

pu Alzheimer II. Te cechy anatomiczne skłaniały do podjęcia badań także w kierunku współistniejącego uszkodzenia wątroby, nie stwierdzono go jednak wyraźnie w żadnym z opisanych przypadków (van Bogaert, Bertrand 1967). Badania chemiczne mózgu, przeprowadzone zarówno na pierwszych przypadkach (de Vries i wsp. 1958, Blackwood i Cumings 1954), jak i w okresie nagromadzenia większej liczby obserwacji (Banker i wsp. 1964), nie dały żadnych wskazówek patogenetycznych.

W miarę mnożenia się obserwacji i poszukiwania analogii w piśmiennictwie dawniejszym okazało się, że do tego samego kręgu chorobowego można zaliczyć obserwacje kwalifikowane jako odmiany *sclerosis diffusa*, jak przypadek Globusa i Straussa (1928), przypadek Canavana (1931), przypadki opublikowane przez Jervisa w roku 1942. W chwili obecnej ilość przypadków, opartych na rozpoznaniu klinicznym, oblicza się na 26, ilość przypadków z weryfikacją anatomiczną na 16 (Buchanan i wsp. 1965, van Bogaert i Bertrand 1967). Równocześnie w miarę mnożenia się obserwacji do obrazu chorobowego mózgu wprowadzono szereg cech uzupełniających. W obserwacji Zu Rhein i wsp. (1960) stwierdzono obecność wakuoli w protoplazmie gleju i neuronów oraz tendencje do skupień przynaczyniowych (dookoła kapillarów) układów gąbczastych, szczególnie w powierzchniowych warstwach kory. W obserwacjach ogłoszonych przez Tariskę w roku 1962, a także w przypadku Meyera (1950) i w przypadku Jervisa (I, 1942) występował obfity rozpad sudanofilny. W kilku przypadkach, obok typowej spongiozy podkorowej, spotykano także bardzo rozległą demielinizację istoty białej (van Bogaert i Bertrand 1967), niekiedy także rozpad destrukcyjny istoty białej (Globus i Strauss 1928).

Natomiast niemal bez zmian utrzymał się charakterystyczny obraz kliniczny, który wzbogacił się tylko o obserwację postaci wrodzonej (Gaburro i wsp. 1965). Ponadto wielu autorów podkreślało pochodzenie przypadków z rodzin żydowskich, głównie ze skupisk emigracyjnych polskich. Banker i wsp. opracowali nawet „mapę” geograficzną rodzin obciążonych, lokalizując ich pochodzenie na pograniczu Polski, Litwy, Białorusi i Ukrainy. Jedyne obserwacja Zu Rhein odnosi się do rodziny niemieckiej, a zbieżność narodowościową autorka skłonna była raczej traktować jako nasilenie się możliwości krzyżowania osobników obciążonych w zwartych skupiskach ludności emigracyjnej.

Jeżeli chodzi o przypadek przedstawiony przez nas powyżej, posiada on w zasadzie wszystkie cechy niezbędne do rozpoznania idiocji gąbczastej, może z wyjątkiem zbyt małego współudziału kory w obrazie zgąbczenia, ale w ogóle wciągnięcie jej w proces chorobowy jest niewątpliwe. Trudniejszy natomiast do zakwalifikowania jest wybitny współudział czynnika naczyniopochodnego.

W dotychczasowym piśmiennictwie zmiany naczyniowe albo były pomijane w ogóle, albo też ograniczały się do banalnych opisów (zwłóknienie ścian arterioli i kapillarów: Zu Rhein i wsp.; poszerzone przestrzenie i pojedyncze jamki gąbczaste przy kapillarach: przypadek Ro, van Bogaert i Bertrand 1967; poszerzenie przestrzeni przynaczyniowych: Meyer 1950). W monograficznym opracowaniu choroby van Bogaert (van Bogaert i Bertrand 1967) podkreśla zresztą wyjątkowo skąpy współudział czynnika naczyniowego. Dość nietypowe jest także głębokie jamiste zniszczenie podłoża w istocie białej oraz martwice w strukturach szarych, choć wydają się one właściwie tylko logiczną konsekwencją zmian naczyniowych, podobnie jak i element organizacji łącznotkankowej w polach rozpadu.

Te jednak właśnie cechy przechylałyby rozpoznanie w kierunku encefalopatii pseudo-układowych. Opisano je dość dokładnie wraz z piśmiennictwem przypadków najbardziej charakterystycznych gdzie indziej (Osetowska i Iwanowski 1962) i dla uniknięcia powtórzeń wydaje się słuszne odesłanie zainteresowanych czytelników do zebranych w tym doniesieniu referencji. Nadto pełne zestawienie przypadków encefalopatii, które mogłyby być różnicowane z idiocją gąbczastą, podaje w swojej monografii van Bogaert i Bertrand (1967). Trzeba jednak jeszcze raz podkreślić, że te właśnie encefalopatie, pomimo podobieństw klinicznych poszczególnych obrazów, występują zawsze sporadycznie i bez wywiadu rodzinnego, który jednak w przypadku przedstawionym nie daje się pominąć w rozważaniach różnicowych.

W sumie przypadek ten uważamy za usprawiedliwioną okazję do przedyskutowania jego podobieństw ze stosunkowo mało u nas znaną idiocją spongiostyczną*.

Z drugiej strony wobec nieustalonej dotychczas patogenety tej choroby nie wydaje się, ażeby ten współczynnik naczyniowy eliminował możliwość rozpoznania *degeneratio spongiosa*. Przypadek ten, ze swoim rozległym rozpadem jamistym istoty białej, mógłby stanowić taki sam wariant morfologiczny, jak spotykane w encefalopatiach wątrobowych przypadki o minimalnym, ograniczonym do jednej okolicy *status spongiosus* i przypadki z olbrzymim rozpadem jamistym kory i podkory (Mossakowski, Kasperek, Rościszewska 1964, Mossakowski 1966).

Na wątpliwość tę w obecnym stadium znajomości chorób rodzinnych i encefalopatii sporadycznych nie da się niestety odpowiedzieć na drodze doświadczalnej, trzeba raczej czekać na pomoc „sił natury”. Argumentem przekonywującym byłoby wystąpienie w rodzinie obciążonej

* O ile mi wiadomo, w piśmiennictwie polskim ogłoszony był dotychczas tylko jeden przypadek, badany u nas w zakładzie, rutynowo i na niepełnym materiale mózgowym. Referencji tej nie udało mi się obecnie odnaleźć. Przypadek opracowywał dr Supiński z Ostrowia Wlkp.

przypadku klasycznego obok przypadku podobnego do przedstawionego wyżej. Taki zbieg okoliczności mógłby także rzucić pewne światło na zupełnie nieokreśloną dotychczas patogenezę zmian mózgowych w idio- cji lub zwyrodnieniu gąbczastym.

Autor dziękuje pani M. Raubo st. majstrowi w Zakładzie Neuropatologii PAN za techniczne opracowanie przypadku oraz panu R. Szopińskiemu za wykonanie dokumentacji fotograficznej.

Э. Осетовска

ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ ИЛИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Содержание

Приводится случай 14 и полумесячной девочки, у которой на 4-том месяце жизни появились симптомы заболевания в виде глазодвигательных расстройств, затем слепоты, задержки психического и физического развития, мышечной гипотонии на которую в терминальной фазе начали накладываться приступы тонических судорог и наконец развилась децеребральная ригидность. Первый ребенок тех-же родителей тоже девочка заболела на пятом месяце жизни и умерла при почти аналогичных симптомах в возрасте 8 месяцев. Второй ребенок живет, достиг возраста трех с половиной лет и развивается нормально.

Исследование головного мозга обнаружило обширный спонгиозный распад белого вещества, который в субкортикальных участках носил характер типичного спонгиозного состояния, заходящего на глубокие слои коры по к centrum semiovale переходил в кавернозный распад с обширными дефектами. В умеренной глиевой реакции констатировали наличие многочисленных голых ядер Альцгеймера. Одновременно обнаруживали обширные повреждения коры в виде околосоудистых некрозов, аналогичные повреждения в таламусе, сверх того симметрические участки спонгиоза переходящие в распад определялись в среднем мозге и в мосту. Участки полного распада сопровождалась резкой сосудистой профилиацией. В белом веществе участки спонгиоза проходили без видимой мезодермальной и глиевой организации. Профузным дефектом сопутствовал макрофаговый разбор с суданофильным материалом и мезодермальная организация.

Рассматриваются отличия и сходства приведенного случая с спонгиозной дегенерацией мозга типа ван Богерт-Бертранда и с вазогенными энцефалопатиями.

E. Osetowska

LEUKODYSTROPHIA OR LEUKOENCEPHALOPATHY

Summary

In a 14½-month-old girl illness began at the age of 4 months amid oculomotor symptoms, followed by blindness, retardation of mental and physical development, muscular hypotonia. Toward the end of life, tonic rigor and decere-

bration rigor appeared. The first child of the parents, also a girl, became ill at the age of 5 months and died with nearly identical symptoms at the age of 8 months. A second child is living, 3½ years old, and is developing normally. Examination of the brain revealed extensive spongiose disintegration of the white substance, which in subcortical areas had the character of typical status spongiosus, invading the deep cortical layers, and in the centrum semiovale passing into the cavitary disintegration and extensive defects. In the moderate glial reaction numerous naked nuclei of Alzheimer were observed. Cortical damage of the character of paravascular necrosis was present, and similar lesions in the thalamus. Symmetric areas of spongiose degeneration with tendency to breakdown were present in the diencephalon and pons. The areas of complete necrosis were accompanied by vascular proliferation. In the white substance, the area of status spongiosus showed no signs of mesodermal and glial organization. The deep defects were accompanied by macrophage activity with sudanophilic material and mesodermal organization.

Similarities and differences with spongiose degeneration of the van Bogaert — Bertrand type and vasculogenic encephalopathis are discussed.

PISMIENNICTWO

1. Banker B. Q., Robertson J. T., Victor M.: Spongy degeneration of the central nervous system in infancy. *Neurology*. 1964, 14, 981—1001.
2. Blackwood W., Cumings J. N.: An histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1954, 17, 33—49.
3. Bogaert van L., Bertrand I.: Sur une idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse du névraxe. *Acta Neurol. Belgica*. 1949, 49, 572—587.
4. Bogaert van L., Bertrand I.: Spongy degeneration of the brain in infancy. North-Holland Publishing Co. Amsterdam 1967.
5. Buchanan D. S., Davis R. L.: Spongy degeneration of the nervous system. *Neurology*. 1965, 15, 207—222.
6. Canavan N. M.: Schilder's Encephalitis periaxialis diffusa. Report of a case in a child aged sixteen and one half month. *Arch. Neurol.* 1931. 25, 2, 299—308.
7. Gaburro D., Martín J. J., Scarra P., Volpato S.: Forme congénitale de la dégénérescence spongieuse familiale. *Rev. Neurol.* 1965. 112. 15—20.
8. Globus J., Stauss I.: Progressive degenerative subcortical encephalopathy, Schilder's disease. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1928, 20, 1190—1228.
9. Jervis G. A.: Early infantile acute diffuse sclerosis of the brain. Krabbe type. *Amer. J. Dis. Children*. 1942, 64, 1055—1072.
10. Meyer J. E.: Über eine Oedemkrankheit des Zentralnervensystem im frühen Kindesalter. *Arch. Psych. Nervenkr.* 1950, 185, 35—51.
11. Mossakowski M. J., Kasperek S., Rościszewska D.: Zwyródnienie wątrobowo-soczewkowe z przewagą uszkodzeń korowo-podkorowych. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 145—166.
12. Mossakowski J. M.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 231—304.
13. Osetowska E., Iwanowski L.: Encéphalopathie infantile évolutive avec nécroses. IV. Intern. Congress. Neuropath. G. Thieme. Stuttgart 1962, 3, 64—75.

14. Osetowska E.: Leukoencefalopatie, leukodystrofie, lipidozy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1967, 1, 121—123.
15. Tariska S.: Recent case of familial idiocy with spongy degeneration of the neuroaxis. IV. *Inter. Congress Neuropath. G. Thieme. Stuttgart* 1962, 3, 75—80.
16. Vries de E., L. van Bogaert, Edgar G. W. F.: Nouvelles observations d'idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse des centres nerveux. *Rev. Neurol.* 1958. 98, 271—295.
17. Zu Rhein G. M., Eichman P. L., Puletti F.: Familial idiocy with spongy degeneration of the central nervous system of van Bogaert-Bertrand type. *Neurology*, 1960, 10, 998—1006.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii PAN. Warszawa, ul. Pasteura 3.

KOMUNIKAT

Europejskie Towarzystwo do Badań Klinicznych zostało powołane celem zachęcenia młodych pracowników naukowych we wszystkich dziedzinach zajmujących się badaniami klinicznymi do wymiany poglądów, celem podniesienia poziomu badań w kraju i zachęcenia do współpracy międzynarodowej lekarzy europejskich, jako pełnowartościowych partnerów na równi z amerykańskimi klinicystami.

Towarzystwo zostało utworzone na wzór Amerykańskiego Towarzystwa do Badań Klinicznych ze szczególnym uwzględnieniem górnej granicy wieku lat 45 dla kierowników i członków zespołów. Powyżej tego wieku członkowie mogą brać udział w zebraniach, jednak bez prawa głosowania.

Pierwsze doroczne spotkanie odbędzie się w Noordwijk, Holandia, w dniach 28 i 29 kwietnia 1967 r. Władze Towarzystwa są następujące: Przewodniczący: A. E. Renold (Szwajcaria), Viceprzewodniczący: M. Legrain (Francja), A. Zanchetti (Włochy); Honorowy Sekretarz: C. T. Dollery (Wielka Brytania), Honorowy Skarbnik: A. Struyvenberg (Holandia); Członkowie Zarządu zostali wybrani z Czechosłowacji, Francji, Niemiec, Norwegii, Szwecji, Wielkiej Brytanii.

Wstępne informacje można otrzymać od dr G. E. W. Wolstenhome, Ciba Foundation, 51 Portland Place, London W1.

JERZY DYMECKI

BADANIA NAD CZYNNIKAMI DETERMINUJĄCYMI
UMIEJSCOWIENIE OGNISK MIAŻDŻYCOWYCH W TĘTNICACH
MÓZGOWYCH

Z Pracowni Neuropatologii i z Pracowni Neuroradiologii
Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie
Dyrektor: prof. dr med. Z. W. Kuligowski
Konsultant naukowy pracy: prof. dr med. E. Osetowska

Pomimo że upłynęło już ponad 150 lat od chwili, gdy Cabanis wypowiedział znaną maksymę, że „człowiek jest tak stary jak jego tętnice” nie straciła ona do dziś aktualności.

Około 40% zgonów na świecie między 45 a 65 rokiem życia jest wynikiem chorób, u podłoża których leży miażdżyca (Aleksandrow 1961). W Polsce choroby układu krążenia stoją na pierwszym miejscu wśród przyczyn śmiertelności, stanowiąc 25% wszystkich zgonów w szpitalach (Sztachelski 1967).

Miażdżyca jest ponadto jednym z najpoważniejszych czynników, powodujących regresję intelektualną i zniedołężnienie w wieku przedstarczym, trudno się więc dziwić, że dociekania nad jej patogenezą, z uwagi na wielką wagę społeczną problemu, stoją w centrum zainteresowania wielu ośrodków w świecie.

W Polsce problematyką miażdżycy w różnych aspektach zajmowało się wielu autorów (Opalski 1951, Pruszczyński 1953, Czyżyk 1953, Askanas 1956, Dąbrowska 1956, Horst 1956, Zgliczyński i Bowkiewicz 1958, Aleksandrow 1959, Chlebus 1959, Horst i Rożynkowa 1959, Szapiro 1960 i 1964, Pruszczyński i wsp. 1961, Reszke 1961, Wald i Kozłowski 1962, Dymecki i Kozłowski 1963 i 1967, Askanas i Askanas 1966, Szczeklik 1966, Jarema 1967).

Pogląd, że miażdżyca jest nieuniknionym następstwem związanego z wiekiem zużywania się naczyń, a więc procesem naturalnym, nie poddającym się leczeniu ani zapobieganiu, hamował przez długie lata postęp badań nad jej patogenezą (Aleksandrow i Michajlik 1956).

Wzrastająca na przestrzeni ostatnich lat liczba zgonów z powodu udarów mózgowych, która według statystyki Spatza w roku 1934 wy-

nosiła 8,3%, a według Zülcha w roku 1956 wzrosła w NRF do 15% (cyt. wg Osetowskiej 1962) postawiła zagadnienie miażdżycy naczyń mózgowych w rzędzie czołowych problemów współczesnej medycyny. W związku z tym z inicjatywy Światowej Federacji Neurologicznej w roku 1959 zajęło się tym problemem szereg zespołów w różnych krajach wszystkich kontynentów.

Badania nad populacją polską na materiale 600 przypadków sekcyjnych przeprowadził zespół Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie (Majdecki i Zelman 1961, Iwanowski 1961, Dąbska i wsp. 1963, Kraśnicka 1963, Majdecki 1963, Mandybur 1963, Mossakowski i wsp. 1963 i 1964, Wiśniewski 1963, Zelman 1963 i 1965). W innych ośrodkach polskich badania neuropatologiczne nad miażdżycą podjęli Filipowicz i wsp. (1963), Dymecki (1964), Kulczycki (1964), Markiewicz (1966) i Tytułska (1967).

Jednym z istotnych wniosków, wypływających z prac Zakładu Neuropatologii PAN było stwierdzenie pewnych prawidłowości w rozkładzie ognisk ateromatycznych w naczyniach podstawy mózgu i ustalenie okolic predylekcyjnych dla najwcześniejszego powstawania i największego nasilenia zmian miażdżycowych. Do okolic tych należą w kolejności: t. szyjna wewnętrzna w miejscu trójpodziału, przedni i tylny odcinek t. podstawnej, proksymalna część tt. mózgowych środkowych, tt. kręgowie i proksymalne odcinki tt. mózgowych tylnych. Obserwacje te pokrywają się na ogół z wynikami badań innych autorów (Wolkoff 1933, Adams i van der Eecken 1963, Baker i Iannone 1959, Moosy 1959, McGill i wsp. 1963, Boström i Hassler 1965).

Analiza tych okolic wykazuje, że posiadają one pewne szczególne cechy z punktu widzenia warunków hemodynamicznych. Tak więc do okolic predylekcyjnych należą punkty rozwidlenia tętnic, rozgałęzienia, zespolenia się ich w jeden pień, okolice wygięcia naczyń oraz punkty unieruchomienia ich w obrębie tkanek otaczających.

Jak wskazują dane z piśmiennictwa na terenie całego układu krążenia (tętnice kręgowie, szyjne, wieńcowe, nerkowe, tętnice kończyn) obserwuje się skłonność do lokalizacji pierwotnych ognisk miażdżycowych w okolicach o takich samych właściwościach fizycznych (Moschowitz 1950, Stehbens 1959, Yates i Hutchinson 1961, Gurdjian i wsp. 1964, Constantinides 1965, Korbička 1966, Sałaskina i wsp. 1967, Dymecki i Kozłowski 1967).

Próby wyjaśnienia przyczyn szczególnego „uprzywilejowania” pewnych odcinków drzewa naczyniowego w rozwoju procesu miażdżycowego podejmowane były zarówno na materiale sekcyjnym ludzkim (Hassler 1961, Texon 1963) jak na doświadczalnym zwierzęcym (Texon 1962, Sako 1962, Buck 1963, Duncan 1963) i na modelach eksperymen-

talnych (Rodbard 1956, Stehbens 1959, Hassler 1961), jednakże w poglądach na ten temat istnieje wiele niejasności i rozbieżności, a przecież, jak się wydaje, bliższe poznanie czynników determinujących taką właśnie lokalizację ognisk miażdżycowych rokuje nadzieję na określenie sposobów odpowiedniego przeciwdziałania im.

PRZEGLĄD KONCEPCJI, PRÓBUJĄCYCH WYJAŚNIĆ LOKALNĄ SKŁONNOŚĆ DO POWSTAWANIA OGNISK MIAŻDŻYCOWYCH

Dla uniknięcia niejasności terminologicznych należałoby na wstępie określić znaczenie i granice pojęć miażdżycy (*atheromatosis*) i stwardnienia tętnic (*arteriosclerosis*). Definicja miażdżycy była jednak ostatnio dyskutowana wielokrotnie, zarówno w pracach licznych autorów, zajmujących się w Polsce problematyką miażdżycy (Aleksandrow i Michajlik 1956, Pruszczyński 1956, Horst 1959, Walawski i Kaleta 1959, Komczyński i Kurarz 1962), jak i we wspomnianym poprzednio cyklu prac, wykonanych pod auspicjami Światowej Federacji Neurologicznej.

Choć w ostatnich latach pojawiły się tendencje do zatarcia granic między pojęciem miażdżycy i stwardnienia tętnic, oparte na podobieństwie zaburzeń metabolicznych w ścianie naczyń, dotyczących głównie sulfomukopolisacharydów (Antonini i Salvini 1956, Hauss i wsp. 1962, Schallock 1962, Buddecke 1962), jednakże badania E. Smith (cyt wg Chyrek-Borowskiej 1965) podważają rolę tych zaburzeń jako pierwotnego elementu w patogenezie zmian miażdżycowych. Na podstawie wymienionych pozycji piśmiennictwa wydaje się więc, że nie ma dostatecznych podstaw dla kwestionowania przyjętego powszechnie rozgraniczenia między pojęciem zmian miażdżycowych i stwardnieniowych.

Używając terminu „miażdżycy” mamy więc na myśli, zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, zespół zmian w błonie wewnętrznej tętnic, składający się z ogniskowego gromadzenia lipidów, złożonych węglowodanów, produktów rozpadu krwi i złogów wapnia z proliferacją tkanki włóknistej i towarzyszącymi zmianami zwyrodnieniowymi w błonie sprężystej wewnętrznej i w błonie środkowej.

Dla jasności dalszych rozważań konieczne jest jeszcze przedstawienie aktualnych poglądów na ewolucję ogniska miażdżycowego. Większość autorów zajmujących się tym zagadnieniem reprezentuje opinię, że pierwotnym zjawiskiem w miażdżycy jest gromadzenie się ciał tłuszczowych, głównie cholesterolu i jego estrów, pochodzących z lipidów krwi, które pojawiają się w postaci drobnych kropelek wśród tkanki łącznej błony wewnętrznej, przylegającej do błony sprężystej wewnętrznej (Duff i McMillan 1951, Katz i Stammler 1953, Pruszczyński

1956, McGill i wsp. 1963). Wszystkie inne zmiany w ścianie naczynia mają według tych poglądów charakter wtórny i stanowią odpowiedź tkankową na obecność tłuszczu, wyrażającą się rozplemem tkanki łącznej, który jest pierwszym krokiem w formowaniu się właściwej blaszki ateromatycznej.

Nieco odmienne stanowisko reprezentują Sandler i Bourne (1962) którzy uważają, że w trakcie tworzenia się ogniska miażdżycowego synteza cholesterolu i ciał tłuszczowych może mieć miejsce w ścianie naczynia.

McGill i wsp. (1963) sądzą, że krytycznym momentem w patogenezie miażdżycy — w sensie przejścia zmian odwracalnych w nieodwracalne — jest zwłóknienie ogniska pierwotnego stłuszczenia.

Niektórzy autorzy, jak np. Tuthill (1933) i Eros (1951) akumulację lipidów traktują jako element wtórny w procesie miażdżycowym, natomiast za zjawisko pierwotne uważają zmiany zwyrodnieniowe w błonie sprężystej wewnętrznej, przy czym Eros dzieli je na dwa typy: hyper- i hypoplastyczny. Inni, jak Altschul (1950) za proces pierwotny uznają regresję i dedyferencjację śródbłonna do stadium mezenchymy, która następnie ulega transformacji na fibroblasty i powoduje zgrubienie błony wewnętrznej, zapoczątkowujące plakę ateromatyczną.

Nadciśnienie komplikuje obraz morfologiczny, powodując przenikania osocza do ściany naczynia i tworzenie się w nim złogów białkowych, podobnych do mas szklistych (Pruszczyński 1953). Stwierdzenie obecności mas białkowych w ścianie tętnic było punktem wyjścia hipotezy, przyjętej przez Rożynka (1951), że są one wyrazem wysięku zapalnego i co za tym idzie, że proces zapalny stanowi istotny czynnik w histogenezie wczesnych zmian miażdżycowych.

Przy ocenie zmienionych miażdżycowo naczyń duże znaczenie praktyczne ma odróżnienie fizjologicznych zgrubień błony wewnętrznej od wczesnej postaci blaszek ateromatycznych. Wzmianki w piśmiennictwie na temat tych zgrubień, zwanych poduszeczkami intymalnymi (*intima cushions*) nie są liczne. Jeden z pierwszych szczegółowych opisów poduszeczek w tętnicach mózgowych podał Rotter i wsp. (1955). Hassler (1961) określił ich lokalizację, strukturę oraz podjął próbę wyjaśnienia sposobu ich powstawania. Żółtowska (1964) w obszernej pracy na temat ich budowy i znaczenia biologicznego wysunęła przypuszczenie, że choć poduszeczki występują w warunkach fizjologicznych już u dzieci, to jednak mogą być miejscem powstawania zmian miażdżycowych w wieku późniejszym.

Szereg autorów jest zdania, że poduszeczki intymalne są wynikiem biernego przemodelowania ściany naczynia na skutek wpływu czyn-

ników hemodynamicznych, za czym przemawia ich stała lokalizacja w punktach rozwidlenia i rozgałęzienia naczyń (Rodbard 1956, Stehbens 1960, Hassler 1961). Niektórzy autorzy wyrażają pogląd, że te same siły hemodynamiczne, które w wieku dziecięcym powodują powstawanie poduszeczek, w późniejszym okresie życia są przyczyną powstawania zmian ateromatycznych (Rodbard 1956). Poglądy te są oparte głównie na badaniach eksperymentalnych z użyciem modeli, naśladowujących układ naczyniowy i pozwalających śledzić w nim warunki przepływu.

Cykl tego rodzaju badań nad dynamiką przepływu przeprowadził Stehbens (1959). Wykonał on 5 modeli doświadczalnych z masy plastikowej odpowiadających ukształtowaniem syfonowi t. szynnej wewnętrznej oraz podstawowym typom rozwidleń i rozgałęzień o różnym kącie. Zadaniem pracy było określenie warunków, w jakich przepływ laminarny przekształca się w przepływ burzliwy, tj. kiedy powstaje zjawisko turbulencji, któremu Stehbens przypisuje duże znaczenie w patogenezie zmian miażdżycowych. Pogląd swój opiera on na obserwacjach sekcyjnych, wskazujących na szczególną skłonność do lokalizowania się miażdżycy w okolicach, gdzie turbulencja jest najwybitniejsza, tzn. w łuku aorty, w aorcie brzusznej (wchodzi tu w grę jeszcze dodatkowy czynnik fazy powrotnego ruchu krwi, nasilającego turbulencję) oraz w punktach rozwidlenia, rozgałęzienia i zwężenia naczyń.

Obserwacje swoje Stehbens prowadził metodą wizualną, śledząc pasmo barwika wstrzykiwanego przez igłę do przezroczystego przewodu przed miejscem jego esowatego wygięcia lub rozwidlenia, przy przepływie ciągłym, pulsującym i przy różnej jego szybkości. Autor ustalił tzw. punkt krytyczny, to znaczy moment przejścia przepływu laminarnego w burzliwy w zależności od średnicy naczynia, szybkości przepływu oraz gęstości i lepkości płynu dla każdego modelu osobno. Stwierdził on, że turbulencja zaczyna się w punkcie rozwidlenia, rozgałęzienia i w punkcie esowatego wygięcia i nasila się przy przyspieszeniu przepływu. W układzie naczyń rozwidlających się występuje zarówno gdy kierunek prądu krwi biegnie od głównego pnia do rozgałęzień, jak i przy kierunku odwrotnym, przy czym interesujące jest, że przy zlaniu się dwu strumieni w jeden (jak obserwuje się to np. w układzie tt. kręgowych) dochodzi do turbulencji przy mniejszej szybkości przepływu, niż gdy kierunek prądu biegnie od głównego pnia do jego rozwidleń.

Ciekawe badania doświadczalne na materiale zwierzęcym, dowodzące wpływu turbulencji na lokalne zmiany ateromatyczne, przeprowadził Sako (1962). Wywołał on zjawisko miejscowej turbulencji po-

przez wytworzenie przetok tętniczo-żylnych u psów, które następnie przekarmiane były cholesterolem i u których powodowano prawie całkowitą tyroidektomię przez podawanie propylthiouracylu. Po upływie 4 do 14 miesięcy kontrolowano stan układu naczyniowego, stwierdzając wybitne zmiany ateromatyczne w okolicy ponad przetokami, gdzie słyszalny był przeżyciowo szmer, wskazujący na turbulencję.

Drugim czynnikiem hemodynamicznym, który zdaniem Sako ma istotne znaczenie w procesie powstawania zmian ateromatycznych, jest lokalne nadciśnienie. Stwierdził on to przez wywołanie doświadczalnego zwężenia aorty, powodującego zwiększenie ciśnienia ponad zwężeniem do 250 mm Hg. Po przekarmianiu cholesterolem ze stosowaniem thiouracylu badano zaawansowanie zmian miażdżycowych w różnych odcinkach układu naczyniowego w okresie od 4 do 36 miesięcy, stwierdzając wybitne nasilenie ateromatozy w odcinku aorty ponad zwężeniem. Niekiedy blaszki miażdżycowe doprowadzały prawie do zamknięcia światła naczynia.

Zależność między lokalnym podwyższeniem ciśnienia krwi a intensywnością miażdżycy została wykazana także w licznych badaniach kliniczno-patologicznych, choćby na przykładzie tt. płucnych. Heath i wsp. (1960, cyt. wg Duncana) stwierdzali obecność ateromatozy w t. płucnej zawsze w przypadkach, gdy ciśnienie w t. płucnej było chronicznie podwyższone, podczas gdy w warunkach normalnych ateromatozy w t. płucnej nie obserwowano.

Długotrwały wzrost ciśnienia krwi może doprowadzić do zmian o typie ateromatozy nawet w naczyniach żylnych, jak to obserwowali Hou Pao Chang i wsp. (1965), w żyłę wrotnej w przebiegu marskości wątroby.

Empiryczne stwierdzenie aterogennego wpływu lokalnego nadciśnienia nie wyjaśnia jednak mechanizmu jego działania. Prace doświadczalne nad tym zagadnieniem podjął Duncan (1963), który doszedł do wniosku, że wyraźna różnica w nasileniu miażdżycy między t. płucną a aortą może być wynikiem szczególnych właściwości strukturalnych ściany naczynia w tych odcinkach, za czym mogłyby przemawiać badania doświadczalne z transplantacją odcinków pewnych tętnic w obręb innych. Wiadomo od dawna, że u psów, przekarmianych cholesterolem z dodatkiem thiouracylu, najcięższe zmiany ateromatyczne rozwijają się w aorcie brzusznej a nie ma ich w t. płucnej. Gdyby za to odpowiedzialny był czynnik mechaniczny w postaci wysokiego ciśnienia, panującego w tym odcinku aorty, wszczepienie w jej obręb t. płucnej powinno doprowadzić do rozwinięcia się w niej ateromatozy. Podobnie aorta brzuszna wszczepiona w obręb t. płucnej nie powinna ulegać miażdżycy.

Badania doświadczalne tego typu przeprowadzili niezależnie od siebie Woyda i wsp. (1960) i Haimovici i wsp. (1959 i 1966) stwierdzając zgodnie, że t. płucna i aorta piersiowa transplantowane w obręb aorty brzusznej nie wykazują podatności na zmiany ateromatyczne. Badania te wskazują wyraźnie na ważność swoistej charakterystyki danego odcinka tętnicy w podatności na proces miażdżycowy. Zmusza to do ostrożności w ocenie znaczenia czynników hemodynamicznych dla częstości i nasilenia miażdżycy. Istnieje jednak możliwość, że lokalne urazy hemodynamiczne mogą wpływać na aterogenezę nie bezpośrednio, przez działanie na ścianę naczyniową, lecz pośrednio, jako czynniki determinujące szczególne właściwości strukturalne danego odcinka naczynia, rozwijające się w przebiegu ewolucji gatunku lub w życiu płodowym czy pozapłodowym.

Jeżeli więc porównywanie ze sobą różnych odcinków drzewa naczyniowego może być obarczone błędem w wyniku niedocenia ich odrębności strukturalnych, to badanie tego samego odcinka w różnych sytuacjach hemodynamicznych pozwala na rzeczywistą ocenę wpływu czynnika urazu hemodynamicznego na proces aterogenezy.

Opierając się na spostrzeżeniach Heatha i wsp. (1960) i Sako (1962), wspomnianych powyżej, stwierdzających istotny wpływ lokalnego wzrostu ciśnienia w tętnicy na powstawanie ogniska ateromatycznego, Duncan (1963) podjął próbę wyjaśnienia warunków i mechanizmu wpływu lokalnego podwyższenia ciśnienia na rozwój ogniska miażdżycowego. Wyniki jego badań pozwalają przypuszczać, że podwyższone ciśnienie przyspiesza proces miażdżycy na drodze naciągania ściany naczynia, co ułatwia szybsze przenikanie lipoprotein w obręb błony wewnętrznej, stanowiąc czynnik drażniący, zapoczątkowujący reparacyjną reakcję intymy.

Czynniki hemodynamiczne odgrywają według niektórych autorów zasadniczą i podstawową rolę w patogenezie miażdżycy i determinują jej lokalizację (Hirsch 1956, Texon 1957, Texon i wsp. 1960).

Już w roku 1912 Aschoff wypowiedział myśl, że blaszki ateromatyczne i zakrzepy mogą powstawać pod działaniem takich samych sił jakie wywołują przybrzeżne ławice piaskowe na rzece.

Texon (1962 i 1963) przeprowadził cykl doświadczeń na psach, u których wytwarzał sztuczne warunki hemodynamiczne, naśladujące sytuację przepływu w esowato wygiętych naczyniach. Krzywiznę uzyskiwał przez wszczepienie odcinka t. szyjnej, dostatecznie długiego, aby nadać mu esowato wygięty kształt, między dwa odcinki t. udowej. Niektóre z nich przytwierdzał do otoczenia. Wycinki te, jak również kontrolne odcinki tt. szyjnych i udowych, badane były mikroskopowo

w różnych odstępach czasu aż do 36 miesięcy od implantacji, przy zachowaniu u psów normalnych warunków karmienia.

W okolicy krzywizny oraz w punktach przytwierdzenia naczynia Texon obserwował początkowo zgrubienia błony wewnętrznej w postaci ogniskowej proliferacji fibroblastów z pojawianiem się w miarę upływu czasu nacieczenia lipidami. Zgrubienie intymy, zwężające światło naczynia, było najwybitniejsze na wewnętrznej stronie krzywizny. Autor interpretuje tę lokalizację w oparciu o prawa hydrodynamiki jako odpowiedź tkankową na obniżenie ciśnienia, które występuje na wewnętrznej stronie wygięcia.

Predylekcję do najwcześniejszego występowania zmian miażdżycowych w okolicach rozwidlenia, rozgałęzienia i zwężenia tętnic rozpatruje Texon również w oparciu o prawa dynamiki cieczy uważając, że można je odnieść do układu naczyniowego organizmu, podobnie jak do każdego systemu hydraulicznego. Dochodzi on do wniosku, że czynniki hemodynamiczne odgrywają decydującą rolę w powstawaniu i lokalizowaniu się ognisk ateromatycznych w układzie naczyniowym.

CEL I ZAŁOŻENIA PRACY

Dla sprawdzenia słuszności hemodynamicznej teorii powstawania i lokalizacji miażdżycy w odniesieniu do układu naczyniowego mózgu postawiono sobie w niniejszej pracy za zadanie:

1. Przeprowadzenie szczegółowej analizy umiejscowienia ognisk miażdżycowych w układzie tętniczym mózgu (tt. szyjne wewnętrzne, kręgowy, koło tętnicze Willizjusza) w celu określenia okolic, w których zaczynają się pojawiać pierwsze nacieczenia lipidowe, blaszki włókniste i zwapnienia.

2. Ocenę ich lokalizacji w stosunku do ukształtowania danego odcinka naczynia (wygięcia, rozwidlenia, odgałęzienia, zespolenia się w jeden pień) oraz w stosunku do charakteru tkanek otaczających (unieruchomienie, zmiana konsystencji tkanek otaczających, ucisk z zewnątrz).

3. Próbę interpretacji otrzymanych wyników, zmierzającą do ustalenia pewnych stałych prawidłowości lokalizacyjnych procesu miażdżycowego w układzie naczyniowym mózgu.

MATERIAŁ I METODA

Materiał obejmuje 290 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 23 do 93 lat, zmarłych z różnych powodów (choroby naczyniowe mózgu, guzy mózgu, otępienie starcze, psychozy wieku podeszłego itd.) na oddziałach neurologicz-

nych i psychiatrycznych Instytutu Psychoneurologicznego i Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Pruszkowie.

Z uwagi na ściśle określone założenia i cele pracy, charakter i sposób pobierania materiału były zależne od etapu pracy, któremu miały służyć.

I. Ocena zależności między wygięciem naczynia a umiejscowieniem pierwotnych blaszek ateromatycznych

Badania przeprowadzono na materiale 50 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 50 do 78 lat, u których pobrano wewnątrzkanałowy i wewnątrzczaszkowy odcinek t. szyjnej wewnętrznej.

Dla uzyskania nieuszkodzonej tętnicy pobierano w każdym przypadku z podstawy czaszki blok kostny, obejmujący trzon kości klinowej wraz z zatoką jamistą oraz piramidy obu kości skroniowych.

Po utrwaleniu całego bloku w 10% roztworze formaliny wypreparowywano obie tętnice szyjne (odcinki wewnątrz kanału kostnego i syfony) (ryc. 1), badano je metodą radiologiczną, a następnie makroskopowo, pod lupą i mikroskopowo. Zdjęcia rentgenowskie wykonywano po ułożeniu tętnic parami na błonie rtg, celem uwidocznienia i określenia lokalizacji zwapnień.

Następnie jedną tętnicę otwierano w płaszczyźnie podłużnej i oglądano pod lupą dla oceny umiejscowienia blaszek miażdżycowych w błonie wewnętrznej a potem barwiono luzem w roztworze Sudanu IV, celem uwidocznienia nacieczeń lipidowych. Drugą zatapiano w parafinie, krajano w płaszczyźnie podłużnej, barwiono metodami H. E., van Gieson i Reyesa (impregnacja chlorkiem złota dla uwidocznienia błony sprężystej wewnętrznej), a następnie oglądano pod lupą i pod mikroskopem, celem oceny umiejscowienia i stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych.

Jak wiadomo t. szyjna wewnętrzna należy do naczyń o przebiegu krętym. W obrębie kanału kostnego ma ona kształt łagodnego łuku o kącie zbliżonym do prostego, natomiast po wejściu do zatoki jamistej zagina się, często pod kątem ostrym, tworząc tzw. dolne kolanko syfonu. W punkcie przejścia przez oponę twardą do jamy czaszkowej, na wysokości wyrostka pochylego przedniego, wykonyje drugi łuk, zwany górnym kolankiem syfonu.

Dzięki tej sytuacji anatomicznej syfon t. szyjnej wydawał się korzystnym modelem dla oceny zależności między ukształtowaniem naczynia a lokalizacją następujących elementów procesu miażdżycowego:

- 1) ognisk zwapnienia, obserwowanych na zdjęciach radiologicznych.
- 2) makroskopowo uwidaczniających się blaszek ateromatycznych, badanych pod lupą po rozcięciu naczynia,
- 3) nacieczeń lipidowych, barwionych Sudanem IV i oglądanych pod lupą,
- 4) włóknistych plak ateromatycznych, obserwowanych pod mikroskopem.

II. Ocena zależności między ukształtowaniem drzewa naczyniowego (rozwidlenie, rozgałęzienie, zespolenie tętnic) a rozmieszczeniem ognisk miażdżycowych

Badania przeprowadzono na materiale 100 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 24 do 88 lat, w których pobrano koło tętnicze mózgu dla oceny okolic, gdzie najwcześniej i najczęściej pojawiają się ogniska ateromatyczne.

Wszystkie koła tętnicze zostały wypreparowane z zachowaniem możliwie długich odgałęzień, a następnie naszyte na kartoniki, aby przy utrwalaniu zachowały prawidłową konfigurację.

Materiał następnie podzielono na dwie równe części.

W 50 przypadkach po wykonaniu zdjęć fotograficznych i naniesieniu na schematy lokalizacji zmian miażdżycowych, widocznych makroskopowo, wykonano zdjęcia radiologiczne, celem uwidocznienia zwapnień w większych tętnicach.

Następnie koła tętnicze rozcięto pod lupą wzdłuż bocznych krawędzi naczyń (metodą Moossy'ego) dla obejrzenia wewnętrznych powierzchni tętnic. Lokalizację zwapnień, jak i makroskopowo widocznych plak włóknistych, naniesiono na schematy.

Z kolei podzielono koła tętnicze na fragmenty, obejmujące odcinki przydatne dla dalszych badań, według następującego planu:

a) rozwidlenie t. podstawnej (każdy fragment obejmował górną połowę t. podstawnej, po około 15 mm tt. mózgowych tylnych i po około 10 mm tt. mózdkowych górnych),

b) rozgałęzienie t. szyjnej wewnętrznej z odcinkiem t. mózgowej przedniej długości około 10 mm oraz z odcinkiem t. mózgowej środkowej długości około 15 mm,

c) zespolenie się dwu tt. kręgowych w pięć t. podstawnej (każdy fragment obejmował około 15 mm tt. kręgowych i dolną połowę t. podstawnej).

Wszystkie fragmenty naczyń barwiono w całości przy użyciu Sudanu IV a następnie odwadniano, prześwietlano i zatapiano w glicero-żelatynie. Pod lupą analizowano rozmieszczenie nacieczeń lipidowych i uwidacziano je na schematach.

Drugą połowę pobranego materiału, tzn. pozostałych 50 kół tętnicznych podzielono na fragmenty, jak w pierwszym etapie pracy, a następnie zatopiono je w parafinie, po czym krajano w płaszczyźnie podłużnej i barwiono metodami H. E., van Gieson i Reyesa. Umiejscowienie ognisk ateromatycznych badano pod lupą i pod mikroskopem a następnie nanoszono na schematy.

O ile pierwsza metoda pozwoliła na ocenę makroskopową ognisk ateromatycznych, zarówno na bocznych krawędziach rozwidleń i rozgałęzień, jak i na powierzchni wewnętrznej brzusznej i grzbietowej obu połówek naczyń, o tyle metoda druga, choć dawała wgląd jedynie w ogniska, zlokalizowane w punkcie najszerszego przekroju naczynia, pozwoliła na bardziej precyzyjną ocenę ich lokalizacji w stosunku do geometrycznego układu rozwidlających się naczyń.

III. Ocena zależności między charakterem tkanek otaczających a lokalizacją pierwotnych ognisk ateromatycznych

Badania przeprowadzono na materiale 50 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 29 do 88 lat, u których, podobnie jak w I rozdziale pracy, pobierano z podstawy czaszki blok kostny, obejmujący jednakże nie tylko trzon kości klinowej oraz piramidy obu kości skroniowych, ale również tkanki miękkie, otaczające obie tętnice szyjne przed wejściem do kanałów kostnych.

Jak wiadomo, t. szyjna w odcinku przed wejściem do kanału leży wśród mięśni i luźnej tkanki łącznej i ma przebieg prawie prosty. W obrębie kanału tętniczego kości skroniowej, który ma przebieg łukowaty a jego długość po stronie wklęsłej łuku wynosi 25 do 32 mm a po stronie wypukłej 35 do 40 mm,

przydanka tętnicy przylega do okostnej kanału. Po wyjściu z kanału t. szyjna wchodzi do luźnej przestrzeni zatoki jamistej, gdzie wygina się esowato, tworząc tzw. syfon. Na całym swym przebiegu nie oddaje gałązek bocznych, dopiero po wejściu do jamy czaszkowej odchodzi od niej tętnica oczna.

Pierwsza część badań miała na celu ocenę zależności między charakterem i konsystencją tkanek, wśród których tętnica jest położona, a stopniem nasilenia miażdżycy. W tym celu z każdego bloku kostnego wypreparowywano jedną tętnicę i dzielono ją na trzy części, z których pobierano wycinki do badania histopatologicznego: z części szyjnej (A) w okolicy około 1—2 cm przed wejściem do kanału, z części wewnątrzkanałowej (B) w okolicy wierzchołka krzywizny i z części jamistej (C) ze szczytu łuku dolnego kolanka (ryc. 2).

Po zatopieniu w parafinie pobierano do badania skrawki z poprzecznego przekroju naczynia, z trzech poziomów każdego odcinka, co 2 mm. Preparaty barwiono metodami H. E., van Gieson i Reyesa.

Druga część badań miała na celu ustalenie zależności między zmianą struktury tkanek otaczających (przejściem tętnicy ze środowiska o określonej konsystencji do otoczenia o innej spoiwości) a skłonnością do występowania miażdżycy.

Taka sytuacja zmiany konsystencji tkanek otaczających naczynie ma miejsce w punkcie wejścia t. szyjnej do *canalis caroticus* i w miejscu gdzie opuszcza ona kanał.

Aby badana grupa była możliwie jednorodna pod względem nasilenia i rozkładu miażdżycy, badania przeprowadzano jedynie na tych przypadkach, w których przy analizie mikroskopowej w pierwszej części tego etapu stwierdzono w przeciwstronnej tętnicy szyjnej jednakowe i stosunkowo niewielkie nasilenie zmian atermatycznych (I° miażdżycy) we wszystkich trzech odcinkach. Grupa ta liczyła 16 przypadków.

Dla uwidocznienia wzajemnego stosunku tętnicy do kości konieczne było wykonanie podłużnego przekroju przez całą długość tętnicy w kanale. Po odwapnieniu więc bloków kostnych, w których pozostała jedna tętnica, skrawano piramidy kości skalistej w takiej płaszczyźnie, aby otworzyć cały *canalis caroticus* i pobierano do badania histopatologicznego podłużne przekroje tętnicy wraz z otaczającą je kością, zwracając szczególną uwagę na okolicę wejścia tętnicy do kanału i wyjścia z niego (ryc. 3).

Trudność techniczną stanowił często fakt trójwymiarowego wygięcia tętnicy w obrębie kanału, wskutek czego punkty wejścia i wyjścia nie zawsze leżały w jednej płaszczyźnie, co uniemożliwiało uwidocznienie obu tych okolic na jednym preparacie. Zachodziła więc konieczność dzielenia bloczka na dwie części, z których jedna obejmowała okolicę wejścia tętnicy do kanału (a), a druga okolicę jej wyjścia (b).

Po zatopieniu w parafinie bloczki krajano w ten sposób, aby uwidocznić wzajemny stosunek tętnicy do kości i tkanek miękkich na obu końcach kanału. Preparaty barwiono tymi samymi metodami, których używano w pierwszej części pracy oraz metodą Mallory'ego.

IV. Ocena wpływu unieruchomienia tętnicy na powstawanie blaszek miażdżycowych

Badania przeprowadzono na materiale 50 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 52 do 85 lat, u których pobrano wewnątrzczaszkowy odcinek t. szyj-

nej wewnętrznej, obejmujący syfon wraz z okolicą, gdzie tętnica ta przebija oponę twardą, przechodząc z zatoki jamistej do jamy czaszkowej. Tętnicę pobierano razem z okolicą odejścia t. ocznej oraz możliwie długim odcinkiem tej tętnicy.

Opona twarda na wysokości wyrostka pochyłego przedniego jest ściśle zespolona z przydanką t. szyjnej, tworząc wokół niej rodzaj kołnierza (ryc. 4). Około 2 mm ponad tym kołnierzem odchodzi od t. szyjnej wewnętrznej t. oczna i leżąc na jej grzbietowej powierzchni kieruje się nieco ku tyłowi w stosunku do prądu krwi w tętnicy macierzystej (ryc. 5).

Ten krótki odcinek tętnicy ocznej leży wewnątrz jamy czaszkowej, ponad twardówką. W odległości 2—3 cm od punktu swego odejścia opuszcza ona jamę czaszkową i przechodząc skośnie przez blaszkę opony twardej wchodzi pod nerw wzrokowy, który leży na górnej powierzchni tej blaszki. Następnie biegnie dalej w kierunku oczodołu równoległe do pnia nerwu wzrokowego. W miejscu przejścia przez twardówkę przydanka tętnicy jest ściśle zespolona z oponą.

Dzięki tej szczególnej sytuacji anatomicznej, na preparacie obejmującym przekrój podłużny przez t. szyjną wewnętrzną wraz z okolicą odejścia t. ocznej, można uzyskać punkty przytwierdzenia każdej z tych tętnic do tkanek otaczających.

Z uwagi na techniczne trudności uzyskania podłużnego przekroju przez t. oczną na dostatecznie długim jej odcinku, ocena miażdżycy w okolicy przejścia tej tętnicy przez oponę była możliwa tylko w odniesieniu do 42 przypadków.

Przy porównywaniu nasilenia miażdżycy w punkcie unieruchomienia t. ocznej w obrębie pierścienia oponowego z nasileniem w pozostałym odcinku tętnicy wyłączono okolicę odejścia t. ocznej od t. szyjnej wewnętrznej, gdzie częstość i nasilenie miażdżycy były wysokie, ale odgrywa tu rolę dodatkowy moment odgąłżenia naczyń.

Należy wspomnieć jeszcze, że o ile t. oczna ma na ogół przebieg prosty, o tyle t. szyjna wewnętrzna w punkcie przejścia przez pierścień oponowy najczęściej zagina się, tworząc łuk, niekiedy o dość ostrym kącie, tzw. górne kolanko syfonu.

Dla oceny umiejscowienia i nasilenia miażdżycy w miejscach unieruchomienia t. szyjnej i ocznej w „kołnierzach” oponowych wykonano seryjne skrawki z parafiny, obejmujące podłużny przekrój obu naczyń, w odstępach co 50 mikronów, poprzez głębokość całej średnicy t. ocznej. Preparaty barwiono metodami H. E. i van Gieson.

V. Ocena zależności między uciskiem, działającym na tętnicę z zewnątrz, a umiejscowieniem miażdżycy.

Badania przeprowadzono na materiale 40 przypadków sekcyjnych chorych w wieku od 50 do 92 lat, u których pobrano blok kostny, obejmujący kręgosłup szyjny wraz z tt. kręgowymi.

Kręgosłup szyjny wybrano jako model do badań nad związkiem między uciskiem, działającym na ścianę naczyń a lokalizacją miażdżycy, z uwagi na często spotykane w tej okolicy w wieku podeszłym zmiany zwyrodnieniowe w posta-

ci zwężenia szpar międzykręgowych z wytwarzaniem się dziobiastych wyrostki kostnych (osteofitów) w obrębie tzw. stawów unkowertebralnych. Wyrosła te mogą uciskać przylegające do nich odcinki tt. kręgowych, powodując odchylenie w ich przebiegu, a czasem również zwężenie ich światła. Dla ukazania wpływu wyrosła kostnych na leżącą obok tętnicę kręgową sporządzono model, ukazujący stosunki topograficzne między kręgami a tętnicą (ryc. 6).

Okolica ponad osteofitami odpowiada miejscu, gdzie tętnica przechodzi przez kanał kostny wyrostka poprzecznego kręgu. Jest ona tu jednak otoczona wiotką tkanką łączną, w której przebiegają towarzyszące jej żyły i sploty nerwowe. Brak ścisłego zespolenia między przydanką tętnicy a okostną otworu kręgowego pozwala na przesuwanie się naczynia w otworze przy ruchach głowy. W związku z tym okolicy tej nie należy traktować jako punktu unieruchomienia wśród tkanek otaczających.

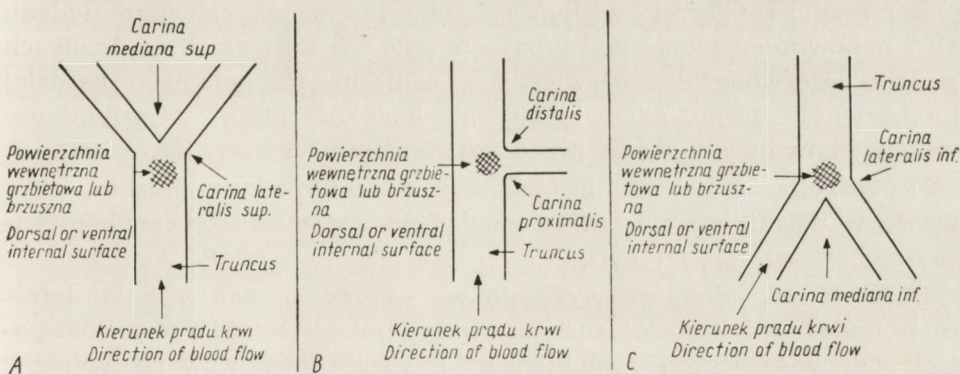
Charakter i nasilenie zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie szyjnym oraz ich wpływ na ukształtowanie i przebieg tt. kręgowych oceniano na zdjęciach rentgenowskich, wykonanych po nastrzyknięciu tętnic roztworem barytu z żelatyną.

Następnie bloki kostne odwapniano i krajano w płaszczyźnie czołowej, przechodzącej przez obie tt. kręgowie. Pozwoliło to na konfrontację obrazu radiologicznego z makroskopowym.

Lokalizację i nasilenie miażdżycy w tt. kręgowych badano mikroskopowo na skrawkach barwionych metodami H. E., van Gieson i Mallory'ego, obejmujących tętnicę wraz z przylegającymi do niej odcinkami kręgosłupa.

Przy ocenie nasilenia miażdżycy we wszystkich przypadkach posługiwano się czterostopniową klasyfikacją Światowej Federacji Neurologicznej (Dąbska 1963).

Dla określenia poszczególnych elementów anatomicznych rozwidlenia, odgałęzienia i zespolenia tętnic opracowano terminologię, wzorowaną częściowo na pracy Hasslera (1961), którą przedstawiono na schematach (schemat 1).



Schemat 1. A. Rozwidlenie. B. Odgałęzienie. C. Zespolenie tętnic. Schemat uwzględniający przyjętą w pracy terminologię,

Schema 1. A. Bifurcation. B. Branching. C. Conjunction of the arteries. Schema of the terminology used in the paper.

WYNIKI

I. Ocena zależności między wygięciem naczynia a umiejscowieniem pierwotnych blaszek ateromatycznych

Analiza umiejscowienia zwapnień w syfonie, badanych metodą radiologiczną, pozwala na wyodrębnienie kilku typów lokalizacyjnych:

A) umiejscowienie złogów wapnia na wewnętrznej stronie krzywizny naczynia — 25 przypadków (ryc. 7a),

B) umiejscowienie zwapnień zarówno na wewnętrznej jak i na zewnętrznej stronie wygięcia — 16 przypadków (ryc. 7b),

C) umiejscowienie wyłącznie na stronie zewnętrznej — 3 przypadki (ryc. 7c),

D) rozlane zwapnienia, pokrywające całą powierzchnię naczynia w postaci drobnych ziaren lub litych złogów rozrzuconych bezładnie — 6 przypadków (ryc. 7d).

Zmiany w obu syfonach każdej pary były na ogół symetryczne.

Po wykonaniu zdjęć Rtg jeden z syfonów rozcinano wzdłuż i oglądano pod lupą jego wewnętrzną powierzchnię.

W 42 przypadkach na 50 badanych stwierdzono, że zwapnieniom uwidaczniającym się w obrazie Rtg odpowiadają widoczne gołym okiem ogniska miażdżycowe w błonie wewnętrznej w postaci zgrubiałych, szaro-żółtawo zabarwionych blaszek ateromatycznych, niekiedy o nierównej, chropowatej powierzchni. W 8 przypadkach błona wewnętrzna syfonów nie wykazywała zmian ogniskowych, jednakże ściana tętnicy w całości była zgrubiała, o mleczno-szarym zabarwieniu.

Barwienie rozciętych wzdłuż syfonów luzem w roztworze Sudanu IV i ponowne oglądanie pod lupą wykazało we wszystkich przypadkach rozlane, czerwone zabarwienie, z ogniskowymi polami o bardziej intensywnej barwie, odpowiadającymi blaszkom ateromatycznym, obserwowanym gołym okiem przed barwieniem.

Drugi syfon z każdego badanego przypadku po odwapnieniu, zatapieniu w parafinie i zabarwieniu oglądano pod mikroskopem, konfrontując obraz ze zdjęciami Rtg.

Badanie mikroskopowe wykazało we wszystkich bez wyjątku tętnicach mniej lub bardziej zaawansowane zmiany miażdżycowe. W polach odpowiadających zwapnieniom z reguły obserwowano wyraźne blaszki miażdżycowe, niekiedy bardzo grube, z tendencją do rozpadu i śladami wysycenia solami wapnia. Liczne ogniska miażdżycowe stwierdzono również poza polami zwapnień widocznymi w obrazie Rtg. Najwybitniejsze zmiany, znacznie zwięzające światło naczynia, obser-

wowano w grupie przypadków, w których rozlane zwapnienia pokrywały obficie całą powierzchnię naczynia.

Analiza lokalizacji blaszek ateromatycznych wykazała, podobnie jak obserwowaliśmy to w zwapnieniach, wyraźnie częstsze umiejscawianie się ognisk na wewnętrznej stronie łuku tętnicy (ryc. 8), przy czym w grupie przypadków o lokalizacji plak wyłącznie na wewnętrznej krzywiźnie przeważają zmiany stosunkowo mało zaawansowane (I° miażdżycy).

Korelację między typem lokalizacyjnym zwapnień w syfonie t. szyjnej, obserwowanych w obrazie Rtg, a nasileniem miażdżycy stwierdzanym mikroskopowo przedstawia tab. 1.

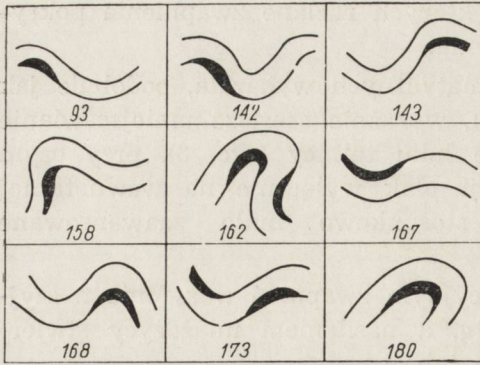
Tabela 1. Korelacja między typem lokalizacyjnym zwapnień w syfonie tętnicy szyjnej wewnętrznej, obserwowanym w obrazie Rtg, a nasileniem miażdżycy, stwierdzanym mikroskopowo

Table 1. Correlation between type of localization of calcifications in the siphon of the internal carotid artery observed in rentgenograms and intensity of atherosclerosis observed microscopically

	Typ lokalizacyjny zwapnienia w obrazie Rtg Type of localization of calcification in the rentgenogram	Stopień nasilenia miażdżycy w badaniu mikroskopowym Degree of atherosclerosis microscopically					Razem Total
		0°	I°	II°	III°	IV°	
A	Złogi wapnia na wewnętrznej stronie krzywizny tętnicy Calcific deposits on internal side of the curvature of the artery	—	11	9	5	—	25
B	Zwapnienia zarówno na wewnętrznej jak i zewnętrznej stronie wygięcia Calcifications on the internal and external sides of the curvature	—	2	7	7	—	16
C	Umiejscowienie złogów wapnia wyłącznie na stronie zewnętrznej Localization of calcific deposits only on the external side	—	—	2	1	—	3
D	Rozlane zwapnienia pokrywające obficie całą ścianę naczynia Diffuse calcifications covering the whole wall of the vessel	—	—	—	3	3	6
	Razem Total	—	13	18	16	3	50

Podstawowe typy lokalizacji blaszek miażdżycowych uwidocznione zostały na schematach (schemat 2).

Biorąc pod uwagę, że celem naszych badań była ocena lokalizacji ognisk ateromatycznych w stosunku do geometrycznej konfiguracji na-



Schemat 2. Schemat uwidaczniający najczęstsze typy lokalizacji blaszek aterosclerotycznych w obrębie syfonu tętnicy szyjnej wewnętrznej w przypadkach miażdżycy I°.

Schema 2. Schema showing most frequent types of localization of atherosclerotic plaques in the siphon of the internal carotid artery in cases of atherosclerosis I°.

czynia, a każdy syfon na ogół składa się z dwu wygięć o przeważnie ostrym kącie, przy ocenie materiału brano pod uwagę lokalizację blaszek w każdym wygięciu oddzielnie, w związku z czym łączna liczba rozpatrywanych ognisk przekracza ogólną liczbę badanych przypadków.

Trudność techniczną stanowił fakt, że niekiedy każde kolanko syfonu leży w innej płaszczyźnie, co uniemożliwiało uzyskanie podłużnego przekroju obu łuków na jednym preparacie. Do oceny nadawał się wtedy tylko jeden łuk.

Analizę lokalizacji blaszek miażdżycowych w stosunku do krzywizny tętnicy uwidacznia tab. 2.

Tabela 2. Umieszczenie blaszek miażdżycowych w stosunku do krzywizny tętnicy (oceniane mikroskopowo, osobno dla każdego łuku)

Table 2. Localization of atherosclerotic plaques in relation to curvature of the artery (evaluated microscopically, separately for each arch)

	Lokalizacja blaszek aterosclerotycznych Localization of atherosclerotic plaques	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				
		I°	II°	III°	IV°	Razem Total
A	Błaszki umiejscowione wyłącznie na wewnętrznej stronie łuku tętnicy Plaques localized only on the internal side of the arch of the artery	14	7	5	—	26
B	Błaszki na wewnętrznej stronie łuku z tendencją do obejmowania całego obwodu tętnicy Plaques on the internal side of the arch with tendency to occupy the whole circumference of the artery	10	11	14	4	39
C	Błaszki wyłącznie na zewnętrznej stronie łuku Plaques only on the external side of the arch	2	2	3	—	7
	Razem Total	26	20	22	4	72

Przedstawiony materiał pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1) istnieje wyraźna tendencja do umiejscawiania się ognisk atermatycznych (zarówno blaszek włóknistych jak zwapnień i nacieczeń lipidowych) na wewnętrznej stronie wygięcia naczynia,

2) predylekcja ta dotyczy głównie I° miażdżycy, a więc odnosi się do jej wczesnej fazy,

3) w zaawansowanej miażdżycy obserwuje się lokalizację zarówno na wewnętrznej stronie krzywizny jak i na zewnętrznej, można więc sądzić, że w miarę swego rozwoju ogniska miażdżycowe, zaczynające się na wewnętrznej stronie łuku, stopniowo obejmują cały obwód tętnicy.

II. Ocena zależności między ukształtowaniem drzewa naczyniowego (rozwidlenie, odgałęzienie, zespolenie tętnic) a rozmieszczeniem ognisk miażdżycowych

Obecność zmian miażdżycowych w poszczególnych odcinkach koła tętniczego mózgu, badanych metodą radiologiczną i makroskopowo przedstawia tab. 3. Jak wynika z niej, zwapnienia uwidaczniające się w badaniu radiologicznym występują w kole tętniczym stosunkowo rzadko. Najwięcej ich znaleziono w tt. szyjnych wewnętrznych (ryc. 9).

Przy bezpośrednim oglądaniu koła tętniczego od zewnątrz największe nasilenie miażdżycy (obecność blaszek w ponad 40 przypadkach na 50 badanych) stwierdzono w tt. szyjnych wewnętrznych i w t. podstawnej w okolicy jej rozwidlenia, mniejsze (obecność blaszek w 31—40 przypadkach) w pozostałych odcinkach t. podstawnej i tt. mózgowych środkowych, najmniejsze (blaszki w 21—30 przypadkach) w tt. kręgowych, mózgowych tylnych i mózgowych przednich (schemat 3A).

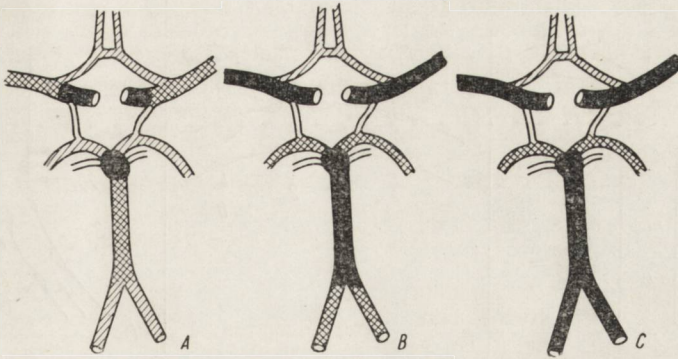
Oglądanie błony wewnętrznej naczynia pod lupą po jego otwarciu zwiększa ilość wykrytych ognisk miażdżycowych i do grupy, w której ponad 40 przypadków wykazuje obecność blaszek miażdżycowych, pozwoliło zaliczyć także środkową i dolną część t. podstawnej oraz tt. mózgowie środkowe (schemat 3B). Znamienne było, że w środkowej części t. podstawnej największe nasilenie miażdżycy obserwowano wokół punktów odejścia drobnych tętniczek biegnących do mostu, które były „obwałowane” grubymi, okrężnymi blaszkami atermatycznymi.

Zabarwienie ścian naczyń roztworem Sudanu IV pozwoliło ujawnić nacieczenia lipidowe w okolicach, gdzie pod lupą błona wewnętrzna wydawała się niezmienną, w związku z czym do grupy naczyń z obec-

Tabela 3. Obecność zmian miażdżycowych w kole tętniczym mózgu badanych metodą radiologiczną i makroskopowo: od strony zewnętrznej, od strony wewnętrznej (po otwarciu naczyń) i po zabarwieniu Sudanem IV (metoda Moossy'ego)

Table 3. Atheromatous lesions in the circle of Willis examined rentgenologically and grossly: from the external side, from the internal side (after opening the vessels) and after staining with Sudan IV (method of Moossy)

Odcinek koła tętniczego Segment of arterial circle of Willis	Liczba przypadków w których stwierdzono ogniska miażdżycowe No. of cases with atherosclerotic lesions			
	Zwapnienie uwidaczniające się w obrazie radiologicznym Calcifications revealed rentgenologically	Bezpośrednia obserwacja makroskopowa Direct gross observation	Oglądanie błony wewnętrznej po otwarciu naczyń Inspection of intima after opening the vessel	Nacieczenie lipidami widoczne po zabarwieniu Sudanem IV Lipid infiltration visualized after staining with Sudan IV
Tt. szyjne wewnętrzne Internal carotid arteries	8	48	48	50
T. podstawna w okolicy rozwidlenia Basilar artery in region of bifurcation	4	48	48	50
T. podstawna w części środkowej Basilar artery, middle part	2	40	41	43
T. podstawna w okolicy zespolenia tt. kręgowych Basilar artery in region of junction of the vertebral arteries	3	38	42	50
Tt. kręgowe Vertebral arteries	3	28	34	41
Tt. mózgowie środkowe Middle cerebral arteries	3	40	43	44
Tt. mózgowie tylne Posterior cerebral arteries	2	26	30	31
Tt. mózgowie przednie Anterior cerebral arteries	1	24	27	29



Schemat 3. Nasilenie zmian miażdżycowych w kole tętniczym mózgu. A. Bezpośrednia obserwacja makroskopowa. B. Wygląd błony wewnętrznej po otwarciu naczynia. C. Nacieczenie lipidami widoczne po zabarwieniu Sudanem IV. Odcinki zaczerńnione: Obecność ognisk miażdżycowych w ponad 40 przypadkach na 50 badanych. Odcinki kratkowane: Obecność ognisk w 31–40 przypadkach. Odcinki liniowane skośnie: Obecność ognisk w 21–30 przypadkach.

Schema 3. Intensity of atherosclerotic changes in the arterial circle of Willis. A. Direct gross observation. B. Appearance of the intima after opening the vessel. C. Lipid infiltration seen after staining with Sudan IV. Black segments: Atheromatous foci in over 40 cases out of 50 examined. Hatched segments: Presence of foci in 31–40 cases. Diagonally lined segments: Foci in 21–30 cases.

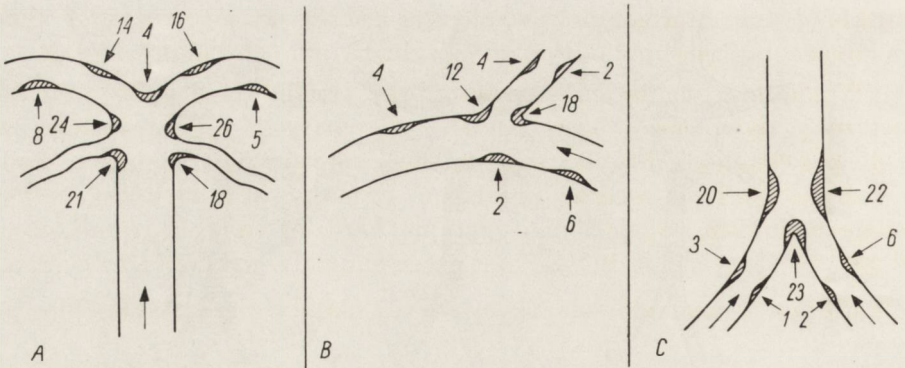
nością ogniska w ponad 40 przypadkach można było zaliczyć również tt. kręgowe (schemat 3 C).

Przy ocenie makroskopowej miejscami, wykazującymi szczególną predylekcję do pojawiania się blaszek ateromatycznych, były wewnętrzne powierzchnie brzuszne i grzbietowe rozwidleń, odgałęzień i połączenia tętnic, jak również *carina lateralis*, *proximalis* i *distalis*, znacznie rzadziej ogniska miażdżycowe spotykano w okolicach *carina mediana sup.*

Analizie mikroskopowej poddano podłużne przekroje trzech fragmentów koła tętniczego mózgu, reprezentujących podstawowe typy ukształtowania naczyń. Miarodajna ocena mikroskopowa była możliwa jedynie w przypadkach, wykazujących wczesny, ogniskowy typ miażdżycy. Gdy przybierała ona charakter uogólniony, rozlany, co obserwowano w postaciach zaawansowanych, charakterystyczne cechy lokalizacyjne zacierają się, pozostawiając niekiedy jednak w okolicach predylekcyjnych ślady w postaci wyraźnie większej grubości blaszek i pojawiania się w nich zmian wstecznych wcześniej, niż w innych okolicach.

Szczególnie często występowanie ognisk ateromatycznych stwierdzono:

a. W okolicy rozwidlenia t. podstawnej — na *carina lateralis*, tzn. w kącie bocznym, utworzonym przez odchodzące tu tt. mózgowie tylne, rzadziej w kącie bocznym tt. mózdkowych górnych, a tylko sporadycznie w okolicy *carina mediana sup.* (schemat 4 A).



Schemat 4. Schemat rozmieszczenia i częstości występowania ognisk miażdżycowych. A. W okolicy rozwidlenia tętnicy podstawnej. B. W okolicy odgałęzienia tętnicy mózgowej przedniej od tętnicy szyjnej wewnętrznej. C. W okolicy zespolenia tętnic kręgowych w pień tętnicy podstawnej. Cyfry oznaczają ilość przypadków, w których znaleziono blaszki aterosclerotyczne w danej okolicy.

Schema 4. Schema of distribution and frequency of occurrence of atherosclerotic foci. A. In the region of the bifurcation of the basilar artery. B. In the region of the branching of the anterior cerebral artery from the internal carotid artery. C. In the region of the conjunction of the vertebral arteries forming the trunk of the basilar artery. The figures denote numbers of cases in which atherosclerotic foci were found in the region.

Łącznie w tej okolicy miażdżycę ogniskową obserwowano w 28 przypadkach, rozlaną w 14, brak zmian miażdżycowych w 8 przypadkach. Przedstawia to tab. 4, z której wynika ponadto, że w grupie z miażdżycą

Tabela 4. Charakter i nasilenie miażdżycy w okolicy rozwidlenia tętnicy podstawnej
Table 4. Character and intensity of atherosclerosis in the region of bifurcation of the basilar artery

Rodzaj zmian miażdżycowych Type of atherosclerosis	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				Razem Total
	I°	II°	III°	IV°	
Miażdżycza ogniskowa Focal atherosclerosis	14	12	2	—	28
Miażdżycza rozlana Diffuse atherosclerosis	2	4	6	2	14
Bez zmian miażdżycowych Without atherosclerosis	—	—	—	—	8
Razem Total	16	16	8	2	50

życą ogniskową przeważają przypadki I stopnia zmian i nie spotyka się stopnia IV, natomiast w grupie z miażdżycą rozlaną więcej jest przypadków bardziej zaawansowanych, co przemawia za tym, że

ogniskowy typ ateromatozy występuje raczej w jej wczesnej fazie, a w miarę postępowania procesu przybiera ona charakter rozlany.

b. W okolicy odgałęzienia t. mózgowej przedniej od t. szyjnej wewnętrznej największą ilość ognisk ateromatycznych znaleziono na *carina proximalis* i *distalis* (schemat 4 B). Stosunkowo nieliczne ogniska rozrzucone były wzdłuż przebiegu t. mózgowej przedniej, zwykle niedaleko punktu odgałęzienia, znacznie bardziej zaawansowane, często rozlane, płaszczynowe blaszki obserwowano w t. szyjnej wewnętrznej.

Charakter i nasilenie miażdżycy w tej okolicy przedstawia tab. 5

Tabela 5. Charakter i nasilenie miażdżycy w okolicy odgałęzienia tętnicy mózgowej przedniej od tętnicy szyjnej wewnętrznej

Table 5. Character and intensity of atherosclerosis in the region of branching of the anterior cerebral artery from the internal carotid artery

Rodzaj zmian miażdżycowych Type of atherosclerosis	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				
	I°	II°	III°	IV°	Razem Total
Miażdżycza ogniskowa Focal atherosclerosis	9	6	5	—	20
Miażdżycza rozlana Diffuse atherosclerosis	5	7	8	2	22
Bez zmian miażdżycowych Without atherosclerosis	—	—	—	—	8
Razem Total	14	13	13	2	50

c. W okolicy zespolenia się tt. kręgowych we wspólny pień t. podstawnej miejscem wyraźnie predylekcyjnym dla miażdżycy była *carina mediana inf.* Również stosunkowo często blaszki ateromatyczne pojawiały się w okolicy *carina lateralis* tuż ponad zespoleniem (schemat 4 C). Ogniska w tt. kręgowych występowały znacznie rzadziej.

Podobnie jak w grupie poprzedniej miażdżycza ogniskowa dotyczyła głównie przypadków o niewielkim jej nasileniu, natomiast cięższy stopień zmian szedł w parze z uogólnianiem się procesu i przybieraniem charakteru rozlanego (tab. 6).

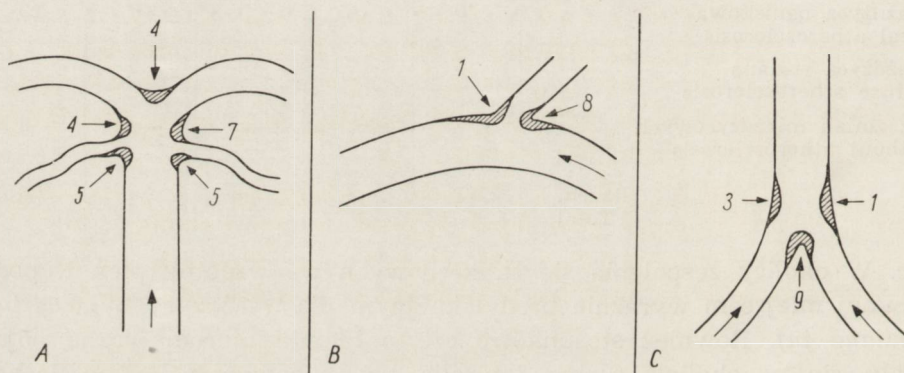
Interesującym zjawiskiem, obserwowanym we wszystkich trzech badanych okolicach, była obecność fizjologicznych zgrubień błony wewnętrznej, tzw. poduszeczek intymalnych. Występowały one przeważnie w przypadkach, w których nie stwierdzało się miażdżycy lub miała ona bardzo małe nasilenie. Umiejscowienie ich było bardzo znamienne. Z reguły lokalizowały się w punktach rozwidlenia, rozgałęzienia lub zespolenia się tętnic, przy czym miejsca te odpowiadały okolicom, gdzie

Tabela 6. Charakter i nasilenie miażdżycy w okolicy zespolenia się tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej

Table 6. Character and intensity of atherosclerosis in the region of junction of the vertebral arteries and basilar artery

Rodzaj zmian miażdżycowych Type of atherosclerosis	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				Razem Total
	I°	II°	III°	VI°	
Miażdżycy ogniskowa Focal atherosclerosis	9	9	6	—	24
Miażdżycy rozlana Diffuse atherosclerosis	—	7	5	2	14
Bez zmian miażdżycowych Without atherosclerosis	—	—	—	—	12
Razem Total	9	16	11	2	50

w innych przypadkach spostrzegano szczególnie częste i wcześnie pojawiające się blaszki miażdżycowe (schemat 5)



Schemat 5. Schemat rozmieszczenia i częstości występowania poduszczek intymalnych. Oznaczenia jak na schemacie 4.

Schema 5. Schema of distribution and frequency of intima cushions.. Designations as in schema 4.

Zbudowane były głównie ze zbitej tkanki kolagenowej, prawie pozbawionej jąder, niekiedy z domieszką elementów sprężystych i nielicznych włókien mięśniowych (ryc. 10). Leżąca bezpośrednio pod nimi błona sprężysta wewnętrzna i błona mięśniowa na ogół nie wykazywały zmian patologicznych, czasem jednak mięśniówka była wyraźnie ścięczała (ryc. 11). Poduszcзки miały charakter półokrągłych, niekiedy nieco stożkowatych zgrubień błony wewnętrznej i ku bokom przechodziły bezpośrednio w niezmienną intymę (ryc. 12).

Niekiedy towarzyszyły im zmiany o typie ateromatycznym w postaci jakby „napełzania” na nie blaszki miażdżycowej (ryc. 13). Czasem obserwowano w centralnej części poduszczek rozluźnienie struktury, przypominające zmiany zwyrodnieniowe o typie ateromatycznym (ryc. 14).

Przedstawione dane pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Do okolic predylekcyjnych w umiejscawianiu się ognisk ateromatycznych, szczególnie we wczesnej fazie procesu miażdżycowego, należą punkty rozwidlenia, odgałęzienia i zespolenia się naczyń w jeden pień tętniczy, a w ich obrębie okolice *carina lateralis*, *proximalis*, *distalis* i *mediana inf.*

2. Najwcześniejsze i najwybitniejsze zmiany miażdżycowe w obrębie koła tętniczego mózgu występują w okolicy rozgałęzienia tt. szyjnych wewnętrznych i w t. podstawnej, w okolicy jej rozwidlenia. Następnym z kolei miejscem predylekcyjnym jest okolica zespolenia się tt. kręgowych w pień t. podstawnej.

3. Zmiany miażdżycowe we wczesnej fazie mają na ogół charakter ogniskowy, w miarę postępowania procesu przybierają charakter rozlany, jednak nawet wtedy w okolicach predylekcyjnych blaszki ateromatyczne z reguły są grubsze i wcześniej ulegają zmianom wstecznym niż w pozostałych odcinkach naczyń.

4. Charakterystycznym zjawiskiem, występującym najczęściej w przypadkach wolnych od miażdżycy, jest obecność poduszczek intymalnych, które umiejscowione są z reguły w okolicach szczególnie skłonnych do lokalizowania się w nich zmian ateromatycznych.

III. Ocena zależności między charakterem tkanek otaczających a lokalizacją wczesnych ognisk ateromatycznych

a. W pierwszej części badań, która miała na celu ocenę zależności między konsystencją tkanek, wśród których tętnica przebiega, a występowaniem i nasileniem miażdżycy, przy ocenie mikroskopowej trzech odcinków t. szyjnej wewnętrznej (przed wejściem do kanału, w jego obrębie i po wyjściu z niego), obecność miażdżycy stwierdzono we wszystkich badanych przypadkach, jednak nasilenie jej w poszczególnych odcinkach było niejednakowe. Zestawienie zbiorcze wyników badania mikroskopowego przedstawia tab. 7.

Dla pełniejszej oceny zależności między nasileniem miażdżycy a konsystencją tkanek otaczających konieczne było porównanie stopnia

Tabela 7. Zależność między charakterem i konsystencją tkanek otaczających a nasileniem miażdżycy w tętnicy szyjnej wewnętrznej
 Table 7. Relation between character and consistency of surrounding tissues and intensity of atherosclerosis in the internal carotid artery

	Odcinek tętnicy szyjnej wewnętrznej Segment of internal carotid artery	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				
		I°	II°	III°	IV°	Razem Total
A	Odcinek szyjny przed wejściem do kanału kostnego, położony wśród wiotkiej tkanki łącznej Cervical segment before entering into the osseous canal, situated in loose connective tissue	44	6	—	—	50
B	Odcinek położony w sztywnym kanale kostnym Segment, situated in the hard osseous canal	33	16	1	—	50
C	Odcinek położony w luźnej przestrzeni zatoki jamistej Segment situated in the free space of the cavernous sinus	15	24	7	4	50

zmian w trzech kolejnych odcinkach tętnicy w każdym z badanych przypadków. Analiza materiału pod tym kątem wykazała następujące stosunki:

1) jednakowe nasilenie miażdżycy we wszystkich trzech odcinkach ($A = B = C$) stwierdzono w 19 przypadkach, przy czym w 16 mieliśmy do czynienia we wszystkich trzech odcinkach z I° miażdżycy, w 3 przypadkach z II°, a więc cała ta grupa dotyczy miażdżycy stosunkowo mało zaawansowanej,

2) jednakowe nasilenie w odcinkach A i B, a większe w C ($A = B < C$) występowało w 20 przypadkach,

3) małe nasilenie w odcinku A a jednakowe, większe w odcinkach B i C ($A < B = C$) znaleziono w 9 przypadkach,

4) inne warianty rozkładu zmian stwierdzono w 2 przypadkach.

b. W drugiej części badań, która miała na celu ustalenie zależności między zmianą struktury tkanek otaczających a skłonnością do występowania miażdżycy, obecność blaszek ateromatycznych stwierdzono w okolicy wejścia tętnicy do kanału kostnego w 14 przypadkach na 16 badanych, a w okolicy wyjścia z niego w 12 przypadkach.

Stopień nasilenia miażdżycy w tych okolicach przedstawia tab. 8.

Zarówno w punkcie wejścia jak i wyjścia z kanału tętnica przebiega w nim lekko skośnie, wskutek czego na przekroju podłużnym krawę-

Tabela 8. Zależność między zmianą konsystencji tkanek otaczających a występowaniem i nasileniem miażdżycy

Table 8. Relation between change in consistency of surrounding tissues and occurrence and intensity of atherosclerosis

	Odcinek tętnicy szyjnej Segment of carotid artery	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis					Razem Total
		0°	I°	II°	III°	IV°	
A	Okolice wejścia tętnicy do kanału kostnego Region of entrance of the artery into the osseous canal	2	5	7	2	—	16
B	Okolice wyjścia tętnicy z kanału kostnego Region of exit of the artery from the osseous canal	4	6	5	1	—	16

dzie kostne nie leżą dokładnie naprzeciwko siebie po obu stronach tętnicy.

Najczęstszym punktem umiejscowienia blaszek przy wejściu do kanału jest okolica leżąca w odległości około 1—3 mm od punktu zetknięcia się naczyń z krawędzią kostną (najczęściej jest to miejsce odpowiadające początkowi przeciwległej ściany kanału) (ryc. 15 a, b).

Blaszki miażdżycowe w tej okolicy często mają charakter okrężny i na przekroju naczyń widoczne są wtedy po obu jego stronach. Dotyczy to szczególnie zmian zaawansowanych (II° i III°). We wczesnym okresie blaszki mniej więcej z jednakową częstością lokalizują się po jednej jak i po drugiej stronie ściany tętnicy.

W okolicy wyjścia z kanału ogniska ateromatyczne umiejscawiają się na poziomie krawędzi kostnej, lub w odległości 1—2 mm od niej. Stopień zaawansowania zmian jest tu podobny jak w punkcie wejścia do kanału (ryc. 16 a, b).

W 13 spośród badanych 16 przypadków — śledząc cały przebieg tętnicy — można było dostrzec inne ogniska ateromatyczne, najczęściej umiejscowione na wklęsłej stronie łuku tętnicy, reprezentujące I° zmian.

Przebadany materiał pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Porównawcze badanie mikroskopowe trzech odcinków t. szyjnej wewnętrznej, położonych wśród tkanek o różnej konsystencji (A — przed wejściem do kanału kostnego, B — w jego obrębie, C — po wyjściu z kanału) wykazały różnicę w nasileniu zmian miażdżycowych w sensie stopniowego wzrostu od odcinka A do C. Biorąc pod uwagę, że w odcinku A i C tętnica leży wśród luźnych tkanek, czyli w podobnym środowisku, wydaje się, że różnica w nasileniu miażdżycy w tych odcinkach nie zależy od charakteru i konsystencji tkanek otaczających

lecz raczej od innych czynników. Być może odgrywa tu rolę konfiguracja naczynia (w odcinku A przebieg jego jest prawie prosty, w B — łukowato wygięty, w C — wybitnie kręty).

2. Badanie mikroskopowe okolic, w których następuje zmiana konsystencji tkanek otaczających (przejście z otoczenia tkanek wiotkich w obręb twardego kanału kostnego oraz wyjście z kanału w luźną przestrzeń) wskazują na wyraźną skłonność do lokalizowania się w tych miejscach ognisk ateromatycznych. Ogniska umiejscawiają się zwykle na poziomie krawędzi kostnej lub w odległości około 1—3 mm od niej.

3. Nie ma istotnej różnicy między częstością i nasileniem miażdżycy w punkcie przejścia z otoczenia tkanek wiotkich w obręb kości a okolicą przejścia z kanału kostnego w luźną przestrzeń.

IV. Ocena wpływu unieruchomienia tętnicy na powstawanie blaszek miażdżycowych

Badanie mikroskopowe śeryjnych skrawków, obejmujących podłużny przekrój t. szyjnej wewnętrznej wraz z punktem odejścia t. ocznej na takiej długości, aby objąć okolice przejścia obu tętnic przez unieruchamiające je „kołnierze” opony twardej, pozwoliły na ocenę tej okolicy w odniesieniu do t. szyjnej we wszystkich 50 przypadkach, natomiast w odniesieniu do t. ocznej tylko w 42 przypadkach, z uwagi na techniczną trudność uzyskania podłużnego przekroju przez dostatecznie długi odcinek t. ocznej.

Częstość i nasilenie miażdżycy w okolicy unieruchomienia t. szyjnej wewnętrznej i t. ocznej w punktach przejścia przez oponę przedstawia tab. 9.

Jak wiadomo t. szyjna wewnętrzna w punkcie przejścia przez oponę zagina się łukowato, tworząc tzw. górne kolano syfonu. Charakterystyczny jest rozkład blaszek ateromatycznych w tej okolicy. Przedstawia go tab. 10.

Uderzającym zjawiskiem jest grubość blaszek ateromatycznych na wewnętrznej stronie kolanka, w miejscu przylegającym bezpośrednio do pierścienia oponowego. Niektóre z nich miały kształt regularnej półkuli o krótkiej podstawie i intensywnym wybrzuszeniu, wpuklającym się w obręb światła tętnicy (ryc. 17). Niekiedy ogniska ateromatyczne powodowały głęboką destrukcję pozostałych warstw ściany naczynia, szczególnie znaczne ścieńczenie błony środkowej,

Blaszki w tętnicy ocznej w okolicy jej przytwierdzenia miały raczej charakter płaszczynowy i poza grubością nie różniły się strukturalnie od spotykanych w innych odcinkach tej tętnicy (ryc. 18).

Tabela 9. Stopień nasilenia miażdżycy w okolicy unieruchomienia tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy ocznej w punktach przejścia przez oponę

Table 9. Degree of intensity of atherosclerosis in the region of fixation of the internal carotid artery and ophthalmic artery at points of passage through the dura mater

	Badany odcinek tętnicy Segment of the artery	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis					Razem Total
		0°	I°	II°	III°	IV°	
T. szyjna wewnętrzna Internal carotid artery	Okolica przytwierdzenia tętnicy w otaczającym ją „kołnierzu” oponowym Region of fixation of the artery in the meningeal „collar”	—	8	11	26	5	50
	Pozostałe odcinki tętnicy Remaining segments of the artery	6	20	12	11	1	50
T. oczna Ophthalmic artery	Okolica przytwierdzenia tętnicy w punkcie przejścia przez oponę Region of fixation of the artery during passage through the dura mater	30	7	4	1	—	42
	Pozostałe odcinki tętnicy (z wyłączeniem okolicy odejścia od t. szyjnej wewnętrznej) Remaining segments of the artery (except region of branching from the internal carotid artery)	37	3	2	—	—	42

Przebadany materiał pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Punkt unieruchomienia tętnicy w obrębie opony twardej, przez którą naczynie przechodzi i z którą jego przydanka jest ściśle zespolona, stanowi okolicę wykazującą znacznie większą skłonność do umiejscowienia się tu blaszek ateromatycznych niż pozostałe odcinki naczynia.

2. Predylekcja do miażdżycy znacznie wyraźniej zaznacza się w odniesieniu do t. szyjnej wewnętrznej niż do t. ocznej, zarówno jeśli chodzi o ilość przypadków, w których obserwuje się blaszki ateromatyczne w punkcie przytwierdzenia, jak i o stopień nasilenia zmian.

3. W punkcie przytwierdzenia t. szyjnej wewnętrznej, który charakteryzuje się ponadto łukowatym wygięciem tętnicy w tym miejscu, zaznacza się wyraźna skłonność do umiejscawiania się blaszek ateromatycznych na wewnętrznej stronie krzywizny naczynia.

Tabela 10. Umiejscowienie blaszek miażdżycowych w okolicy przejścia tętnicy szyjnej wewnętrznej przez oponę twardą

Table 10. Localization of atheromatous plaques in the region of passage of the internal carotid artery through the dura mater

	Umiejscowienie blaszek miażdżycowych w stosunku do krzywizny naczynia Localization of atheromatous plaques in relation to curvature of vessel	Stopień nasilenia miażdżycy Degree of atherosclerosis				
		I°	II°	III°	IV°	Razem Total
A	Blaszki na wewnętrznej stronie łuku tętnicy Plaques on internal side of curvature of the artery	2	3	6	—	11
B	Blaszki na wewnętrznej stronie łuku z tendencją do obejmowania całego obwodu tętnicy Plaques on internal side of curvature with tendency to include the whole circumference of the artery	5	7	19	5	36
C	Blaszki wyłącznie na zewnętrznej stronie łuku Plaques only on external side of the curvature	1	1	1	—	3
	Razem Total	8	11	26	5	50

4. Blaszki ateromatyczne w tej okolicy charakteryzują się wybitną grubością i stosunkowo krótką podstawą, przybierając niekiedy kształt regularnej półkuli, rzadko spotykany w innych okolicach układu naczyniowego mózgu.

V. Ocena zależności między uciskiem, działającym na tętnicę z zewnątrz, a umiejscowieniem miażdżycy

Badanie mikroskopowe wycinków, obejmujących podłużny przekrój tętnicy kręgowej wraz z przylegającym do niej odcinkiem kręgu w konfrontacji z obrazem radiologicznym i przekrojami makroskopowymi przez cały kręgosłup szyjny, pozwoliły na określenie wzajemnego stosunku ilościowego między zmianami zwyrodnieniowymi w kręgosłupie a obecnością miażdżycy, co przedstawia tab. 11.

Grupę 21 przypadków, nie wykazujących zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie, które mogłyby wpływać uciskająco na przylegające tętnice, wyeliminowano z dalszych rozważań.

Wśród 19 przypadków ze spondyloartrozą w 8 nie obserwowano miażdżycy, natomiast w 11 przypadkach stwierdzono współistnienie zmian zwyrodnieniowych z ateromatozą. Znamienne jest, że miała ona

Tabela 11. Zmiany zwyrodnieniowe w kręgosłupie a miażdżycą
 Table 11. Degenerative changes in the vertebral column and atherosclerosis

	Przypadki ze zmianami zwyrodnieniowymi w kręgosłupie szyjnym Cases with degenerative changes in cervical vertebral column	Przypadki bez zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie szyjnym Cases without degenerative changes in cervical vertebral column
Przypadki z miażdżycą tętnicy kręgosłupowej Cases with atherosclerosis of the vertebral artery	11	6
Przypadki bez miażdżycy tętnicy kręgosłupowej Cases without atherosclerosis of the vertebral artery	8	15
Razem Total	19	21

z reguły wyraźnie ogniskowy charakter. Tę grupę poddano więc szczególnej analizie. Wykazała ona prawie we wszystkich przypadkach wyraźną zależność między obecnością wyrosła kostnych w stawach unko-wertebralnych a ukształtowaniem tętnicy. Zależność ta wyrażała się niekiedy tylko odchyleniem osi tętnicy w postaci łukowatego jej wygięcia (ryc. 19, 20), czasem obserwowano również zwężenie światła tętnicy (ryc. 21).

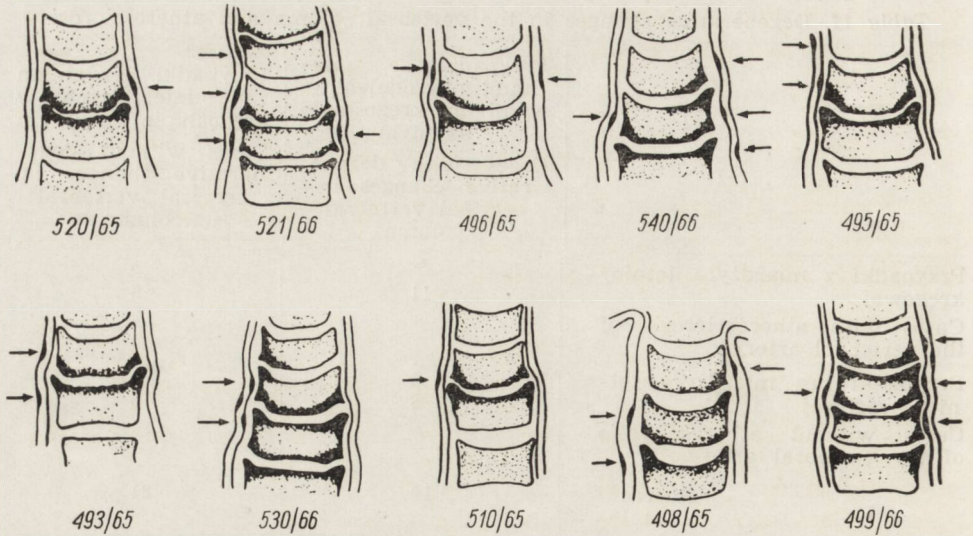
Stosunek umiejscowienia ognisk ateromatycznych do obecności i lokalizacji dziobiastych wyrosła kręgosłupa uciskających tętnice przedstawia schemat (schemat 6) sporządzony na podstawie badań mikroskopowych (ryc. 22) i następujące zestawienie, uwzględniające wszystkie obserwowane w naszym materiale blaszki ateromatyczne w liczbie 25:

A. Blaszkki związane topograficznie z wygięciem tętnicy przez osteofity:

1. Stosunek topograficzny blaszek do osteofitów:
 - położone ponad osteofitami 19
 - położone na poziomie osteofitów 1
 - położone poniżej osteofitów 2
2. Stosunek topograficzny blaszek do wygięcia naczynia:
 - położone na wewnętrznej stronie łuku 16
 - obejmujące cały obwód tętnicy 3
 - położone na zewnętrznej stronie łuku 3

Razem: 22

B. Blaszkki niezwiązane z osteofitami: 3



Schemat 6. Schematy przedstawiające rozmieszczenie ognisk miażdżycy w stosunku do zmian zwyrodnieniowych w tarczach międzykręgowych.

Schema 6. Schema illustrating distribution of atheromatous foci in relation to degenerative changes in the intervertebral disks.

Jak widać, znaczna większość blaszek miażdżycowych związana jest z okolicą, gdzie przebieg tętnicy zmodyfikowany jest przez wyrośla kostne, przy czym najczęściej ogniska ateromatyczne lokalizują się tuż ponad osteofitami i położone są na wewnętrznej stronie wytworzonego przez nie łuku tętnicy. Niekiedy, szczególnie w przypadkach gdy proces był bardziej zaawansowany, ogniska ateromatyczne obejmowały cały obwód tętnicy i na przekroju podłużnym widoczne były również po stronie zewnętrznej łuku tętnicy. Ogniska położone wyłącznie na zewnętrznej stronie wygięcia spotykano tylko sporadycznie.

Przebadany materiał pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa szyjnego pod postacią wyrośli kostnych w stawach unkowertebrałnych wpływają na przebieg t. kręgowej, powodując łukowate jej wygięcia, a niekiedy zwężenie światła wskutek ucisku.

2. Odcinki tętnicy wygięte lub uciśnięte przez wyrośla kostne wykazują większą skłonność do pojawiania się w nich ognisk ateromatycznych niż pozostałe odcinki naczynia.

3. Blaszkki miażdżycowe najczęściej umiejscawiają się tuż ponad miejscem ucisku przez osteofity, na ogół na wewnętrznej stronie łukowatego wygięcia tętnicy.

4. W przypadkach bardziej zaawansowanego procesu miażdżycowego blaszki wykazują tendencję do obejmowania całego obwodu naczynia i na przekroju podłużnym widoczne są również na zewnętrznej stronie wygięcia tętnicy.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podsumowując najistotniejsze elementy wyników przeprowadzonych badań można stwierdzić, że do okolic predylekcyjnych dla wczesnego pojawiania się i największego nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach mózgowych należą:

1) okolice wygięcia naczyń (przy czym obserwuje się wyraźną tendencję do umiejscawiania się ognisk ateromatycznych na wewnętrznej stronie wygięcia),

2) punkty odgałęzienia naczyń,

3) okolice rozwidlenia tętnic,

4) miejsca zespolenia się dwu tętnic w jeden pień,

5) punkty unieruchomienia tętnicy (przejście przez „kołnierz” oponowy),

6) odcinki tętnic położone wśród tkanek o zmieniającej się konsystencji (przejście z otoczenia tkanek wiotkich w obręb twardego kanału kostnego oraz wyjście z kanału w luźną przestrzeń),

7) odcinki tętnic uciśnięte z zewnątrz przez wyrośla kostne.

Biorąc za punkt wyjścia sytuację hemodynamiczną wymienione okolice predylekcyjne można by podzielić na dwie grupy:

Grupa I. Odcinki naczyń, w których warunki przepływu uzależnione są od ukształtowania (geometrii anatomicznej) tętnicy. Będą tu należały okolice wygięcia, rozwidlenia, odgałęzienia i zespolenia naczyń.

Grupa II. Odcinki tętnic, w których na ścianę naczyń oddziałują czynniki zewnętrzne, ograniczające jego ruch systoliczny (rozszerzanie się, wydłużanie) związany z tętnieniem. Można tu zaliczyć okolice unieruchomienia naczyń, zmiany konsystencji tkanek otaczających i ucisku działającego z zewnątrz.

Rozważmy warunki przepływu krwi w każdej z wymienionych grup.

Ad I. Okolice układu naczyniowego, w których warunki przepływu uzależnione są od ukształtowania tętnicy

a. Jak wiadomo z prac Rodbarda (1956, 1959) wygięcie naczynia stanowi czynnik sprzyjający przekształceniu się jednostajnego, laminarnego ruchu cieczy w ruch burzliwy, czyli powstawaniu

zjawiska turbulencji. Zarówno Rodbard jak Stehbens (1959) i Sako (1962) uważają, że przepływ krwi burzliwy może działać jako lokalny uraz hemodynamiczny, uszkadzający ścianę naczyń i sprzyjający infiltracji w jej obręb lipoprotein, choć przyznają, że mechanizm tego wpływu nie jest całkowicie jasny.

Należy wziąć tu pod uwagę następujące dwa momenty. Po pierwsze przy przepływie jednostajnym ruch cieczy w przewodzie cylindrycznym odbywa się z różną szybkością w poszczególnych warstwach cieczy, na podobieństwo szeregu walców, włożonych jeden w drugi. Szybkość liniowa jest największa w strumieniu osiowym i maleje stopniowo ku ścianom rury (Trzebski 1959). W związku z tym nie dochodzi do tarcia między poruszającym się słupem cieczy a wewnętrzną powierzchnią przewodu, lecz pomiędzy drobinami samej cieczy. Zewnętrzna warstwa płynącej cieczy, stykająca się z wewnętrzną ścianą rury stoi w miejscu (Best i Taylor 1959). Po drugie, jak wiadomo, składniki morfotyczne krwi układają się w centralnej części strumienia krwi, natomiast elementem stykającym się bezpośrednio ze ścianą naczyń jest głównie osocze. A więc w warunkach przepływu jednostajnego błona wewnętrzna naczyń nie ma prawie kontaktu ze składnikami upostaciowanymi krwi i nie podlega ona tarcia.

Sytuacja ulega zmianie, gdy występuje zjawisko turbulencji, tzn. pojawiają się wiry krwi. Warstwowy układ krwi w naczyniu ulega wtedy zakłóceniu i na ścianę naczyń zaczyna oddziaływać czynnik tarcia oraz stykają się z nią elementy morfologiczne krwi. Być może czynniki te drażnią ścianę naczyń i powodują odczyn ze strony błony wewnętrznej, zapoczątkowujący tworzenie się ogniska ateromatycznego.

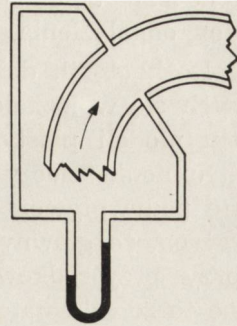
Nasz materiał wskazuje nie tylko na fakt, że w okolicach wygięcia ogniska ateromatyczne pojawiają się stosunkowo najwcześniej i mają największe nasilenie, ale ponadto, że lokalizują się one z wyraźną predylekcją na przyśrodkowej stronie wygięcia. Tego zjawiska nie można wyjaśnić samym tylko czynnikiem turbulencji. Jeżeli jednak rozważymy, w oparciu o prosty manometr (schemat 7), rozkład ciśnień wewnątrz naczyń, to stwierdzimy, że ciśnienie działające na zewnętrzną stronę wygięcia jest wyższe wskutek działania siły odśrodkowej strumienia krwi, w stosunku do ciśnienia działającego na wewnętrzną stronę krzywizny.

Podsumowując więc można powiedzieć, że w okolicy wygięcia lokalizacja blaszek ateromatycznych odpowiada odcinkowi ściany naczyń, na który oddziałuje czynnik turbulencji oraz gdzie ciśnienie słupa krwi jest obniżone w stosunku do przeciwniejszej ściany naczyń.*

* Warunki przepływu w naczyniach wygiętych omówione zostały szerzej w pracy, z której zaczerpnięto część materiału do przedstawionego rozdziału (Dymecki i Kozłowski 1967).

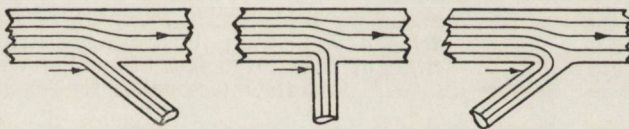
Schemat 7. Schemat przedstawiający rozkład sił działających na ścianę naczynia przy przepływie cieczy przez przewód wygięty (wg Texona). Poziomą rtęcią w prawym ramieniu manometru wskazuje obniżenie ciśnienia, działającego na ścianę naczynia po wewnętrznej stronie łuku, w stosunku do strony zewnętrznej.

Schema 7. Schema illustrating distribution of forces acting on the wall of the vessel during flow of fluid through a bent duct (according to Texon). The level of mercury in the right arm of the manometer indicates lowered pressure acting on the wall of the vessel on the internal side of the arch in relation to the external side.



b. Druga okolica predylekcyjna dla wczesnego tworzenia się i dużego nasilenia ognisk ateromatycznych, miejsce odgałęzienia, stwarza według Stehbensa (1959) szczególnie sprzyjające warunki dla przekształcania się przepływu laminarnego w burzliwy. Nie wyjaśnia to jednak, podobnie jak w okolicach wygięcia, wyraźnej predylekcji do umiejscawiania się blaszek miażdżycowych w miejscu odejścia od głównego pnia gałązki pochodnej, na *carina proximalis*. Predylekcję tę potwierdzają badania dotyczące innych tętnic, np. okolicy odejścia t. ocznej od t. szyjnej wewnętrznej (Kozłowski i Dymecki 1964).

Jeżeli przeanalizujemy tę okolice pod kątem rozkładu ciśnień w naczyniu to stwierdzimy, że punkt ten odpowiada miejscu, gdzie ciśnienie boczne działające na ścianę tętnicy jest najniższe (schemat 8), przy czym stopień obniżenia ciśnienia zależy jest od wielkości kąta odejścia gałązki tętniczej.



Schemat 8. Schemat przepływu w naczyniu rozgałęziającym się (wg Texona). Punkt najniższego ciśnienia oznaczony jest strzałką.

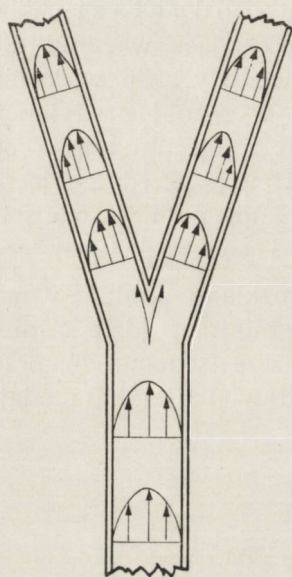
Schema 8. Schema of flow of fluid through a branching vessel (according to Texon). The point to lowest pressure is marked by an arrow.

Jak z tego wynika, w okolicy odgałęzienia, podobnie jak w miejscu wygięcia, punkt predylekcyjny dla powstawania pierwotnych ognisk ateromatycznych odpowiada miejscu, gdzie — podobnie jak w okolicy wygięcia — na ścianę naczynia oddziałuje czynnik obniżonego ciśnienia bocznego.

c. Następnym z kolei miejscem, wykazującym dużą skłonność do wczesnego pojawiania się blaszek miażdżycowych, jest okolica rozwi-

dlenia tętnic. Rodbard (1959) stwierdził tu, podobnie jak w okolicy odgałęzienia, tendencję do powstawania zjawiska turbulencji.

Rozkład sił, działających na wewnętrzną ścianę naczyń rozwidlających się w kształcie litery Y, przeanalizował Hassler (1961) przy użyciu modeli plastikowych, wyścielonych masą silikonową. Śledząc tor strumienia cieczy wprowadzonego do głównego pnia i odkształcanie się pod wpływem tego strumienia plastycznej masy silikonowej wykazał on, że główny nurt po przekroczeniu punktu bifurkacji układa się przy przyśrodkowych ścianach rozwidlających się naczyń. Pokrywa się to ze schematem przepływu w naczyniach rozwidlających się, podanym przez Texona (schemat 9). Boczne powierzchnie naczyń na



Schemat 9. Schemat przedstawiający rozkład szybkości przepływu w naczyniu rozwijającym się, przy przepływie laminarnym (wg Texona).

Schema 9. Schema illustrating distribution of velocities of flow through a branching vessel in laminar flow (according to Texon).

przejściu głównego pnia w ramiona pochodne były okolicą omijaną przez główny nurt. W tych właśnie okolicach stwierdziliśmy w naszym materiale najwcześniejsze i najbardziej nasilone zmiany miażdżycowe.

Okolice te wykazują, jak wynika z badań Hasslera i Texona, podobne cechy z punktu widzenia charakterystyki hemodynamicznej jak punkty odgałęzienia.

d. Warunki przepływu w okolicy zespolenia się dwu naczyń w jeden pień badane były szczegółowo przy użyciu modeli plastikowych przez Rodbarda (1956, 1959). Stwierdził on, że w punkcie połączenia się dwu naczyń następuje przyspieszenie przepły-

wu krwi. Jak głosi prawo Bernoulliego ciśnienie boczne jest odwrotnie proporcjonalne do szybkości przepływu (Best i Taylor 1959). Masa silikonowa, wyścielająca kanał modelu, jako substancja plastyczna, pod wpływem prądu cieczy ulegała przemieszczaniu się z okolic, na które działało wyższe ciśnienie w miejsca, gdzie ciśnienie było niższe. Obserwacja przemieszczania się masy pozwoliła Rodbardowi na ustalenie, że okolicami wykazującymi najniższe ciśnienie są boczne ściany wspólnego pnia w punkcie zespolenia się dwu naczyń. Okolica ta pokrywa się z najczęstszą lokalizacją blaszek ateromatycznych w przebadanym przez nas materiale.

Warto tu wspomnieć jeszcze o pracy Stehbensa (1959), z której wynika, że przy zlaniu się dwu strumieni w jeden dochodzi do turbulencji przy mniejszej szybkości przepływu, niż gdy kierunek prądu biegnie od głównego pnia do jego rozwidleń, co może przemawiać za zwiększoną skłonnością do powstawania przepływu o charakterze burzliwym w okolicy zespolenia tętnic.

Przytoczone fakty wskazują, że lokalizacja ognisk miażdżycowych w punkcie zlania się dwu tętnic w jeden pień odpowiada, podobnie jak w trzech poprzednio omówionych punktach, okolicy gdzie obok czynnika turbulencji na ścianę naczynia działa czynnik obniżonego ciśnienia bocznego.

Podsumowując można powiedzieć ogólnie, że odcinki układu naczyniowego mózgu, wykazujące według zgodnych opinii wielu autorów (Baker i Iannone 1959 i 1961, Moossy 1959, Peterson i wsp. 1960, Dąmbska i wsp. 1963, Mossakowski i wsp. 1964, Dymecki i Kozłowski 1967) skłonność do najwcześniejszych i najbardziej nasilonych zmian miażdżycowych, tzn. syfon t. szyjnej wewnętrznej, proksymalny jej odcinek w okolicy odejścia t. mózgowej przedniej oraz przedni i tylny odcinek t. podstawnej, tzn. okolica rozwidlenia się jej na tt. mózgowe tylne i zespolenia się tt. kręgowych, wykazują pewne wspólne cechy z punktu widzenia warunków przepływu krwi. Jedną z nich jest skłonność do przekształcania się przepływu laminarnego w burzliwy. Nie tłumaczy ona jednak szczególnej predylekcji do rozpoczynania się procesu miażdżycowego w ściśle określonych i na ogół stałych punktach. Bliższa ich analiza wykazała, że odpowiadają one odcinkom ściany naczynia, gdzie ciśnienie słupa krwi jest niższe w stosunku do ciśnienia działającego na pozostały obszar wewnętrznej powierzchni tętnicy.

Znalezienie zadowalającego wyjaśnienia tego faktu nie jest łatwe. Rodbard (1956) próbuje zinterpretować to zjawisko w oparciu o badania doświadczalne Geiringer (1951), który wykazał, że błona wewnętrzna naczynia posiada właściwość, określoną przez niego jako „potencjał

rozrostowy". Doświadczenia jego polegały na wyciśnięciu krwi z pewnego odcinka naczynia i podwiązaniu obu jego końców. W tych warunkach stwierdzał on szybko postępującą proliferację błony wewnętrznej, która niekiedy już w ciągu kilku dni doprowadzała do całkowitego zamknięcia światła tętnicy. Zjawisko to potwierdził później w swoich badaniach Buck (1963).

Rodbard uważa, że w warunkach fizjologicznych potencjał rozrostowy błony wewnętrznej hamowany jest przez ciśnienie strumienia krwi. Jeżeli ciśnienie w jakimś odcinku naczynia ulegnie obniżeniu, lokalny wpływ hamujący rozplem zostaje wyeliminowany. Komórki śródbłonka nie są już zahamowane w swojej tendencji wzrostowej i zaczynają bujać, co może mieć zdaniem autora znaczenie dla powstawania zmian miażdżycowych.

Nieco inaczej interpretuje predylekcję do miażdżycy w wymienionych okolicach Texon (1965). Uważa on, że obniżone ciśnienie działa na ścianę naczynia „ssąco”, drażniąc śródbłonek i powodując tendencję do odwarstwiania się go od błony sprężystej wewnętrznej. Wywołuje to odczyn reperacyjny intymy w postaci proliferacji fibroblastów i rozplemu kolagenu. Ta reakcja tkankowa sprzyja infiltracji krążących we krwi lipidów w głąb ściany naczyniowej, co wtórnie podrażnia tkankę, potęgując proliferację łącznotkankową i wykształcanie się typowego ogniska ateromatycznego.

Rolę urazów hemodynamicznych w powstawaniu pierwotnych blaszek miażdżycowych kwestionują Baker i Iannone (1961), choć przyznają, że ogniska ateromatyczne najwcześniej pojawiają się w miejscu rozwidlenia i odgałęzienia. Twierdzenie swoje opierają oni na tym, że do okolic predylekcyjnych w rozwoju miażdżycy, obok przedniego i tylnego odcinka t. podstawnej oraz t. szyjnej w okolicy podziału, należą również proksymalne odcinki tt. mózgowych środkowych i tylnych oraz środkowy odcinek t. podstawnej, czyli okolice nie związane z odgałęzieniami. Jednakże bliższa analiza tych odcinków naczyń wykazuje, że proksymalne części tt. mózgowych środkowych i tylnych mają przebieg łukowato wygięty, a lokalizacja w nich ognisk miażdżycowych w większości obserwowanych przez nas przypadków dotyczyła przyśrodkowej strony wygięcia, a więc pokrywa się z okolicą o obniżonym ciśnieniu bocznym. Natomiast środkowa część t. podstawnej, oglądana pod lupą od strony błony wewnętrznej (po otwarciu naczynia) wykazuje obecność licznych punktów odejścia drobnych gałązek tętniczych, biegnących do mostu (*rami ad pontem*), nie mówiąc już o obecnych tu większych odgałęzieniach w postaci tt. mózdkowych dolnych przednich.

Zmiany miażdżycowe są najwybitniejsze właśnie w okolicy tych drobnych, prostopadle odchodzących do mostu odgałęzień i często otaczają je grubym wałem, rozlewającym się na pozostałe odcinki błony wewnętrznej. Gałązki te wnikają prawie bezpośrednio z tętnicy do tkanki, unieruchamiając niejako główny pień t. podstawnej, który wskutek przytwierdzenia przez nie do mostu nie może ulegać wydłużaniu ani przemieszczaniu w czasie systolicznej fali tętna. Moment ten Baker i Iannone pominieli w swoich rozważaniach, pomimo że dwa lata wcześniej, w pierwszej swej pracy z cyklu „Cerebrovascular disease” przytoczyli pogląd Deguida z r. 1926, sugerujący, że punkty odgałęzienia naczyń sprzyjają aterogenezie na skutek „zakotwiczenia” głównego pnia tętnicy, nie kwestionując jego słuszności.

Pogląd ten rozwinął szerzej Duncan (1963), podkreślając aterogenną rolę sił mechanicznych, które powstają w momencie, gdy macierzysta tętnica rozszerzając się i przesuując w chwili skurczowej fali tętna szarpie gwałtownie swoje gałązki w miejscu ich odejścia. Autor ten nie wyklucza również innej możliwości, a mianowicie, że tętnice narażone na działanie takich sił mogą wykształcać w toku rozwoju szczególne właściwości strukturalne, sprzyjające miażdżycy.

Przytoczone dane wskazują, że wyraźna i stała predylekcja do powstawania pierwotnych ognisk miażdżycy w określonych okolicach jest rezultatem wpływu wielu elementów, wśród których istotną rolę odgrywają czynniki hemodynamiczne.

Ad II. Okolice układu naczyniowego, w których warunki przepływu uzależnione są od czynników, oddziałujących na ścianę naczynia z zewnątrz

a. Okolicę unieruchomienia naczynia wśród tkanek otaczających badaliśmy w dwu punktach. Jednym z nich była t. szyjna wewnętrzna w miejscu, gdzie przechodząc z zatoki jamistej do przestrzeni wewnątrzoponowej otoczona jest „kołnierzem” twardówki. Opona jest tu gruba, sztywna i unieruchamia całkowicie tętnicę, uniemożliwiając jej poszerzenie się, czy przemieszczanie w czasie fali skurczowej tętna. Drugim punktem była okolica przejścia t. ocznej przez oponę w miejscu, gdzie opuszcza ona przestrzeń wewnątrzoponową i wchodzi pod nerw wzrokowy.

O ile w punkcie unieruchomienia t. szyjnej wewnętrznej obserwuje się znacznie większą ilość blaszek ateromatycznych o wybitnej niekiedy grubości, niż w pozostałych odcinkach tej tętnicy, o tyle w t. ocznej, choć ilość blaszek i stopień zwężenia przez nie światła naczynia

są większe niż w reszcie tętnicy, jednakże nie zaznacza się to tak wyraźnie jak w t. szyjnej.

Różnicę w nasileniu miażdżycy w tych dwu naczyniach łatwo zrozumieć, jeżeli weźmie się pod uwagę odrębności w ich charakterystyce anatomicznej: 1) t. oczna w punkcie przejścia przez oponę ma przebieg prosty, podczas gdy t. szyjna zagina się w tym miejscu, niekiedy pod kątem ostrym, tworząc tzw. górne kolanko syfonu, 2) zachodzi duża różnica kalibru między tymi dwoma naczyniami, mianowicie światło t. szyjnej wewnętrznej ma w tym miejscu około 6 mm, podczas gdy t. ocznej około 1 mm.

Znaczenie czynnika wygięcia naczynia było już omówione wyżej, a potwierdzeniem jego wpływu, nasilającego miażdżycę w t. szyjnej wewnętrznej, może być fakt, że większość ognisk ateromatycznych zlokalizowana była na wewnętrznej stronie wygięcia naczynia.

Istotne znaczenie kalibru tętnicy dla podatności jej na występowanie zmian miażdżycowych znane jest dobrze z piśmiennictwa. Zależność między szerokością naczynia a skłonnością do miażdżycy zaznacza się szczególnie wyraźnie w naczyniach wieńcowych i mózgowych, co stwierdzili White i wsp. (1950) oraz Young i wsp. (1960). Wymienieni autorzy usiłują wyjaśnić to zjawisko spadkiem ciśnienia, występującym w miarę zmniejszania się kalibru naczynia. Podobnie ujmuje to Willis (1954).

Znaczna różnica kalibru między t. szyjną wewnętrzną a t. oczną mogłaby więc wyjaśnić mniejszą podatność tej ostatniej na miażdżycę, co nie zmienia faktu, że w obu tych tętnicach punkt przytwierdzenia do opony stanowił predylekcyjną okolicę dla lokalizacji blaszek ateromatycznych.

Pewne światło na rolę czynnika unieruchomienia naczynia jako elementu sprzyjającego miażdżycy rzucają badania doświadczalne Wilensa (1942), który u królików przekarmianych cholesterolem zakładał srebrne obrączki unieruchamiające różne odcinki tętnic. W punktach unieruchomienia naczyń, a przy pierścieniach szerszych w okolicy ich krawędzi, stwierdzał wykształcanie się ognisk miażdżycy, zaczynających się od fragmentacji błony sprężystej wewnętrznej. Zjawiska te interpretuje on jako wynik uszkodzeń urazowych, powstałych wskutek uderzania naczynia w czasie systolicznej fali tętna o twardą strukturę otaczającą. W takim ujęciu za czynnik uszkodzający, zapoczątkujący proces ateromatyczny, można by uznać uraz hemodynamiczny.

W świetle tych danych do wymienionych już momentów, wyjaśniających różnicę w nasileniu miażdżycy w punkcie unieruchomienia, zachodzącą między t. szyjną a t. oczną, można dodać czynnik pulsacji,

odgrywający większą rolę w dużym pniu t. szyjnej niż w małym jej odgałęzieniu, jakim jest t. oczna.

Uogólniając więc można by wyciągnąć wniosek, że czynnik unieruchomienia naczyń wśród tkanek otaczających ma duże znaczenie dla powstawania pierwotnych ognisk ateromatycznych, przy czym istota sprawy polega na działaniu urazów hemodynamicznych. Wpływ ten jest znacznie większy w odniesieniu do tętnic dużego kalibru, podlegających silnemu tętnieniu, niż w odniesieniu do naczyń drobnych.

b. Okolice, w których tętnica położona jest wśród tkanek o zmieniającej się konsystencji z punktu widzenia warunków przepływu wykazują pewne analogie do okolic unieruchomienia naczyń.

Przydanka t. szyjnej wewnętrznej nie przylega bezpośrednio do okostnej kanału, ale dzieląca je szczelinowata przestrzeń, w której znajdują się sploty żyłne i współczulne, jest stosunkowo wąska (około 1 mm), a przydanka zespolona jest poprzez warstwę tkanki łącznej z okostną. Biorąc pod uwagę, że w chwili skurczowej fali tętna naczynie wydłuża się i poszerza, nietrudno sobie wyobrazić, że każda fala systoliczna powoduje uderzenie, czy ocieranie się ściany tętnicy o twarde pierścienie kostny w punkcie wejścia do kanału. Uraz hemodynamiczny miałby więc tu charakter bardzo podobny do działającego w punkcie unieruchomienia tętnicy w obrębie kołnierza opony twardej.

W interpretacji warunków przepływu w okolicy wejścia naczyń do kanału nie można pominąć jeszcze jednego momentu. Przepływająca krew wykazuje mianowicie tendencję do przesuwania ściany w kierunku prądu. Jeżeli zewnętrzna warstwa ściany naczyń zespolona jest z kanałem, może dochodzić do zjawiska przypominającego „wnicowywanie się” wewnętrznej warstwy ściany naczyń do obręb jego światła, co powoduje tarcie między poszczególnymi warstwami ściany. Może to według Texona (1960) stanowić czynnik drażniący i pobudzający błonę wewnętrzną do proliferacji.

Nieco trudniej wyjaśnić predylekcję do lokalizacji ognisk ateromatycznych w okolicy wyjścia z *canalis caroticus*, gdzie tętnica szyjna opuszcza kanał kostny i wchodzi w obręb luźnej przestrzeni zatoki jamistej. Należy tu wziąć pod uwagę, że systoliczna fala tętna, przepływając z części wewnątrzkanałowej tętnicy do części jamistej, pociąga tętnicę rytmicznie w punkcie, gdzie kończy się jej związek z kanałem kostnym.

Czynnik naciągania ściany tętnicy ma według Duncana (1963) bardzo istotne znaczenie w procesie aterogenezy, gdyż ułatwia infiltrację lipidów w głąb ściany tętnicy. Duncan wykonał serię doświadczeń *in vitro*, poddając izolowane wycinki aorty wpływowi surowicy, zawierającej

znakowane albuminy, pod różnym ciśnieniem (poprzednio już stwierdził, że czas i intensywność wnikania do ściany naczynia albumin jest taka sama jak lipoprotein, używał więc albumin jako „modelu lipoprotein”, co ze względów technicznych było łatwiejsze). Badania jego wykazały, że sam czynnik podwyższonego ciśnienia nie miał wpływu na przenikanie albumin w głąb ściany. Dopiero naciąganie skrawków w różnych kierunkach zmieniało zasadniczo sytuację. Naciąganiem doprowadzano do powiększenia się ich powierzchni 2,5 raza, tzn. do takiego stanu do jakiego rozciąga się aorta, jeżeli po wyjęciu ze zwłok nastrzyknie się ją pod ciśnieniem 240 mm Hg. Naciąganie powodowało wyraźny wzrost przesączania się albumin do ściany naczynia, co autor tłumaczy zwiększoną powierzchnią dyfuzji. Infiltracja lipoprotein, stanowiąca czynnik drażniący, zapoczątkowujący reakcję intymy, ma w myśl teorii filtracyjnej zasadnicze znaczenie w powstawaniu ognisk miażdżycowych.

Wydaje się więc, że w oparciu o badania Duncana można by przyjąć, że czynnikiem powodującym skłonność do tworzenia się blaszek ateromatycznych w okolicy wyjścia tętnicy z kanału jest naciąganie się ściany tętnicy tuż poza odcinkiem zespolenia jej z krawędzią kanału w chwili systolicznej fali tętna, która działa tu w charakterze rytmicznie powtarzającego się urazu hemodynamicznego.

Należy jeszcze dodać, że struktura i konsystencja tkanek otaczających sama przez się nie stanowi czynnika wywierającego wpływ na tworzenie się blaszek ateromatycznych, czy też chroniącego przed ich powstawaniem (Dymecki i Kozłowski 1963 *).

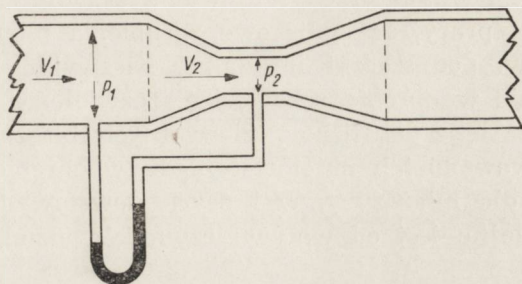
c. Odcinki tętnic uciśnięte z zewnątrz przez wyrośla kostne wykazywały różny stopień zwężenia światła w punkcie ucisku. Niekiedy ucisk, poza zwężeniem, powodował zmianę przebiegu tętnicy w sensie jej łukowatego wygięcia. W takiej sytuacji predylekcję do powstawania ognisk ateromatycznych można wyjaśnić na zasadzie omówionej już w odniesieniu do naczyń o łukowatym przebiegu, tym bardziej że w badanych odcinkach t. kręgowej, podobnie jak w syfonie t. szyjnej wewnętrznej, blaszki miażdżycowe w znacznej większości przypadków umiejscowione były na wewnętrznej stronie wygięcia naczynia **.

W tych odcinkach naczynia, gdzie ucisk przez dziobki kostne był stosunkowo niewielki i nie powodował przemieszczenia tętnicy, a jedynie zwężenie jej światła, wyjaśnienia predylekcji do tworzenia się

* Część badań wykonanych w 1963 roku wykorzystano w niniejszej pracy.

** Warunki przepływu w tt. kręgowych omówione zostały szerzej w pracy, z której zaczerpnięto część materiału do niniejszego rozdziału (Dymecki i wsp. 1966).

ognisk ateromatycznych w punkcie ucisku trzeba szukać gdzie indziej. Należy tu wziąć pod uwagę, że zmniejszenie średnicy naczynia powoduje przyspieszenie przepływu w odcinku zwężonym, co pociąga za sobą obniżenie ciśnienia bocznego, działającego na ścianę naczynia w tym odcinku (Jeżewski 1966). Przedstawiono to na schemacie 10 (tzw. zwężka Venturiego).



Schemat 10. Schemat przedstawiający rozkład ciśnienia działającego na ścianę naczynia w okolicy zwężenia (wg Texona). Poziom ramię manometru wskazuje na obniżenie ciśnienia w odcinku zwężonym w stosunku do ciśnienia panującego w pozostałej części przewodu.

Schema 10. Schema illustrating distribution of pressure acting on the wall of a vessel in the region of constriction (according to Texon). The level of mercury in the right arm of the manometer indicates lowered pressure in the constricted segment in relation to pressure in the remaining part of the duct.

Jak wynika z powyższych danych, w okolicy, gdzie naczynie jest zwężone wskutek ucisku z zewnątrz, ciśnienie działające na jego ścianę ulega obniżeniu, co według Texona (1960), jak już wspomnieliśmy, sprzyja aterogenezie.

Podsumowując całość rozważań nad charakterem czynników wpływających na lokalizację pierwotnych blaszek miażdżycowych należy stwierdzić, że istotną rolę odgrywają tu urazy hemodynamiczne, do których można zaliczyć:

- 1) przekształcenie się przepływu krwi laminarnego w przepływ burzliwy (turbulencja),
- 2) obniżenie ciśnienia działającego w danym odcinku na ścianę tętnicy,
- 3) uderzanie tętniącego naczynia o unieruchamiającą je twardą strukturę otoczenia,
- 4) naciąganie się ściany tętnicy w czasie systolicznej fali tętna tuż poza miejscem jej przytwierdzenia do tkanek otaczających,
- 5) mechaniczne pociąganie drobnych gałązek tętniczych, „zakotwiczonych” w tkance, w chwili skurczowej fali tętna, przesuwającej pień tętnicy macierzystej.

Niekiedy działanie tych czynników nakłada się na siebie w obrębie tego samego naczynia, co powoduje spotęgowanie ich wpływu.

Zagadnienie patogenezy poduszczek intymalnych i ich związku z procesem miażdżycowym

Interesującym i godnym przedyskutowania zagadnieniem, które wyłoniło się w toku pracy, są ogniskowe zgrubienia błony wewnętrznej tętnicy, czyli tzw. poduszcзки intymalne. Niezwykle znamienne jest ich umiejscowienie w obrębie rozgałęzień, rozwidleń i zespolenia tętnic, pokrywające się z lokalizacją pierwotnych blaszek aterosclerotycznych. Nie obserwowano ich natomiast nigdy w obrębie innych okolic predystrykcyjnych dla miażdżycy, w których powstawanie blaszek aterosclerotycznych zależne jest od wpływu czynników działających na tętnicę z zewnątrz.

Cechy strukturalne poduszczek, stwierdzone w przebadanym materiale, pokrywają się z opisami znanymi z piśmiennictwa (Dock 1946, Wilens 1951, Rotter i wsp. 1955, Movat i wsp. 1958, Stehbens 1960, Robertson 1960, Wright 1963, Hassler 1961, Żółtowska 1964).

Na ogół wszyscy autorzy są zgodni co do tego, że poduszcзки obserwuje się już u niemowląt i że występują one w warunkach fizjologicznych głównie w naczyniach wieńcowych, nerkowych i mózgowych oraz że stanowią one nowo utworzony w życiu pozapłodowym element mięśniowo-sprężysty, w którym grupy nowo powstających komórek mięśniowych układają się nietypowo, długą osią w kierunku osi naczynia, a nowa błona sprężysta powstaje z wytwarzającej się w ścianie tętnicy jednorodnej substancji a nie przez rozwarstwienie się pierwotnej błony sprężystej (Żółtowska 1964).

Lokalizacja poduszczek w naszym materiale pokrywa się również ze spostrzeżeniami innych autorów, którzy znajdowali je wyłącznie w punktach rozwidlenia i rozgałęzienia naczyń, uważając, że przemawia to za związkiem ich powstawania z wpływem czynników hemodynamicznych (Stehbens 1960 i 1961, Hassler 1961, Żółtowska 1964). Stehbens w swojej pracy z r. 1960 przeszedł ponadto kolejność pojawiania się poduszczek w obrębie odgałęzienia, stwierdzając, że w naczyniach mózgowych najwcześniej obserwuje się je na powierzchni wewnętrznej brzusznej i grzbietowej, później na *carina proximalis*, w końcu na *carina distalis*. Niekiedy w dalszym etapie poszczególne poduszcзки zlewają się ze sobą.

W poglądach na znaczenie biologiczne poduszczek nie ma w piśmiennictwie zgody. Wright (1963) uważa, że reprezentują one

punkt wzrostu tętnicy i nie mają żadnego związku z procesem aterosclerotycznym.

Niektórzy autorzy traktują poduszeczki jako czynnik odgrywający rolę regulatora w krążeniu krwi (Moffat 1959, Fourman i Moffat 1961, Hassler 1962). Rolę tę Szabuniewicz (1964) wyjaśnia w ten sposób, że poduszeczki, otaczając punkt rozgałęzienia lub rozwidlenia, kierują do odgałęziającego się naczynia centralną część strumienia krwi, zawierającą głównie jej elementy upostaciowane, ważne dla metabolizmu tkankowego. Ponieważ, jak wiadomo, obwodowa część strumienia krwi, płynąca przy ścianie naczynia, składa się głównie z osocza, brak poduszek regulujących przepływ krwi do odgałęziających się pod kątem prostym kapilarów i metarterioli powodowałby przedostawanie się do nich początkowo głównie osocza z pominięciem ważniejszych dla zaopatrzenia tkankowego erytrocytów.

Szereg autorów wyraża pogląd, że poduszeczki intymalne są związane z procesem aterosclerotycznym. Już w r. 1933 wspomina o tym Aniczkow, uważając poduszeczki za wynik uszkodzenia naczynia, sprawiający, że stają się one miejscem predystrykcyjnym dla gromadzenia się w ścianie naczynia lipidów. W latach późniejszych pojawia się kilka prac podejmujących tę koncepcję i wyrażających opinię, że poduszeczki są wczesnym stadium i integralnym elementem miażdżycy (Minkowski 1947, Wilens 1951, Prior i Jones 1952, Chawkin 1953, Kozłowski i Dymiecki 1964, Schornagel 1956). Najbardziej przekonująca wydaje się praca doświadczalna Stehbensa (1963), który badał tętnice nerkowe, szyjne i mózgowie na przekroju podłużnym u królików, przekarmianych cholesterolem, i w grupie kontrolnej, pozostającej na diecie normalnej. Obecność poduszek stwierdził we wszystkich badanych przypadkach, przy czym w tt. szyjnych były one częstsze niż w nerkowych. W grupie zwierząt przekarmianych cholesterolem prawie wszystkie poduszeczki wysyczone były ciałami tłuszczowymi, z czego autor wyciągnął wniosek, że są one predystrykcyjnym miejscem odkładania się lipidów.

Rozbieżności w poglądach na istotę i rolę biologiczną poduszek intymalnych oraz ich znaczenie w powstawaniu ognisk miażdżycy stały się bodźcem do badań doświadczalnych nad mechanizmem i warunkami ich powstawania.

Rodbard (1956) wyszedł z założenia, że ukształtowanie ściany naczyniowej zależy jest z jednej strony od pierwotnych czynników genetycznych oraz od ich modyfikacji przez wpływy hormonalne, z drugiej strony jest wynikiem wymodelowania struktury układu naczyniowego przez przepływającą w nim krew. Zmiany w ścianie naczynia spowodowane przez przepływ mogą, według niego, ulec dalszej mody-

fikacji wskutek procesów patologicznych, zwężających światło naczynia i wtórnie zmieniających warunki przepływu.

Dla poparcia tezy o wpływie przepływu na ukształtowanie ściany naczynia zbudował on model doświadczalny z rurek plastikowych, łączących się ze sobą pod kątem 90° , wypełnionych plastyczną masą silikonową, posiadającą właściwość odkształcania się pod wpływem czynników mechanicznych. W masie wyżłobione zostały kanały, do których doprowadzano wodę pod różnym ciśnieniem.

Przy niskim ciśnieniu nie uzyskiwano zmiany w ukształtowaniu się kanału wewnątrz masy silikonowej. Gdy ciśnienie przekroczyło 50 cm słupa wody zaczęto obserwować gromadzenie się mas silikonowych w okolicy bezpośrednio poza zespoleniem dwu przewodów, którymi dopływała woda. Lokalizacja i ukształtowanie mas było analogiczne do obserwowanych w patologii ludzkiej poduszczek intymalnych.

Doświadczenia Rodbarda opierały się głównie na układzie naczyń zespalających się w jeden wspólny pień. Ma to duże znaczenie w układzie żylnym, ale w odniesieniu do tętnic mózgu taki układ geometryczny obserwuje się jedynie w stosunku do tętnic kręgowych i łączących. Znacznie większe znaczenie w dynamice krążenia mózgowego ma analiza sytuacji, gdzie wspólny pień tętniczy rozwidla się lub od głównego pnia odgałęziają się tętnice pochodne.

Badania doświadczalne z użyciem modeli plastikowych, uwzględniających rozmaite układy anatomiczne, występujące w kole tętniczym Willizjusza, przeprowadził Hassler (1961), dochodząc również do wniosku, że prąd krwi wywiera wpływ na ukształtowanie strukturalne naczynia. Metodę doświadczeń wzbogacił on o zastosowanie synchronicznych zmian ciśnienia, naśladujących tętnienie. Użył on dwu zasadniczych modeli — jednego w kształcie litery H, odpowiadającego układowi tętnic mózgowych przednich i drugiego w kształcie litery Y, odpowiadającego rozwidleniu i rozgałęzieniu tętnic (przy zastosowaniu różnych średnic kanałów w poszczególnych ramionach układu) lub zespoleniu tętnic (przy zmianie kierunku przepływającej przez układ cieczy).

Stosując dużą ilość wariantów przekroju naczyń i kierunków przepływu doszedł on do wniosku, że poduszcзки intymalne są wynikiem biernego przemodelowania ściany naczynia, spowodowanego przez przepływ krwi. Twory poduszczkowate powstawały z reguły w tych okolicach, gdzie obserwuje się je w układzie tętniczym mózgu, tzn. w okolicy rozwidlenia, rozgałęzienia i zespolenia.

Hassler nie widzi podstaw dla potwierdzenia przypuszczeń na temat czynnej roli poduszczek w regulacji przepływu krwi, natomiast na podstawie swego bogatego materiału sekcyjnego, liczącego 250 przy-

padków, potwierdza pogląd, że poduszcзки intymalne są predyлекcyjnym miejscem dla pojawiania się zmian ateromatycznych.

Wyniki badań przedstawionych w naszej pracy są zgodne z tą tezą. Za istnieniem związku między pojawianiem się poduszczek intymalnych a miażdżycą przemawiają dwa fakty:

1. Lokalizacja poduszczek w miejscu rozwidlenia, rozgałęzienia i zespolenia się tętnic, która pokrywa się z umiejscowieniem pierwotnych ognisk ateromatycznych w tych okolicach.

2. Stwierdzenie zmian zwyrodnieniowych o typie procesu ateromatycznego w obrębie tworów, w których można odróżnić resztki struktury, odpowiadającej poduszczece intymalnej.

Przegląd piśmiennictwa i wyniki własnych badań stwarzają, jak się wydaje, podstawy do przyjęcia, że poduszcзки intymalne są rezultatem działania czynników hemodynamicznych, które we wczesnym okresie życia doprowadzają do przemodelowania ściany naczynia w sensie wykształcenia się w nim tworów mięśniowo-sprężystych, które w okresie późniejszym, stanowiąc swego rodzaju *locus minoris resistentiae* tętnicy, sprzyjają gromadzeniu się w nich złogów lipidowych i rozwijaniu się dalszego łańcucha zmian, prowadzących ostatecznie do powstania w miejscu poduszcзки intymalnej — ogniska ateromatycznego.

Jak z tego wynika lokalizacja pierwotnych blaszek miażdżycowych związana jest w pewnej mierze z „geometrycznymi” cechami układu naczyniowego. Lokalizacja ognisk ateromatycznych nie jest obojętna dla chorego, a znaczenie jej zależy od roli biologicznej narządu, który dana tętnica zaopatruje. Każde ognisko miażdżycowe zwięża światło naczynia i ogranicza jego zdolność do kurczenia się i rozszerzania, czyli upośledza możliwości adaptacji do stale zmieniających się warunków zapotrzebowania danego narządu na krew. Pociąga to za sobą łańcuch zjawisk wtórnych, w ostatecznym efekcie najczęściej nasilających i przyspieszających rozwój procesu miażdżycowego.

Choć urazy hemodynamiczne należą niewątpliwie do czynników wpływających na predyлекcję do powstawania blaszek ateromatycznych w określonych i stałych okolicach układu naczyniowego, jednakże nie wolno zapominać, że proces miażdżycowy jest wypadkową wielu elementów, wśród których istotną rolę odgrywają zmiany w składzie krwi oraz biologiczne cechy ściany naczyniowej i sposób jej reagowania na czynniki uszkodzające. Niepodobna dzisiaj rozstrzygnąć definitywnie, który z tych elementów ma znaczenie decydujące, dopóki nie zostanie poznana do końca złożona patogeneza procesu ateromatycznego.

Za istotnym znaczeniem właściwości ściany naczyniowej przemawia fakt, że chociaż substancje uważane za aterogenne rozproszone są we

krwi równomiernie, jednak infiltracja ich w obręb ściany naczyniowej zapoczątkowująca powstanie ogniska miażdżycowego, nie jest zlokalizowana przypadkowo, lecz ma miejsce w określonych, predylekcyjnych odcinkach tętnic.

Chociaż zarówno „geometryczne” cechy układu naczyniowego, jak i biologiczne mechanizmy odczynowości błony wewnętrznej naczynia mają charakter wrodzony, jednakże wydaje się, że znalezienie środków oddziaływania na niektóre chociaż czynniki hemodynamiczne mogłoby wskazać w przyszłości drogę dla profilaktyki miażdżycy.

WNIOSKI

1. Rozkład zmian miażdżycowych w naczyniach koła tętniczego mózgu oraz w naczyniach doprowadzających do mózgu wykazuje we wczesnej fazie rozwoju ateromatozy pewne stałe prawidłowości lokalizacyjne.

Największe nasilenie zmian miażdżycowych stwierdzono:

- a) w syfonie t. szyjnej wewnętrznej,
- b) w okolicy rozgałęzienia t. szyjnej wewnętrznej,
- c) w okolicy rozwidlenia t. podstawnej,
- d) w okolicy zespolenia się tt. kręgowych w pień t. podstawnej.

Ponadto predylekcję do występowania blaszek ateromatycznych obserwowano:

a) w t. szyjnej wewnętrznej — w okolicy wejścia do kanału kostnego i w punkcie wyjścia z niego oraz w miejscu unieruchomienia tętnicy w obrębie opony twardej, którą naczynie przebija, wchodząc do jamy czaszkowej,

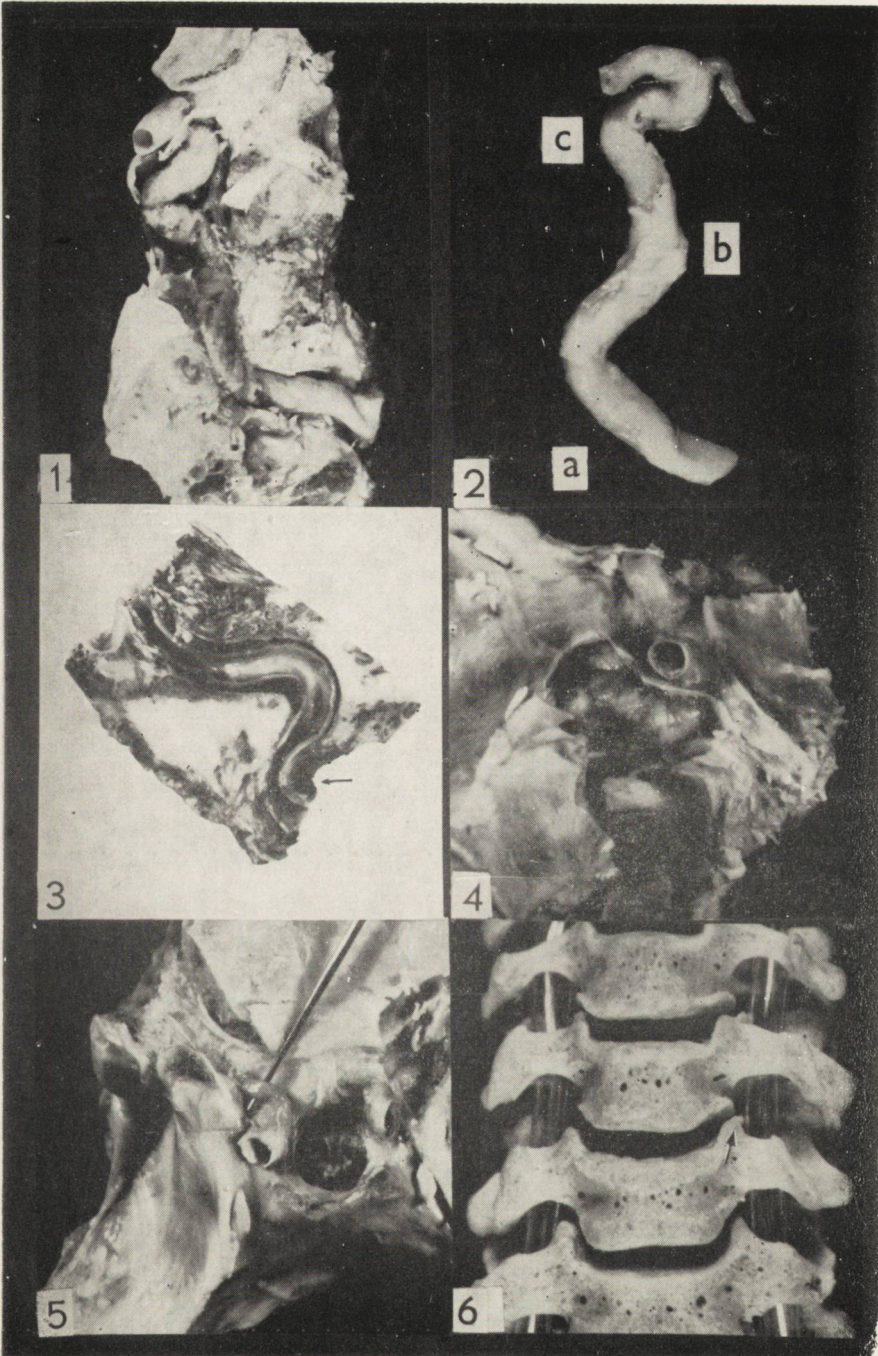
b) w t. kręgowej — w okolicy łukowatych wygięć tętnicy wskutek ucisku przez wyrośla kostne w stawach unkowertebralnych.

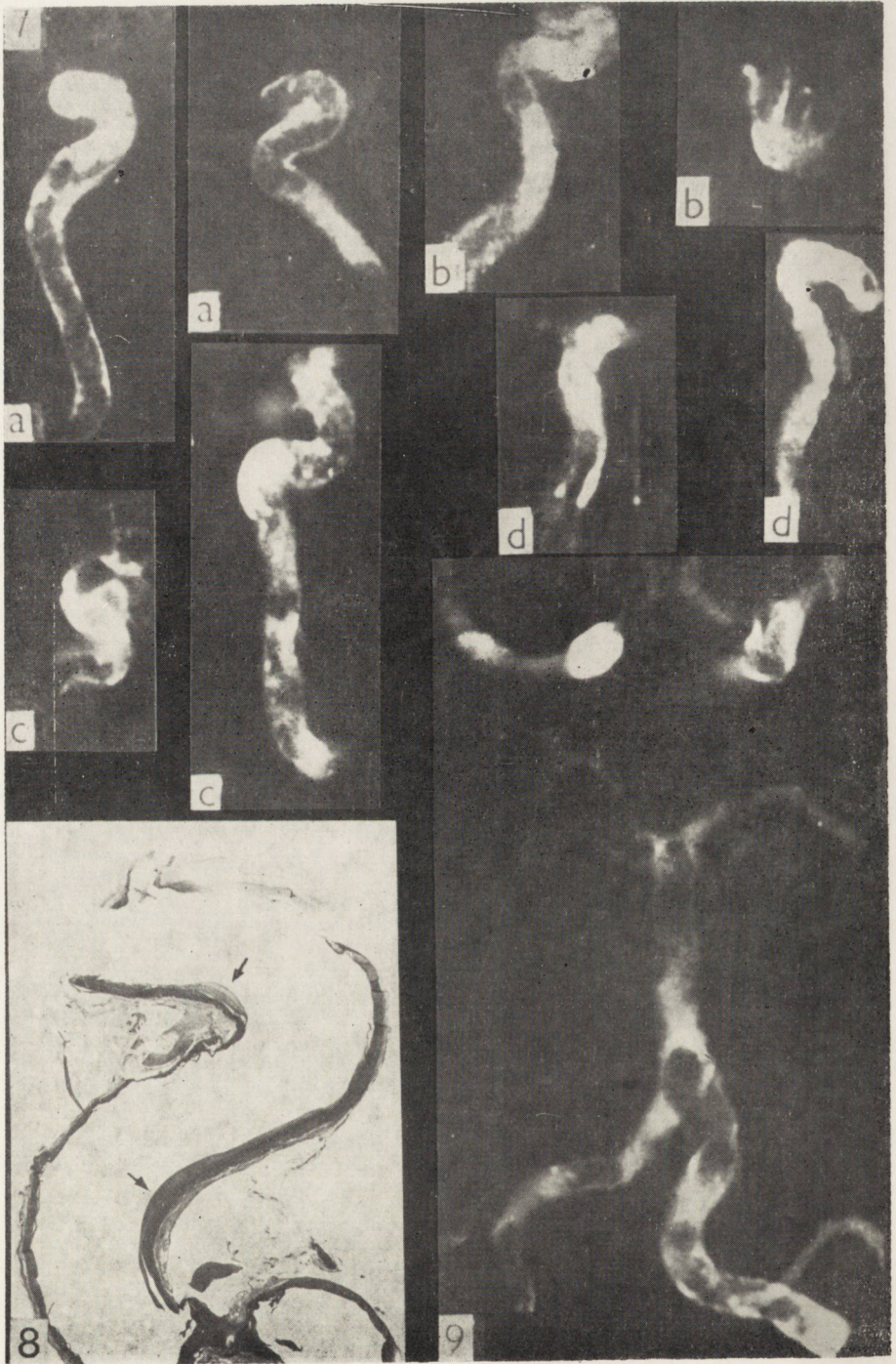
2. Analiza właściwości przestrzenno-strukturalnych tych odcinków naczyń wykazuje, że do okolic predylekcyjnych dla najwcześniejszego pojawiania się i największego nasilenia zmian miażdżycowych należą:

a) odcinki naczyń, w których warunki przepływu uzależnione są od ukształtowania (geometrii anatomicznej) tętnicy. Można tu zaliczyć okolice wygięcia, odgałęzienia, rozwidlenia i zespolenia naczyń.

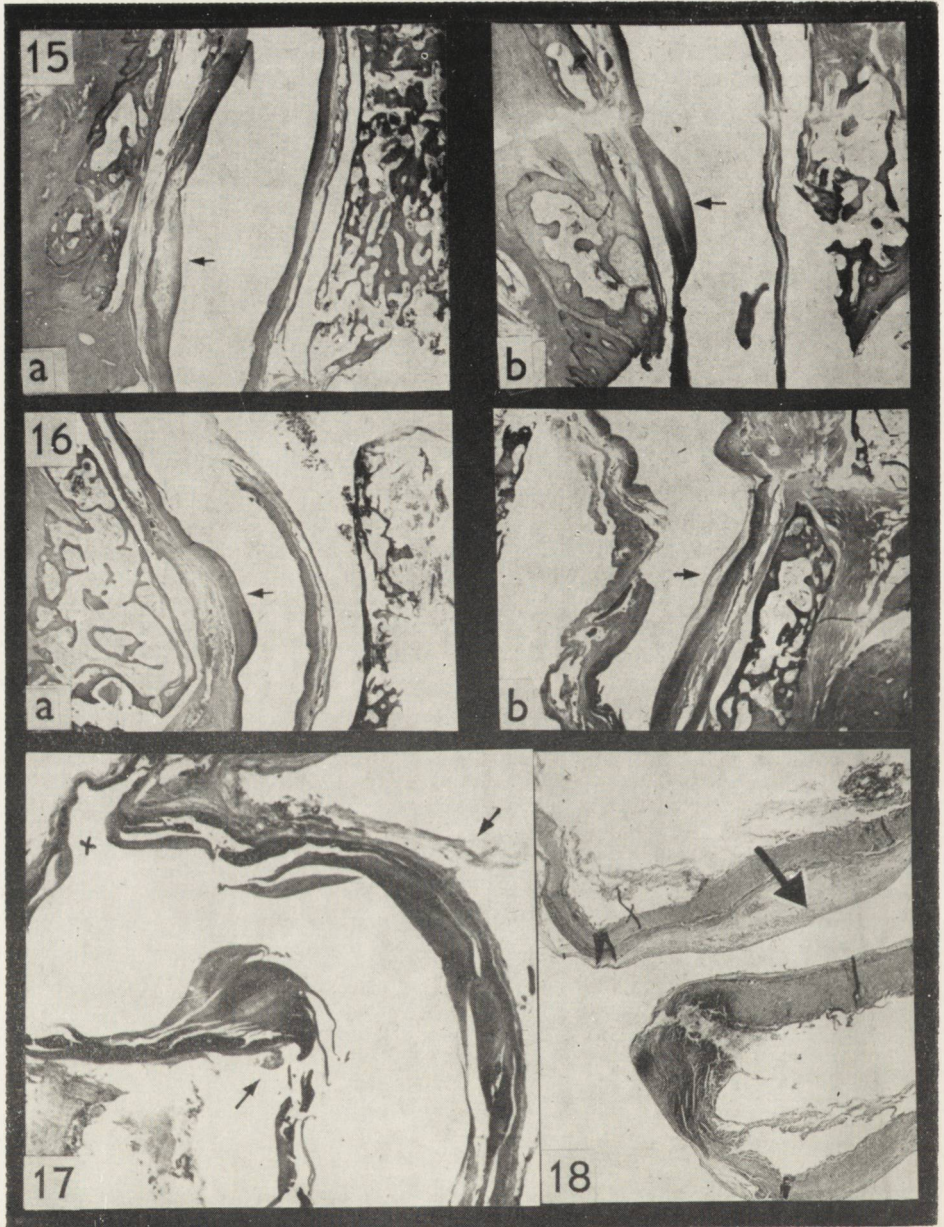
b) odcinki tętnic, w których na ścianę naczynia oddziałują czynniki zewnętrzne, ograniczające jego ruch systoliczny (rozszerzanie się, wydłużanie), związane z tętnieniem. Będą tu należały okolice unieruchomienia naczyń, zmiany konsystencji tkanek otaczających i punkty ucisku, działającego z zewnątrz.

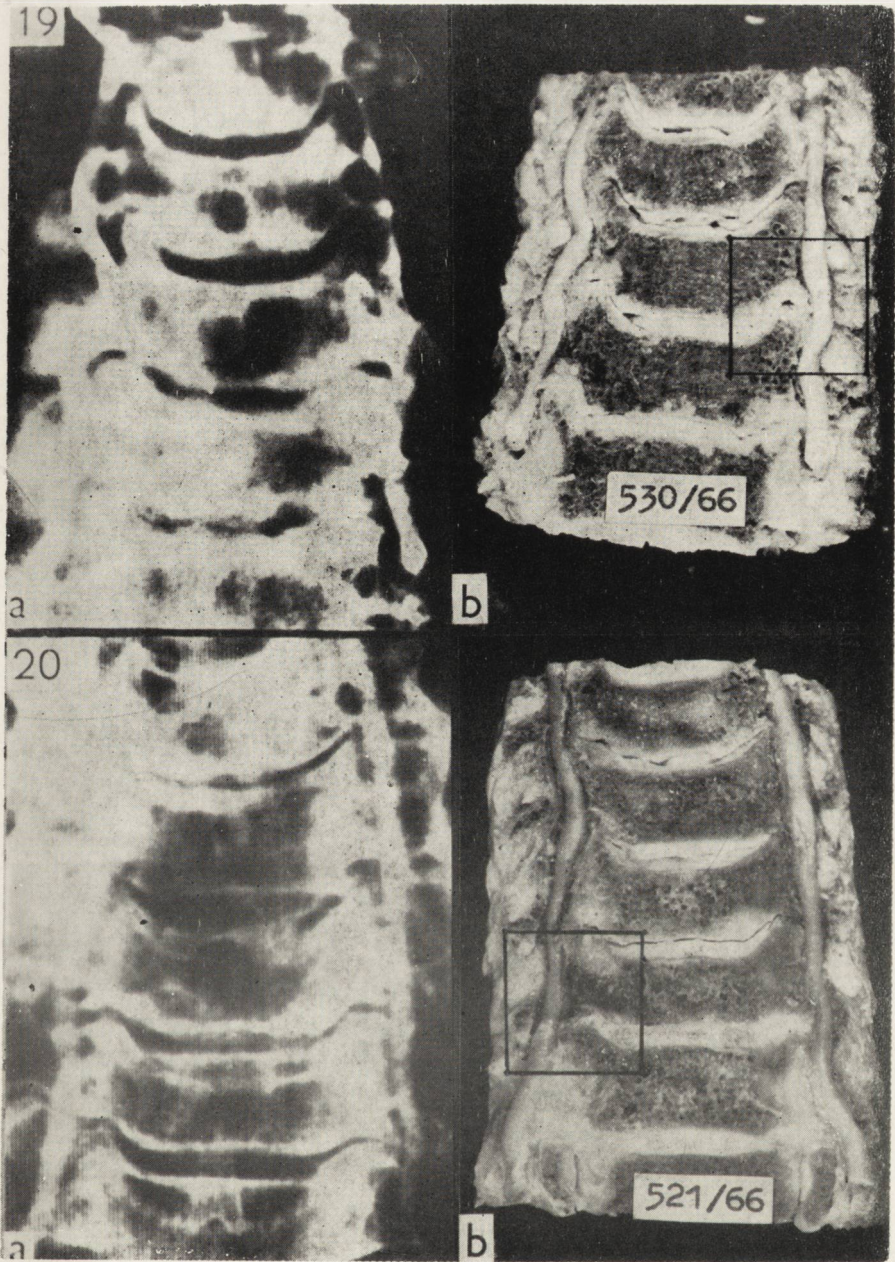
3. Analiza warunków przepływu w wymienionych okolicach predylekcyjnych wskazuje, że istotną rolę w lokalizacji pierwotnych blaszek

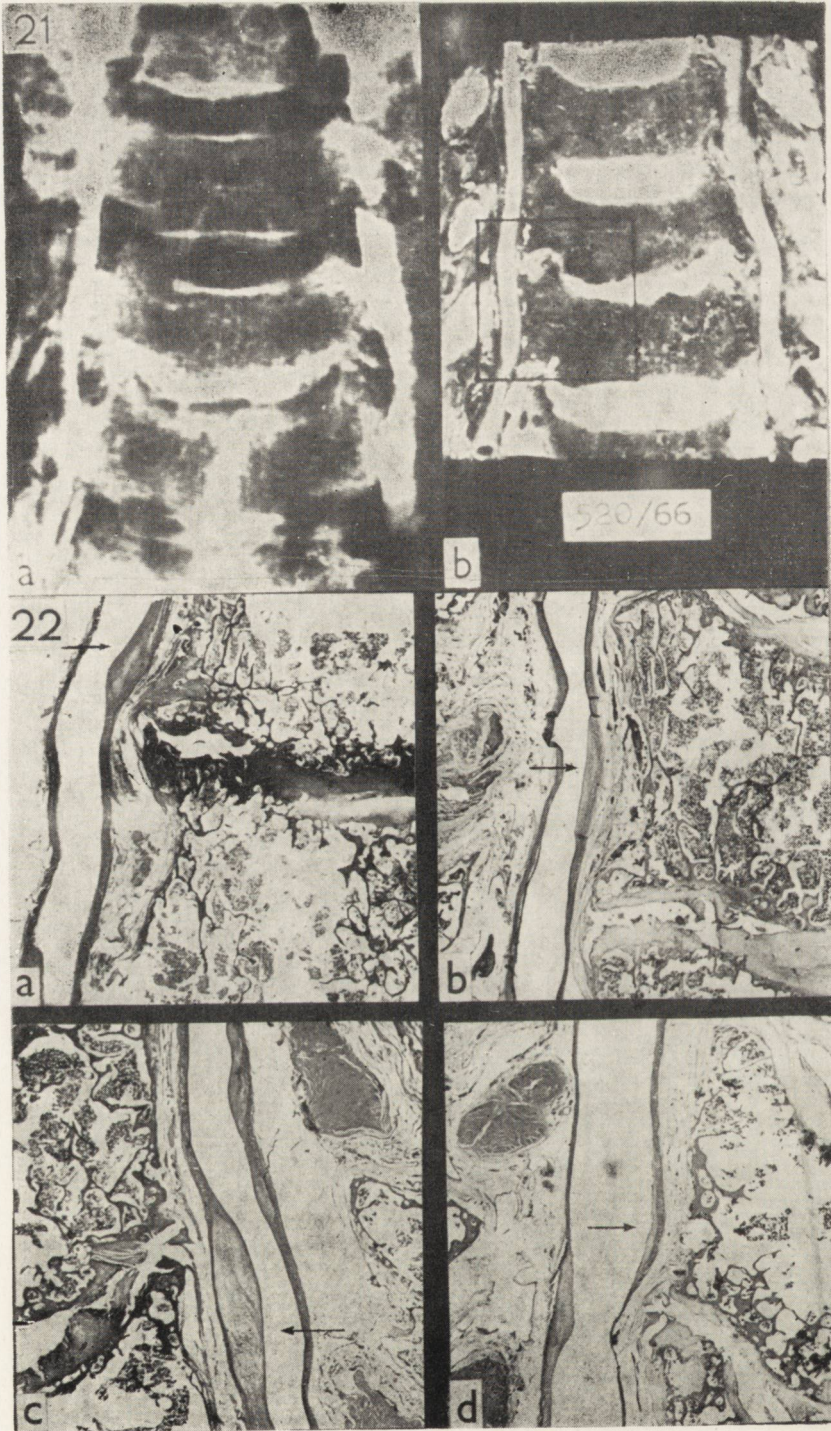












ateromatycznych odgrywają urazy hemodynamiczne, do których należą:

- a) obniżenie ciśnienia działającego w danym odcinku na ścianę tętnicy,
- b) przekształcenie się przelewu krwi laminarnego w przepływ burzliwy (turbulencja),
- c) uderzanie tętniącego naczynia o unieruchamiającą je, twardą strukturę otoczenia,
- d) naciąganie się ściany tętnicy w czasie systolicznej fali tętna tuż poza miejscem jej przytwierdzenia do tkanek otaczających,
- e) mechaniczne pociąganie drobnych gałązek tętniczych „zakotwiczonych” w tkance, w chwili skurczowej fali tętna, przemieszczającej pień tętnicy macierzystej.

4. W okolicach rozwidlenia, odgałęzienia i zespolenia tętnic występują mięśniowo-sprężyste zgrubienia błony wewnętrznej, tzw. poduszeczki intymalne. Lokalizacja ich pokrywa się z okolicami predylekcyjnymi dla powstawania pierwotnych ognisk miażdżycowych. W obrębie niektórych z nich stwierdzono zmiany o typie ateromatozy, co pozwala na wysunięcie przypuszczenia, że mogą one być „prekursorami” ognisk ateromatycznych w okolicach predylekcyjnych.

PODPISY POD ZDJĘCIA

Ryc. 1. Blok kostny wydlutowany z podstawy czaszki, obejmujący tętnicę szyjną wewnętrzną. Kanał kostny otwarty celem uwidocznienia przebiegu tętnicy.

Fig. 1. Osseous block chisselled from the base of the skull, including the internal carotid artery. The osseous canal is opened to show course of the artery.

Ryc. 2. Wyizolowana z podstawy czaszki tętnica szyjna wewnętrzna wraz z okolicą odejścia tętnicy ocznej. A. Odcinek szyjny (przed wejściem do *canalis caroticus*). B. Odcinek wewnątrzkanałowy. C. Syfon (odcinek w obrębie zatoki jamistej).

Fig. 2. Internal carotid artery isolated from the base of the skull together with the site of the branching of the ophthalmic artery. A. Cervical segment (before entrance into the *canalis caroticus*). B. Segment situated inside *canalis caroticus*. C. Siphon (segment in the cavernous sinus).

Ryc. 3. Odcinek tętnicy szyjnej w obrębie *canalis caroticus*. W okolicy wejścia do kanału widoczna blaszka miażdżycowa (strzałka).

Fig. 3. Segment of the carotid artery lying in the *canalis caroticus*. An atheromatous plaque (arrow) can be seen at the point of entrance into the canal.

Ryc. 4. Okolica przejścia t. szyjnej wewnętrznej przez oponę twardą, oddzielającą zatokę jamistą (otwartą na zdjęciu) od jamy czaszkowej.

Fig. 4. Region of passage of the internal carotid artery through the dura mater, separating the cavernous sinus (opened on the photograph) from the cranial cavity.

Ryc. 5. Okolica odejścia tętnicy ocznej od tętnicy szyjnej wewnętrznej i wejścia pod oponę twardą w kierunku oczodołu (n. oczny został wypreparowany dla odsłonięcia całego wewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy ocznej).

Fig. 5. Region of branching of the ophthalmic artery from the internal carotid artery and entrance under the dura mater in the direction of the orbit (the

optic nerve has been dissected to reveal the entire intracranial segment of the ophthalmic artery).

Ryc. 6. Model kręgosłupa szyjnego, uwidaczniający dziobiaste wyrostki kręgosłupa (strzałka) i ich stosunek do tętnicy kręgowej.

Fig. 6. Model of the cervical vertebral column showing beak-like vertebral exostoses (arrow) and their relation to the vertebral artery.

Ryc. 7. Zdjęcia radiologiczne wyizolowanych tętnic szyjnych, uwidaczniające rozkład zwapnień. *a.* Zwapnienia umiejscowione głównie na wewnętrznej stronie wygięcia naczynia. *b.* Zwapnienia zarówno na stronie wewnętrznej jak i na zewnętrznej. *c.* Zwapnienia zlokalizowane głównie na zewnętrznej stronie krzywizny. *d.* Rozlane, obfite złogi wapnia, pokrywające całą ścianę tętnicy.

Fig. 7. Rentgenograms of isolated carotid arteries showing the distribution of calcifications. *a.* Calcification mainly on the internal side of the curvature of the vessel. *b.* Calcification on both the external and internal side. *c.* Calcification localized mainly on the external side of the curvature. *d.* Diffuse abundant calcific deposits covering the whole wall of the artery.

Ryc. 8. Błazki ateromatyczne (strzałki) na wewnętrznej stronie wygięcia obu kolanków syfonu tętnicy szyjnej wewnętrznej. Okolicę odgałęzienia tętnicy ocznej oznaczono znakiem x.

Fig. 8. Atheromatous foci (arrows) on the internal side of the curvature of both curvatures of the siphon of the internal carotid artery. Region of the branching of the ophthalmic artery is marked by an x.

Ryc. 9. Zdjęcie Rtg koła tętniczego mózgu uwidaczniające rozkład złogów wapnia.

Fig. 9. Rentgenogram of the arterial circle of Willis showing distribution of calcific deposits.

Ryc. 10. Poduszeczki intymalne w okolicy odejścia tętnicy ocznej od tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Fig. 10. Intima cushions in the region of branching of the ophthalmic artery from the internal carotid artery.

Ryc. 11. Poduszeczka intymalna w okolicy zespolenia tętnic kręgowych, na *carina mediana inf.*, zbudowana ze zbitej tkanki kolagenowej z domieszką elementów mięśniowych i sprężystych. Zwężenie błony mięśniowej bezpośrednio pod nią.

Fig. 11. Intima cushion in the region of the conjunction of the vertebral arteries, the peak of which is built of compact collagen tissue with admixture of muscular and elastic elements. Constriction of the muscular layer just below the cushion.

Ryc. 12. Poduszeczki intymalne w okolicy odgałęzienia tętnicy mózdkowej górnej od tętnicy podstawnej, o kształcie półokrągłym lub stożkowatym.

Fig. 12. Intima cushions in the region of branching of the superior cerebellar artery from the basilar artery, semicircular or conical in shape.

Ryc. 13. Poduszeczka intymalna w punkcie zespolenia tętnic kręgowych, na którą jak gdyby „napelza” ze ściany tętnicy kręgowej blaszka ateromatyczna.

Fig. 13. Intima cushion at the point of conjunction of the vertebral arteries, with an atheromatous plaque „creeping” over it from the wall of the vertebral artery.

Ryc. 14. Poduszeczki intymalne w okolicy odejścia tętnicy ocznej od tętnicy szyjnej wewnętrznej. W obrębie jednej z nich widoczne są zmiany ateromatyczne.

Fig. 14. Intima cushions in the region of branching of the ophthalmic artery from the internal carotid artery. Atheromatous changes in one of the cushions.

Ryc. 15 a, b. Błazki ateromatyczne w tętnicy szyjnej wewnętrznej w okolicy wejścia do kanału kostnego.

Fig. 15 a, b. Atheromatous foci in the internal carotid artery in the region of its entrance into the osseous canal.

Ryc. 16, a, b. Ogniska miażdżycowe w okolicy wyjścia tętnicy szyjnej wewnętrznej z *canalis caroticus*.

Fig. 16 a, b. Atheromatous foci in the region of exit of the internal carotid artery from the *canalis caroticus*.

Ryc. 17. Gruba blaszka ateromatyczna w punkcie unieruchomienia tętnicy szyjnej wewnętrznej (w miejscu przejścia przez oponę twardą). Blaszka umiejscowiona jest na wewnętrznej stronie wygięcia naczynia. Okolicę przejścia przez oponę oznaczono strzałkami.

Fig. 17. Thick atheromatous plaque at the point of fixation of the internal carotid artery (passage through the dura mater). The plaque is localised on the internal side of the curvature of the vessel. The region of passage through the dura mater is marked by arrows.

Ryc. 18. Blaszka miażdżycowa w tętnicy ocznej w okolicy unieruchomienia jej (w miejscu przejścia przez oponę twardą).

Fig. 18. Atheromatous plaque in the ophthalmic artery in the region of its immobilization (passage through the dura mater).

Ryc. 19, 20 a. Angiografia pośmiertna tętnic kręgowych. *b.* Preparat makroskopowy — wykazują wielopoziomowe wygięcia tętnic przez wyrośla kostne na poziomie zwyrodniałych tarcz międzykręgowych.

Figs. 19, 20 a. Postmortem angiography of the vertebral arteries. *b.* Gross preparation — showing multilevel curvatures of the arteries caused by exostoses at the level of degenerated intervertebral disks.

Ryc. 21 a. Angiografia pośmiertna tętnic kręgowych. *b.* Preparat makroskopowy — wykazują zwężenie obu tętnic wskutek ucisku przez wyrośla w stawach unkwertebrałnych na poziomie zwyrodniałej tarczy międzykręgowej C₅ — C₆.

Fig. 21 a. Postmortem angiography of vertebral arteries. *b.* Gross preparation — showing narrowing of both arteries as a result of compression by exostoses in the uncovertebral joints at the level of the degenerated intervertebral disk C₅ — C₆.

Ryc. 22 a, b, c, d. Preparaty mikroskopowe wykazujące umiejscowienie ognisk ateromatycznych (strzałki) w stosunku do zmienionych zwyrodnieniowo tarcz międzykręgowych.

Fig. 22 a, b, c, d. Microphotographs showing localization of atheromatous lesions (arrows) in relation to degenerated intervertebral disks.

(*Ryc. 10, 14* publikowane były w r. 1964, poz. piśmiennictwa 66; schematy 6, 7 oraz ryciny 19, 20, 21 i 22 — w pracy z roku 1967, poz. piśmiennictwa 102; schematy 2 — w roku 1967, poz. piśmiennictwa 38.

Materiały powyższe zostały wykorzystane za zgodą Redakcji Neurologii, Neurochirurgii Polskiej).

Е. Дымецки

ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ЛОКАЛИЗАЦИЮ АТЕРОМАТОЗНЫХ ОЧАГОВ В МОЗГОВЫХ АРТЕРИЯХ

Содержание

Определенные участки сосудистой системы головного мозга проявляют постоянную склонность к самому раннему появлению и максимальной интенсификации атероматозных изменений. Обзор литературы указывает на существование значительных разногласий при интерпретации этого явления.

Исходя из принципа, что более тщательное исследование факторов, определяющих локализацию атероматозных очагов дает надежду на определение соответственных мероприятий, направленных на предупреждение этого процесса, была поставлена задача проведения детального изучения локализации первичных атероматозных очагов в сосудистой системе головного мозга (в пределах виллизиева круга и в приводящих сосудах), оценки их локализации по отношению к оформлению („анатомической геометрии“) данного участка сосуда и по отношению к характеру окружающих тканей, а затем попытки интерпретации полученных результатов.

Исследования проводились на материале 290 текущих секционных случаев больных в возрасте от 23 до 93 лет, умерших от разных причин в нейрохирургических и психиатрических отделениях.

Соотношения между рельефом сосуда и локализацией первичных атероматозных бляшек оценивались на материале 50 сонных артерий, охватывающих

дугообразно изогнутый внутриканальный участок и сифон. Участки сосудов исследовались макро- и микроскопически (по продольному сечению), а локализация кальцификаций определялась по рентгеновским снимкам изолированных артерий.

Соотношение между рельефом сосуда (разветвление, бифуркация, артериальный анастомоз) и распределением атероматозных очагов изучалось на материале 100 виллизиевых кругов, которые после продольного их рассечения оценивались макроскопически под лупой и микроскопически, при чем особое внимание уделялось области бифуркации артерии основания, разветвления передней мозговой артерии от внутренней шейной артерии и анастомоза позвоночных артерий в ствол артерии основания. Локализация кальцификаций определялась по рентгеновским снимкам.

Соотношения между характером окружающих тканей и локализацией атероматозных очагов изучались на материале 50 сонных артерий, в которых исследовался отрезок артерии в участке до входа в костной канал, внутриканальный участок и после выхода из канала. Кроме микроскопических исследований поперечных сечений сосудов в этих участках проводились продольные сечения сонной артерии совместно с прилегающими стенками костного канала для оценки участка входа артерии в канал и выхода из него, т.е. для определения влияния консистенции окружающих тканей на появление атероматоза.

Влияние иммобилизации артерии на образование атероматозных бляшек исследовалось микроскопически на 50 продольных сечениях внутренней шейной артерии и глазной артерии в точках их проникновения через твердую мозговую оболочку.

Соотношение между давлением на артерию извне и локализацией атероматоза изучалось на 40 препаратах позвоночной артерии, рассекаемых вместе с прилегающими участками шейных позвонков в тех случаях, где костные отростки в унковертебральных суставах надавливали на сосуд суживая его просвет и дугообразно отклоняя его пробег.

Результаты исследований сопоставляются с воззрениями других авторов и с законами динамики жидкостей, для определения гемодинамических условий, особо способствующих развитию атероматоза.

Опираясь на исследованный материал было установлено, что максимальная интенсификация атероматозных изменений наблюдается в сифоне внутренней шейной артерии, в области разветвления внутренней шейной артерии, бифуркации артерии основания и анастомоза позвоночных артерий. Сверх того склонность к образованию атероматозных бляшек наблюдалась во внутренней артерии — в участке входа в костный канал и в участке выхода из канала, а также в точках иммобилизации артерии в пределах твердой мозговой оболочки, а в позвоночной артерии в области дугообразных изгибов и сужений артерии в результате сдавления костными отростками в унковертебральных суставах.

Анализ пространственно-структурных свойств этих участков сосудов указывает, что к участкам проявляющим склонность к самому раннему появлению атероматозных изменений принадлежат участки сосудов, в которых условия кровотока зависят от рельефа сосуда, т.е. от изгибов, разветвлений, бифуркаций и анастомозов и от тех внешних факторов, которые ограничивают систолическую подвижности сосуда, обусловленную пульсацией, такие как участки иммобилизации сосуда, изменения консистенции окружающих тканей, точки сдавления сосуда.

Анализ условий кровотока в названных участках сосудов указывает, что существенную роль в локализации первичных атероматозных бляшек играют гемодинамические травмы к которым принадлежат: локальное снижение давления воздействующего в данном участке на стенку артерии, преобразование ламинарного протока крови в турбулентный, ударивание артериального сосуда в иммобилизирующую, упругую окружающую структуру, натягивание артериальной стенки во время систематической волны непосредственно от места ее фиксации к окружающим тканям и механическое подергивание мелких артериальных веток фиксированных в ткани в момент систематической волны пульса, перемещающей ствол основной артерии.

В участках бифуркации, разветвления и анастомоза артерий наблюдались мышечно-эластические уплотнения интимы, т.наз. интимальные подушечки. Их локализация покрывается с точками проявляющими склонность к образованию первичных атероматозных очагов. В пределах некоторых подушечек были обнаружены изменения типа атероматоза, что дает основание предполагать, что они могут быть „прекурсорами” атероматозных очагов в предилекционных участках.

J. Dymecki

STUDIES ON FACTORS DETERMINING THE LOCALIZATION OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS IN THE CEREBRAL ARTERIES

Summary

Certain regions of the cerebral vascular system exhibit predilection to early appearance and greatest intensity of atherosclerotic lesions. A survey of the literature revealed some differences in the interpretation of this phenomenon.

In the hope that a better knowledge of factors determining the localization of atherosclerotic lesions would be helpful in devising methods of preventing them, an analysis was undertaken of the localization of primary atheromatic lesions in the cerebral arterial system (in the circle of Willis and afferent vessels), their localization in relation to shape (anatomic geometry), relations to character of surrounding tissues, and an attempt was made interpret the results.

The study material consisted of 290 autopsies of patients aged 23 to 93 years, who died from various causes in neurological and psychiatric wards.

The relation between the curvature of the blood vessel and localization of primary atheromatous plaques was evaluated in a material of 50 carotid arteries, including the arcuate segment situated in canalis caroticus and siphon. The arteries were studied macroscopically and microscopically (in longitudinal sections), and localizations of calcifications were determined on rentgenograms of the isolated arteries.

The relation between shape of the vessels (bifurcations, branching, conjunction) and distribution of atherosclerotic lesions was studied on a material of 100 arterial circles of Willis, which were evaluated grossly, by magnifying glass and microscopically after longitudinal incision, with special reference to the bifurcation of the basilar artery, branching of the anterior cerebral artery from the internal carotid artery, and conjunction of the vertebral arteries in the trunk of the basilar artery. Localization of calcifications was evaluated on rentgenograms.

The relation between the character of the surrounding tissues and localization of atheromatous foci was evaluated on a material of 50 carotid arteries, in which the segment before entering into the osseous canal the segment situated in canalis caroticus, and the segment after emerging from the canal were studied. Besides microscopic examination of cross sections of the blood vessels from these regions, longitudinal sections were made of the carotid artery together with adjacent walls of the osseous canal to evaluate the region of the entrance of the artery into the canal and of its exit i.e. to determine the influence of change in consistency of surrounding tissues on the development of atherosclerosis.

The influence of immobilization of the artery on the development of atheromatous plaques was studied macroscopically in 50 longitudinal sections of the internal carotid artery and ophthalmic artery at the levels of their passage through the dura mater.

The influence of external compression of the artery on the localization of atherosclerosis was evaluated in 40 preparations of the vertebral artery, cut together with adjacent sections of the cervical vertebrae in cases in which exostoses in the uncovertebral joints compressed the vessel, narrowed its lumen or changed its course.

The results were compared with the opinions of other authors and discussed with reference to the law of fluid dynamics in order to establish the hemodynamic conditions conducive to the development of atherosclerosis.

It was concluded that the greatest intensity of atherosclerotic lesions occurs in the siphon of the internal carotid artery, in the region of the branching of the internal carotid artery, bifurcation of the basilar artery, and conjunction of the vertebral arteries. In addition, predilection to formation of atheromatous plaques was observed in the carotid artery, in the region of its entrance into the carotid canal and of its exit from the canal, and at the site of immobilization of the artery in the dura mater, in the vertebral artery in the region of its arcuate curvature and constriction by exostoses in the uncovertebral joints.

Analysis of the structural properties of the segments of the vessels showed that the regions predisposed to earliest development of atherosclerosis include vascular segments in which circulation is dependent on the shape of the artery, such as curvatures, branching, bifurcations and conjunctions, and those segments which are acted upon by external factors restricting systolic flow during pulsation, e.g. immobilized segments, changes in the consistency of surrounding tissues, and points of compression.

Analysis of the conditions of circulation in regions predisposed to atherosclerosis revealed that hemodynamic trauma plays an essential role in the localization of the lesions. Hemodynamic factors include local depression of blood pressure, change of laminar blood flow to turbulent flow, striking of the pulsating vessel against hard surrounding structures immobilizing it, distension of arterial walls during systolic pulse wave just beyond the site of its attachment to surrounding tissues, and mechanical pull on small arterial branches „anchored” in the tissue at the time of systolic pulse wave, displacing the trunk of the parental artery.

In regions of bifurcation, branching and conjunction muscular and elastic thickening of the intima, so-called intima cushions, were observed. Their localization

coincides with the sites of predilection to atherosclerosis. Atheromatic lesions were observed in some of them, suggesting that they may be „precursors” of atheromatosis in regions showing predilection.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., van der Eecken H. M.: Vascular diseases of brain, *Ann. Rev. Med.* 1953, 4, 213.
2. Aleksandrow D.: Współczesne kierunki badań nad patogenezą miażdżycy. *Polskie Arch. Med. Wewn.* 1959, 29, 8, 1029—1047.
3. Aleksandrow D.: Miażdżycyca. *Nauka Polska*, 1961, 9, 2, 43—54.
4. Aleksandrow D., Michajlik A.: Współczesny stan wiedzy o patogenezie miażdżycy. *Miażdżycyca*, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego. PZWL, Warszawa 1956, 5—37.
5. Altschul R.: Selected studies on arteriosclerosis. Springfield Ill. Ch. Thomas, 1950, 122, 645.
6. Anitschkow N.: Experimental arteriosclerosis in animals. *Arteriosclerosis*, Crowdry E. V., MacMillan Co., New York., 1933, 271—322 (cyt. wg Stehbensa).
7. Antonini F., Salvini J.: Muscopolysacharides, clearing factor, age and arteriosclerosis. Symposium über Arterioscleroses, Basel-Stuttgart, 1956, 209.
8. Aschoff L.: Thrombose und Sandbankbildung Beiträge zur pathologischen Anatomie und Pathologie, 1912, 52, 2, 5, 212 (cyt. wg. Rotbarda).
9. Askanas Z.: Pomocnicze metody fizyczne rozpoznawania miażdżycy. *Miażdżycyca*, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego, PZWL, Warszawa 1956.
10. Askanas Z., Askanas A.: O potrzebie zespolenia badań naukowych nad etiopatogenezą miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1966, 36, 2, 247—249.
11. Baker A. B., Iannone A.: The large arteries of the circle of Willis, *Neurology*, 1959, 9, 5, 321—332.
12. Baker A. B., Iannone A.: A study of etiologic mechanism. *Cerebrovascular disease*. *Neurology*, 1961, 7, 11, 4, 23—31.
13. Best C. H., Taylor N. B.: Fizjologiczne podstawy postępowania lekarskiego, PZWL, Warszawa 1959, 165—173.
14. Boström K., Hassler O.: Radiological study of arterial calcification. *Neurology*, 1965, 15, 12, 1168—1172.
15. Buck R. C.: Histogenesis and morphology of arterial tissue. *Atherosclerosis and its origin*, M. Sandler, G. H. Bourne, Acad. Press, New York 1963, 1—38.
16. Buddecke E.: Chemical changes in the ground substance of the vessels wall in arteriosclerosis. *J. Atherosclerosis Res.* 1962, 2, 32—46.
17. Chawkin T. W.: Ateroskleroz. Medgiz, Moskwa, 1953.
18. Chlebus H.: Wczesny okres miażdżycy tętnic w obrazie kardiograficznym. PZWL, Warszawa 1959.
19. Chrást B., Korbička J.: Die Durchströmung in den Vertebralarterien und die Morphologie. *Wiener Med. Wochenschr.* 1966, 21, 471—473.
20. Chyrek-Borowska S.: Mukopolisacharydy ściany naczyniowej i ich rola w patogenezie miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1966, 36, 3, 387—391.
21. Collaborative study of epidemiological factors in cerebrovascular disease, Coding Guide, Antwerpen 1959.
22. Constantinides P.: Experimental atherosclerosis. Elsevier Publ. Comp. Amsterdam 1965.

23. Copley A. L., Stainsby G.: Flow properties of blood and other biological systems. Pergamon Press, Oxford 1960.
24. Czyżyk A.: Współczesne poglądy na patogenezę miażdżycy. Pol. Tyg. Lek. 1953, 8, 1520.
25. Dąbrowska J.: Metodyka badań anatomopatologicznych i histopatologicznych w miażdżycy. Miażdżycy, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego, PZWL, Warszawa 1956.
26. Dąbrowska M.: Altération artérioscélrotique cérébrale et artérioscélrose des artères basales du cerveau. Acta Neuropath. 1963, 2, 407.
27. Dąbrowska M., Iwanowski L., Kraśnicka Z., Majdecki T., Mandybur T., Mossakowski M. J., Wiśniewski H.: Badania nad miażdżycą naczyń mózgowych. Neuropat. Pol. 1963, 1, 2, 49—99.
28. Dawidowski J. W., Gaulina P. A., Ozaraj A. J.: Patogeneza ateroskleroza w świetle morfologicznych danych. Arch. Patologii, 1962, 24, 10—18.
29. Deguid J. B.: Atheroma of aorta. J. Path. Bact. 1926, 29, 371 (cyt. wg. Bakera i Iannone, 1959).
30. Dock W.: The predilection of atherosclerosis for the coronary arteries. J. A. M. A. 1946, 131, 875—878.
31. Dolina L. A.: Patomorfologija centralnoj nierwnoj sistemy pri eksperimentalnom aterosklerozie u sobak. Archiw. Patologii, 1962, 24, 42—49.
32. Duff C. L., McMillan G. C.: Pathology of arteriosclerosis. Am. J. Med. 1951, 11, 92.
33. Duguid J. B., Robertson W. B.: Mechanical factors in atherosclerosis. Lancet, 1957, 1, 1205—1209.
34. Duncan L. E.: Mechanical factors in the localisation of atheromata. Evolution of the atherosclerotic plaque. R. J. Jones, University of Chicago Press 1963, 171—182.
35. Dymecki J.: Charakter i lokalizacja ognisk naczyniopochodnych w mózdku a zmiany w układzie tętnic mózdkowych. Neuropat. Pol. 1964, 2, 1, 55—88.
36. Dymecki J., Kozłowski P.: Rozmieszczenie zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej wewnętrznej w zależności od charakteru tkanek otaczających. Neuropatol. Pol. 1963, 1, 2, 101—109.
37. Dymecki J., Sałaskina W., Kuligowski Z. W., Kozłowski P., Ostrowska D., Trzebicki J.: Potologia kręgosłupa szyjnego a obraz morfologiczny tętnicy kręgosłupowej. VII Zjazd Pol. Tow. Neurologicznego, Katowice 1966.
38. Dymecki J., Kozłowski P.: W sprawie zależności między ukształtowaniem syfonu tętnicy szyjnej wewnętrznej a lokalizacją ognisk ateromatycznych. Neurol. Neurochir. Pol. 1967, 1, 4.
39. Enos W., Beyer J., Holmes R.: Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. J. A. M. A. 1955, 158, 912.
40. Eros G.: Observations on cerebral arteriosclerosis. J. of Neuropath. a. Exper. Neurol. 1951, 10, 3, 257.
41. Filipowicz M., Dymecki J., Dziduszko E.: Certains problèmes concernant les maladies cerebrovasculaires. Etude de 300 cas personnels. Acta Neuropath. 1963, 2, 390—397.
42. Fourman J., Moffat D. B.: The effect of intra-arterial cushions on plasma skimming in small arteries. J. Physiol. 1961, 158, 374—380.
43. Geiringer E.: Intimal vesicularisation and atherosclerosis. J. Path. and Bact. 1951, 68, 201—211.

44. Gornak K. A., Jastrebcowa N. L.: K morfogenezu eksperymentalnego ateroskleroza u sobak. *Arch Patologii*, 1962, 24, 34—42.
45. Green H. D.: Circulatory system. Physical principles. *Medical physics*. O. Glasser, Year Book Publishers, Chicago 1950, 2, 228.
46. Gurdjian E. S., Portnoy H. D., Hardy W. G., Lindner W. D., Thomas L. M.: Evaluation of tortuosity of extracranial vessels. *Angiology*, 1964, 15, 6, 261—272.
47. Haimovici H., Maier N.: Fate of aortic homographs in experimental canine atherosclerosis. *Arch. Surg.* 1959, 78, 239.
48. Haimovici H., Maier N.: Role of arterial tissue susceptibility in experimental canine atherosclerosis. *J. Atheroscler. Res.* 1966, 6, 62—74.
49. Hassler O.: Morphological studies on the large cerebral arteries. *Acta Psych. Neurol. Scand.* 1961, 154, 36, suppl.
50. Hassler O.: A systematic investigation of the physiological intima cushions associated with the arteries in five human brains. *Acta. Soc. Med. Upsalien.* 1962, 67, 35—41.
51. Hauss W. H., Junge-Hülsing G., Holländer H. J.: Changes in metabolism of connective tissue associated with ageing and arterio- or atherosclerosis. *J. Atherosclerosis Res.* 1962, 2, 50—61.
52. Heath D., Wood E. H., Dushane J. W., Edwards J. E.: The relation of age and blood pressure to atheroma in the pulmonary arteries and thoracic aorta in congenital heart disease. *Lab. Invest.* 1960, 9, 259.
53. Hirsch S.: Etude histologique des stades initiaux de l'arteriosclerose et quelques conclusions pathogeniques qui s'en degagent. *Symposium über Arteriosclerose.* Basel-Stuttgart 1956.
54. Horst A.: Miażdżycza doświadczalna. Miażdżycza, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego, PZWL, Warszawa 1956.
55. Horst A.: Miażdżycza. Choroby naczyń obwodowych, pod red. E. Rużyłły, PZWL, Warszawa 1959, 248—268.
56. Horst A., Rożynkowa D.: Patogeneza miażdżycy w świetle doświadczeń na zwierzętach. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1959, 29, 8, 1049—1065.
57. Hou Pao Chang, McFadreau A. J. S.: Thrombosis and intimal thickening in the portal system in cirrhosis of the liver, *J. Path. Bact.* 1965, 89, 2.
58. Iwanowski L.: Etude etiopathogénique de 323 cas d'apoplexie cérébrale. *World Neurology*, 1961, 2, 391—397.
59. Jarema M.: Miażdżycza naczyń mózgowych w obrazie arteriograficznym. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1967, 1, 81—87.
60. Jeżewski M.: Fizyka ogólna, PZWS, Warszawa 1966.
61. Jones R. J.: Evolution of the atherosclerotic plaque. The university of Chicago Press, London 1963.
62. Katz L. N., Stamler J.: Experimental atherosclerosis. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1953.
63. Komczyński L., Kurarz S.: Współzależność między miażdżycą a wiekiem i picią w materiale sekcyjnym Zakładu Anatomii Patologicznej AM w Białymstoku z lat 1952—1959. *Patol. Pol.* 1962, 13, 317—324.
64. Korbička J.: Klassifizierung und Topographie atherosclerotischer Veränderungen in den einzelnen Segmenten der Arteria vertebralis alter Menschen. *Zbl. Allg. Path. Anat.* 1966, 109, 461—480.
65. Kozłowski P.: Obraz radiologiczny bruzdy tętnicy szyjnej wewnętrznej. *Pol. Przegl. Radiol.* 1960, 24, 4, 205—210.

66. Kozłowski P., Dymecki J.: Miażdżycza tętnicy ocznej a rola tej tętnicy w krążeniu obocznym. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1964, 14, 2, 195—202.
67. Kozłowski P., Dymecki J.: Obraz angiograficzny tętnicy ocznej w oponiakach czołowych. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1965, 15, 5, 711—718.
68. Kozłowski P., Dymecki J.: Atherosclerosis of the ophthalmic artery in respect to its role in the collateral brain circulation. *Pol. Med. J.* 1965, 4, 1, 195—202.
69. Kraśnicka Z.: Zagadnienie korelacji kliniczno-anatomopatologicznych w różnych okresach miażdżycy naczyń mózgowych. *Neuropat. Pol.* 1963, 1, 2, 87—97.
70. Kulczycki J.: Typy i analiza morfologiczna pierwotnych i wtórnych krwotoków do pnia mózgowego. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 1, 35—54.
71. Majdecki T.: Miażdżycza naczyń podstawy mózgu a zmiany miażdżycowe w tętnicy głównej i tętnicach wieńcowych. *Neuropat. Pol.* 1963, 1, 2, 61—65.
72. Majdecki T., Zelman I.: Miażdżycza tętnic podstawy mózgu a zmiany miażdżycowe w tętnicy głównej i tętnicach wieńcowych. *Pol. Tyg. Lek.* 1961, 16, 30, 1151—1155.
73. Mandybur T.: Zmiany miażdżycowe w ścianach naczyń śródmózgowych w zależności od ich kalibru. *Neuropat. Pol.* 1963, 1, 2, 65—72.
74. Markiewicz D.: Badania porównawcze nad stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych i stwardnieniowych w naczyniach krwionośnych zwojów podstawy mózgu ze szczególnym uwzględnieniem gałki bladej. *Neuropatol. Pol.* 1966, 4, 1, 1—22.
75. McCormick W., Stein B. M.: Technique for study of extracranial arteries. *Arch. Pathology.* 1962, 74, 64—71.
76. McDonald D. A.: Blood flow in arteries. E. Arnold Ltd. London 1960.
77. McGill H. C., Geer J. C., Strong J. P.: Natural history of human atherosclerotic lesions. Atherosclerosis and its origin. M. Sandler, G. H. Bourne, Academic Press, New York 1963.
78. Miażdżycza, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego. Komitet Nauk Medycznych PAN, PZWL, Warszawa 1956.
79. Minkowski W. L.: The coronary arteries of infants. *Am. J. M. Sc.* 1947, 214, 623—629.
80. Moffat D. B.: An intra-arterial regulating mechanism in the uterine artery of the rat. *Anat. Rec.* 1959, 134, 107—123 (cyt. wg Stehbensa 1963).
81. Moossy J.: Development of cerebral atherosclerosis in various age groups. *Neurology*, 1959, 9, 9, 569—574.
82. Moschcowitz E.: Hyperplastic arteriosclerosis. *J. A. M. A.* 1950, 143, 861.
83. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Iwanowski L.: Miażdżycza naczyń podstawy mózgu. *Neuropat. Pol.* 1963, 1, 2, 54—61.
84. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Iwanowski L.: Atheroma of the larger arteries of the brain in a Polish population. A study of 600 cases. *J. Neurol. Sci.* 1964, 1, 13—23.
85. Movat H. Z., More R. H., Haust M. D.: The diffuse intimal thickening of the human aorta with ageing. *Am. J. Path.* 1958, 34, 1023—1031.
86. Opalski A.: Choroby ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego i choroby starcze. PZWL, Warszawa 1951.
87. Osetowska E.: Wstęp klasyfikacyjny do zagadnień patologii krążenia ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropatol. Pol.* 1963, 1, 2, 9—24.

88. Peterson C. R. E., Livingston K. E., Escobar A.: Development and distribution of gross atherosclerotic lesions at cervical carotid bifurcation. *Neurology*, 1960, 10, 11, 955—959.
89. Prior J. T., Jones D. B.: Structural alterations within the sortic intima in infancy and childhood. *Amer. J. Path.* 1952, 28, 937—951.
90. Pruszczyński A.: O zmianach histologicznych w naczyniach krwionośnych wewnątrznarządowych w przebiegu zespołu nadciśnienia. *Pol. Tyg. Lek.* 1953, 8, 37/39, 1336—1341.
91. Pruszczyński A., Pawłowski L., Łęgiewski B., Biernat S.: Dane liczbowe dotyczące miażdżycy. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1961, 15, 727—732.
92. Pruszczyński A., Torzecki Z., Kapuścińska W.: Morfogeneza miażdżycowych zmian w tętnicach. *Miażdżycyca*, pod red. A. Biernackiego i J. Szajewskiego, PZWL, Warszawa 1956, 38—51.
93. Reszke H.: Miażdżycyca i jej następstwa w świetle danych statystycznych. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1961, 15, 719—728.
94. Robertson J. H.: The influence of mechanical factors on the structure of the peripheral arteries at the localisation of atherosclerosis. *J. Clin. Path.* 1960, 13, 199—204.
95. Robertson J. H.: The significance of intimal thickening in the arteries of the newborn. *Arch. Dis. Childhood*, 1960, 35, 184—191.
96. Rodbard S.: Vascular modification induced by flow. *Amer. Heart. J.* 1956, 51, 926—942.
97. Rodbard S.: Physical forces and the vascular lining. *Ann. Intern. Med.* 1959, 50, 1339—1351 (cyt. wg Hasslera).
98. Rodbard S., Harasawa M.: Stenosis in a deformable tube inhibited by outlet pressure. *Amer. Heart. J.* 1959, 57, 544—551.
99. Rotter W., Wellmer H. K., Hinrichs G., Müller W.: Zur Orthologie und Pathologie der Polsterarterien des Gehirns. *Beitr. Path. Anat.* 1955, 115, 253—294.
100. Rozynek M.: Proces zapalny w histogenezie wczesnych zmian miażdżycowych. *Pozn. Tow. Przyj. Nauk. Poznań* 1961.
101. Sako Y.: Effects of turbulent blood and hypertension on experimental atherosclerosis. *J. A. M. A.* 1962, 1, 36—40.
102. Sałaskina W., Dymecki J., Kuligowski Z. W., Kozłowski P., Ostrowska D., Trzebicki J.: W sprawie związku między zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa szyjnego a zaburzeniami krążenia w tętnicy kręgosłupowej. *Badania kliniczno-radiologiczno-morfologiczne. Neurol. Neurochir. Pol.* 1967, 1, 1, 11—20.
103. Sandler M., Bourne H.: Some new observations on human aortic atheroma. The possible role of essential fatty acids in its development. *J. A. M. A.* 1962, 179, 1, 43—46.
104. Sandler M., Bourne G. H.: *Atherosclerosis and its origin.* Academic Press, New York, London 1963.
105. Schallock G.: On the morphology of arteriosclerosis. *J. Atheroscler. Res.* 1962, 25—31.
106. Schornagel H.: Intimal thickening in coronary arteries in infants. *Arch. Path.* 1956, 62, 427—432.
107. Seitelberger F.: Zur pathologischen Anatomie der zerebralen Gefässerkrankungen des höheren Lebensalters. *Wien Zeitsch. Nervenheilk.* 1964, 9, 109—117.
108. Song Shik Choi, Crampton A.: Arteriosclerosis of arteries of neck. *Arch. Pathology.* 1961, 72, 379—385.

109. Stehbens W. E.: Turbulence of blood flow. *Quart. J. Exp. Physiol.* 1959, 44, 1, 110—117.
110. Stehbens W. E.: Focal intimal proliferation in the cerebral arteries. *Amer. J. of Path.* 1960, 36, 3, 289—300.
111. Stehbens W. E.: Turbulence of blood flow in the vascular system of man. Flow properties of blood. A. L. Copley, G. Steinsby, Pergamon Press, Oxford 1960, 137—144.
112. Stehbens W. E.: Discussion of vascular flow and turbulence. *Neurology*, 1961, 11, 4, 2, 66—67.
113. Stehbens W. E.: The renal artery in normal and cholesterol-fed rabbits. *Amer. J. Path.* 1963, 43, 6, 969—985.
114. Stochdorph O., Meessen H.: Die arteriosclerotische und die hypertõnische Hirnerkrankung. *Handbuch der spez. path. Anat. und Histologie*, Springer Verlag, 1957, 1465—1510.
115. Szabuniewicz B.: Zarys fizjologii człowieka. PZWL, Warszawa 1964, 218.
116. Szapiro J.: W sprawie niedostatecznoœci krążenia krwi w mózgu. Z Zagadnieñ fizjopatologii krążenia krwi w mózgu, ŁTN, PZWL Łódź, 1960, 54—59.
117. Szapiro J.: The cerebrovascular insufficiency and the collateral circulation. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 1, 5—34.
118. Szczeklik E.: Zapobieganie i leczenie miażdżycy. *Pol. Tyg. Lek.* 1966, 21, 44, 1674—1675.
119. Sztachelski J.: Kierunek: poprawa jakoœci. *Służba Zdrowia*, 1966, 8, 1.
120. Texon M.: Hemodynamic concept of atherosclerosis with particular reference to coronary occlusion. *Arch. Intern. Med.* 1957, 99, 418—427.
121. Texon M.: The role of vascular dynamics in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis and its origin.* M. Sandler, G. H. Bourne, Acad. Press. New York 1963, 167—195.
122. Texon M., Imparato A. M., Lord J. W.: The hemodynamic concept of atherosclerosis. *Arch. Surgery.* 1960, 80, 55—61.
123. Texon M., Imparato A. M., Lord J. W. Jr., Helpern M.: Experimental production of arterial lesions. *Arch. Int. Med.* 1962, 110; 50—52.
124. Texon M., Imparato A. M., Helpern M.: The role of vascular dynamics in the development of the atherosclerosis. *J.A.M.A.* 1965, 194, 11, 1226—1230.
125. Trzebski A.: Ogólne podstawy hemodynamiki. *Choroby naczyñ obwodowych*, pod red. E. Rużyły. PZWL, Warszawa 1959, 30—40.
126. Tuthill C. R.: Cerebral arteries in relation to arteriosclerosis. *Arch. Path.* 1933, 16, 453.
127. Tytułska D.: Współzależnoœć ognisk naczyniopochodnych mózgu i zmian miażdżycowych w tętnicach podstawy mózgu i w tętnicach, unaczyniających obszar ogniska. *Neuropatol. Pol.* 1967, 3.
128. Walawski J., Kaleta Z.: Miażdżycyca. PZWL, Warszawa 1961.
129. Wald I., Kozłowski P.: W sprawie metodyki angiografii mózgowej u chorych z miażdżycą. *Wiad. Lek.* 1962, 15, 1, 27—31.
130. Whisnaut J. P., Martin M. J., Sayre G. P.: Atherosclerotic stenosis of cervical arteries. *Arch. Neurology*, 1961, 5, 429—431.
131. White N. K., Edwards J. E., Dry T. J.: The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age, in men. *Circulation* 1950, 1, 645.
132. Wiktor Z.: Epidemiologia miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1959, 29, 8, 1067—1081.

133. Wilens S. L.: The distribution of intimal atheromatous lesions in the arteries of rabbits on high cholesterol diets. *Am. J. Path.* 1942, 18, 63 (cyt wg. Duncan 1963).
134. Wilens S. L.: The nature of diffuse intimal thickening of arteries. *Am. J. Path.* 1951, 27, 825—839.
135. Willis G. C.: Localizing factors in atherosclerosis. *Canad. Med. Assoc. J.* 1954, 70, 1.
136. Wiśniewski H.: Badania porównawcze naczyń mózgu i nerek w miażdżycy z nadciśnieniem i bez nadciśnienia z uwzględnieniem zmian miażdżowych w nerkach. *Neuropatol. Pol.* 1963, 1, 2, 77—87.
137. Wolkoff K.: Über Atherosclerose der Gehirnarterien. *Beitr. Path. Anat. Allg. Path.* 1933, 91, 515 (cyt. wg. Bakera i Iannone 1959).
138. Woyda W. C., Berkas E. M., Ferguson D. J.: The atherosclerosis of aortic and pulmonary artery exchange autographs. *Surg. Forum.* 1960, 11, 174.
139. Wright I.: The microscopical appearances of human peripheral arteries during growth aging. *J. of Clinic. Path.* 1963, 16, 499—522.
140. Yates P. O., Hutchinson E. C.: Cerebral infarction. The role of stenosis of the extracranial cerebral arteries. Medical Research Council, Special Report Series, 300, Her Majesty's Stationery Office, London 1961.
141. Young W., Gofman J. W., Tandy R., Malamud N., Waters E.S.G.: The quantitation of atherosclerosis. Relationship to artery size. *Am. J. Cardiol.* 1960, 6, 288.
142. Zelman I. B.: Badania morfologiczne i histochemiczne naczyń tętniczych podstawy mózgu bez stwierdzonej makroskopowo miażdżycy. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 3, 286—298.
143. Zgliczyński L., Bowkiewicz J.: Radiodiagnostyka tętnic obwodowych ze szczególnym uwzględnieniem miażdżycy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1958, 28, 2, 265—275.
144. Zóltowska A.: Geneza ogniskowych zgrubień ściany tętnic wieńcowych serca u dzieci w świetle badań morfologicznych. *Acta. Biol. et Med. Soc. Sc. Gedan.* 1964, 8, 11—23.

Adres autora: Instytut Psychoneurologiczny, Pruszków, ul. Partyzantów 2/4.

VI. INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROPATHOLOGY
Copenhagen Denmark — August 24—29.1969

Honorary Presidents:

Prof. L. van Bogaert
Prof. M. Gozzano
Prof. W. Haymeker
Prof. St. Környey
Prof. G. R. Lafora

Prof. W. H. Mc Menemey
Prof. W. Scholz
Prof. Y. Uchimura
Prof. W. J. C. Verhaart
Prof. A. Weil

President: Dr. Erna Christensen — Secretary General: Dr. J. E. Moller,
Telephone (01) 35 95 15 — Neuropathological Lab. — Frederik V. s. Vej 11 —
Copenhagen Ø.

ANNOUNCEMENT DRAUGHT

At the organization meeting of the VI. International Congress of Neuropathology May 19th — 20th in Copenhagen the dates of the congress were fixed to August 24th — 29th, 1969.

The following themes were chosen:

- I INFLUENCE OF ENVIRONMENT OF THE NERVOUS SYSTEM
 - a. CHEMICAL INFLUENCE
 - b. PHYSICAL INFLUENCE
- II BIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE CENTRAL NEUROGLIA
- III PATHOLOGY OF PERIPHERAL NERVES AND TERMINAL ORGANS
- IV PATHOGENESIS OF SLOW VIRUS DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM
- V FREE COMMUNICATIONS

As soon as the elected chairmen and co-chairmen will have given their accept, and the arrangements with the travel agencies will be fixed, a detailed circular letter will be sent to the regional and national secretaries of neuropathological societies in all countries.

J. E. Moller
Secretary general

Erna Christensen
President

IRMINA B. ZELMAN, JAGNA CZOCHAŃSKA-KRUK, KRYSZYNA BOROWICZ

NEUROPATHOLOGIA FENYLOKETONURII

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie

p.o. Kierownik: doc. dr med. M. Dąbska

Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr med. E. Osetowskiej

Z Kliniki Neurologii i Neuroinfekcji Dziecięcej Instytutu Matki i Dziecka
w Warszawie

Kierownik: doc. dr med. R. Michałowicz

Z Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

Kierownik: dr med. K. Borowicz

Weryfikacje morfologiczne przypadków z fenylketonurią w piśmiennictwie światowym nie są liczne. W zestawieniu z 1960 roku Crome i Paré uwzględnili opublikowane uprzednio 20 przypadków wzbogacając je o 4 własne obserwacje. Na przestrzeni ostatnich kilku lat ukazały się dalsze doniesienia: Crome 1962, Bechar i wsp. 1965, Malamud 1966 (8 przypadków). W polskim piśmiennictwie neuropatologicznym nie znaleźliśmy ani jednej publikacji z tego zakresu, dlatego też wydaje się celowe krótkie przypomnienie podstawowych faktów dotyczących tej choroby. Fenylketonuria należy do wrodzonych zaburzeń metabolizmu białka o charakterze enzymopatii i występuje na skutek wypadnięcia funkcji hydroksylazy (4-hydroksylazy fenylalaniny), produkowanej przez wątrobę i katalizującej swoiście reakcję utleniania fenylalaniny do tyrozyny. Blok enzymatyczny powoduje wzrost poziomu fenylalaniny w osoczu (przewyższający nieraz trzydziestokrotnie wartości fizjologiczne) oraz gromadzenie się produktów dezaminacji i dekarboksylacji tego aminokwasu jak kwas fenylpirogronowy, fenylomlekowy i fenylloctowy, wydalanych głównie z moczem.

Fenylketonuria opisana została po raz pierwszy przez Föllinga (1934), a wydzielona jako odrębny zespół kliniczny przez Jervisa (1937). Zespół objawów klinicznych (upośledzenie umysłowe, małowłowie, padaczka, hyperkinezy, stereotypie) jest dobrze znany. Występujące często zaburzenia barwikowe (dzieci są zwykle jasnowłose i niebieskookie) jak i zmiany na skórze o charakterze egzemy oraz charakterystyczny „mysi” zapach potu są prawdopodobnie następstwem kompetycyjnego zahamowania oksydazy dwuoksyfenylalaniny przez L-fenylalaninę.

Sprawa mechanizmu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego pozostaje nadal otwarta (Bełżecka 1966). Teoretycznie przyjmowano dwa mechanizmy odpowiedzialne za powstanie zmian (Abderhalden 1958): upośledzenie syntezy białek i toksyczne działanie związków fenolowych na układ nerwowy. Słuszność tej drugiej koncepcji znajduje pewne potwierdzenie w skuteczności stosowania diety ubogiej w fenyloalaninę, rozpoczętej w pierwszych miesiącach życia dziecka przed wykształceniem się zespołu chorobowego. Obraz kliniczny w fenyloketonurii, świadczący o ciężkim uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego, nie znajduje na ogół adekwatnego odpowiednika w obrazie mikroskopowym. Zmiany morfologiczne są zwykle niewielkie i mało charakterystyczne i jak podają Poser i van Bogaert (1959) w obrazie neuropatologicznym brak jest w zasadzie momentu tłumaczącego ciężki obraz kliniczny. Opisywano w przypadkach fenyloketonurii ubytki i uszkodzenia neuronalne w mózgu i mózdzku z współistniejącymi zazwyczaj drobnymi martwicami, demielinizacją, przeważnie okołonaczyniową i glejową. Jednak wobec występujących często napadów drgawkowych trudno jest niewątpliwie ustalić, jak zresztą podkreśla to szereg autorów, jakie uszkodzenia są wywołane przez zasadniczą chorobę, a jakie są następstwem powtarzającej się anoksji. Poser i van Bogaert podnoszą jeszcze dodatkowy moment, pogłębiający trudności interpretacyjne; pacjenci z fenyloketonurią umierają zwykle w późniejszym wieku, natomiast obserwacje kliniczne wskazują, że zaburzenie metaboliczne uszkadza ośrodkowy układ nerwowy w pierwszych 2 latach życia. Zatem droga rozwoju procesu patologicznego może być tylko spekulacyjna; tym więc cenniejsze i bardziej godne uwagi są obserwacje pochodzące z okresu wczesnego dzieciństwa. Nasz przypadek zasługuje jednak na szczególną uwagę nie tylko dlatego, że jest „najmłodszym” z przedstawionych w piśmiennictwie, ale także z powodu niespotykanego w dotychczasowych opisach, rozległego uszkodzenia formacji szarych.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek dotyczy dziewczynki B. J. (nr historii choroby 965/159/63), która w wieku 1 roku została przyjęta do Kliniki Neurologii i Neuroinfekcji Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, z powodu znacznego upośledzenia rozwoju psychoruchowego. B. J. była dzieckiem zdrowych i nie spokrewnionych rodziców. Ciąża i poród przebiegały bez uchwytnych zaburzeń. Około 3 miesiąca życia rodzice zauważyli, że dziecko nie rozwija się prawidłowo: nie unosi głowy, nie chwyta przedmiotów oraz nie wykazuje jakiegokolwiek kontaktu i zainteresowania

otoczeniem. W tym czasie pojawiły się u dziewczynki napady tonicznych prężeń ciała ze zwrotem gałek ocznych ku górze.

Przy przyjęciu badaniem przedmiotowym stwierdzono: Dziecko eutroficzne, jasnowłose i niebieskookie, z zaznaczonymi śladami krzywicy, nie wykazywało jakichkolwiek funkcji psychoruchowych, wykraczających poza okres najmłodszego dziecka, nie fikowało wzroku, nie unosiło głowy, nie chwyciło przedmiotów. Jakakolwiek próba nawiązania kontaktu emocjonalnego z dzieckiem nie dawała efektu. Czaszka spłaszczona w wymiarze przednio-tylnym, była znacznie zmniejszona w obwodzie (39 cm).

Z innych odchyłeń od normy stwierdzało się wyraźne pobudzenie psychoruchowe z okresowymi stanami wzmożonego napięcia mięśniowego, układanie się dziecka w pozycji odgięciowej (*opistotonus*), wygórowane polikloniczne odruchy okostnowo-ścięgnowe, przetrwałe odruchy ssania i szukania, obecne odruchy chwytne z kkg, brak odruchu Landaua. Podczas jedzenia dziecko kszusiło się, mimo braku widocznych zaburzeń w zakresie działania mięśni połykowych. Okresowo obserwowano napady tonicznych prężeń ciała ze zwrotem gałek ocznych ku górze.

Badania dodatkowe: Rutynowa próba z FeCl_3 wypadła dodatnio. Poziom fenylalaniny w surowicy 31,8—27,6 mg⁰/. EEG: spłaszczenie zapisu z napadowym występowaniem fal ostrych. Azot aminokwasów w moczu 84 mg/dobę.

Dalsze badania diagnostyczne, a także podjęcie próby leczenia przezwalało wystąpienie wieloogniskowego zapalenia płuc, wśród objawów którego dziecko zmarło.

Rozpoznanie kliniczne: Fenylketonuria. Wieloogniskowe zapalenie płuc.

Na sekcji ogólnej stwierdzono odoskrzelowe zapalenie płuc i zwyrodnienie tłuszczowe wątroby.

Makroskopowe badanie mózgu. Mózg w stosunku do wieku dziecka mały, zakręty drobne, rowki nieznacznie poszerzone. Naczynia opon mocno nastrzyknięte krwią. Na przekrojach czołowych istota biała w obrębie wszystkich płatów szarawa, o zwiększonej spoiistości. Kora miejscami oddziela się warstwowo od istoty białej. Spoidło wielkie bardzo cienkie, szerokości około 2 mm. Układ komorowy lekko poszerzony, najbardziej rogi tylne, w splocie których stwierdza się zmiany torbielowate. Pień mózgu i mózdzek makroskopowo nie zmienione.

Rozpoznanie makroskopowe: *Microcephalia. Hypoplasia corporis callosi. Alteratio substantiae albae hemisphaerii cerebri utriusque.*

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki przez całą półkulę

z okolicy prefrontalnej, trzech poziomów zwojów podstawy, okolicy potylicznej, poza tym opuszkę, mózdzek i rdzeń szyjny.

Materiał utrwalony w formolu przeprowadzono w sposób typowy do parafiny.

Metody barwienia: Hematoksylina-eozyna, fiolet krezyłowy, Heidenhain i Kanzler-Arendt. Dodatkowe skrawki mrożone barwiono metodą Bielschowsky'ego i sudanem III.

Wynik badania mikroskopowego. W preparatach barwionych metodą Heidenhaina uderza przede wszystkim uogólniona redukcja istoty białej przy stosunkowo dobrze rozwiniętej korze i zwojach podstawy (ryc. 1). Hypoplastyczne spoidło wielkie przedstawia się w postaci cieniutkiej beleczki. Torebka wewnętrzna jest także słabiej rozwinięta. Począwszy od okolicy przedczołowej aż do płata potylicznego (ryc. 3) widoczna jest rozlana demielinizacja, bardziej zaawansowana w *centrum semiovale*, ale obejmująca także częściowo lub całkowicie osie niektórych zwojów. Wyraźnie odcina się na tle rozlanego spłowienia mocno zabarwiona torebka wewnętrzna. Demielinizacja osiąga największe natężenie w spoidle wielkim, sklepieniu, w obrębie wyspy i w płacie skroniowym, w którym zarysowuje się tylko delikatnie struktura *tapetum*. Prawie całkowicie odbarwione są obie torebki zewnętrzne. W powiększeniach mikroskopowych widać, że zmiany te spowodowane są zblednięciem osłonek aż do całkowitego ich odbarwienia. W miejscach w których spotyka się pęczki włókien stwierdza się wyraźnie większe uszkodzenie brzeżnie położonych elementów, często z towarzyszącym rozrzedzeniem tkanki (ryc. 5). Dotyczy to głównie układu włókien strio-pallidarnych. W tych miejscach dostrzega się najczęściej obrzęk, drobnoziarnisty rozpad i fragmentację osłonek. Gdziekolwiek, zwłaszcza w okolicy przedczołowej i potylicznej, widoczne są okołonaczyniowe półka ciemniej barwiącej się mieliny. W mózdzku mielina jest wyraźnie lepiej utrzymana, chociaż i tutaj spotyka się spłowienia przechodzące nieostro w otoczenie. Uszkodzeniu mieliny towarzyszą dosyć liczne makrofagi sudanofilne, ale tylko wokół pojedynczych naczyń. Odczyn zapalny reprezentują skąpe, luźno rozsiane w przydanie naczyń limfocyty. Natomiast w metodzie Kanzler-Arendta stwierdza się w całej istocie białej obfitą glejozę astrocytarną (ryc. 2, 4), rzadko czysto włóknistą (np. spoidło wielkie), przeważnie z mniej lub bardziej obfitą komponentą komórek astrocytarnych.

Rozplem pilśni glejowej nie przekracza granicy kory, natomiast astrocyty włókniste spotyka się dosyć licznie w VI, a także w I warstwie. Również włóknista glejoza podoponowa przekracza znacznie granice fizjologicznej normy. Często spotyka się wyraźne nasilenie glejozy wokół naczyń. W mózdzku glejoza jest mniej obfita niż w istocie białej pół-

kul, ma charakter mieszany (komórkowo-włóknisty) i miejscami wyraźnie nasila się w obrębie płacików i podkorowo.

W barwieniach komórkowych stwierdza się w istocie białej, poza rozplemem astrogleju, obecność luźno rozsianych komórek nerwowych (ryc. 6), szczególnie obficie występujących w okolicy przedczołowej i potylicznej. W całej istocie białej obserwuje się rozrzedzenie tkanki o różnym natężeniu, aż do obrazu gąbczastej martwicy włącznie. W korze wszystkich płatów występują rozległe ubytki komórek nerwowych, zwłaszcza w V i III warstwie, bez towarzyszących jakichkolwiek odczynów reparacyjnych. Prowadzi to miejscami do powstania rozległych, warstwowo ułożonych martwic gąbczastych (ryc. 7), a czasami aż do odwarstwienia kory. Wokół naczyń korowych, zwłaszcza małego kalibru, widoczne są także rozrzedzenia struktury i elektywne martwice komórkowe. Rozległe ubytki neuronów występują również w oliwach dolnych (ryc. 8) i w jądrze zębatym, a także w ugrupowaniach jądrowych grzbietowej części opuszki. Zachowane komórki nerwowe, tak w obrębie struktur podkorowych (zwojów podstawy, opuszki, rdzenia, mózdku), jak i w obrębie kory wykazują bardzo znaczne uszkodzenia w postaci tigrolizy, rozpadu chromatyny jądrowej, homogenizacji lub zmian przypominających schorzenie przewlekłe. W mózdku występuje dodatkowo rozrzedzenie i zanik warstwy ziarnistej (ryc. 9), przy stosunkowo małych, segmentarnych ubytkach w warstwie komórek Purkiniego. Zarówno w korze, jak i w istocie białej przestrzenie okołonaczyniowe są bardzo szerokie, a same ściany naczyń mają rozluźnioną strukturę i pogrubiałą przydanke. Widoczny jest zastój, a w osiach zwojów dość liczne krwinkotoki *per diapedesim*.

OMÓWIENIE

Obserwowane w przedstawionym przypadku rozległe zmiany tak w istocie białej jak i w formacjach szarych nasuwają pytanie, czy można usprawiedliwić je wyłącznie istniejącym zaburzeniem metabolicznym. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że zmiany w układzie mielinowym w fenyloketonurii należą do względnie stałego obrazu, a jedynie ich natężenie waha się w dość szerokich granicach. Alvord i wsp. (1950) wysunęli sugestię zaburzenia mielinizacji, przypisując mu rolę czynnika odpowiedzialnego za objawy kliniczne. Koncepcję tę poparli Benda (1952) i Scholz (1957), a Poser i van Bogaert zakwalifikowali fenyloketonurię do grupy procesów leukodystroficznych. Sugestię tę znalazły później potwierdzenie w wynikach badań eksperymentalnych. Waisman i wsp. (1964), badając w mikroskopie świetlnym i elektronowym mózgi małp i szczurów z doświadczalnie wywołaną fenyloketono-

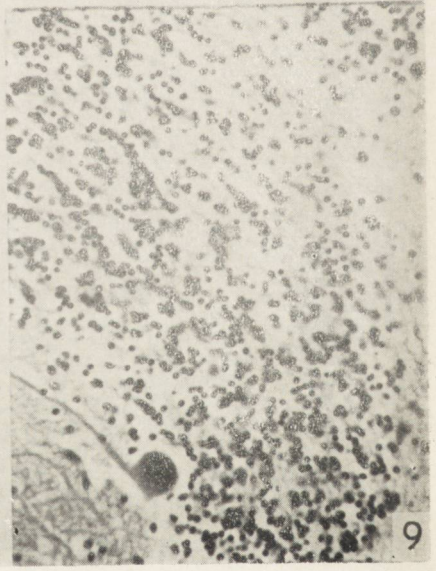
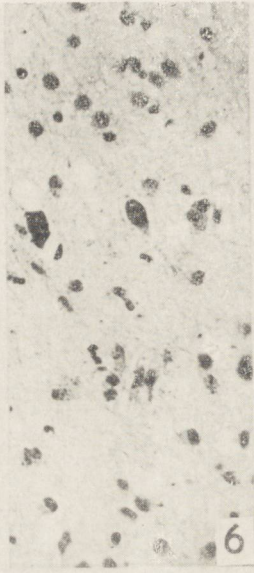
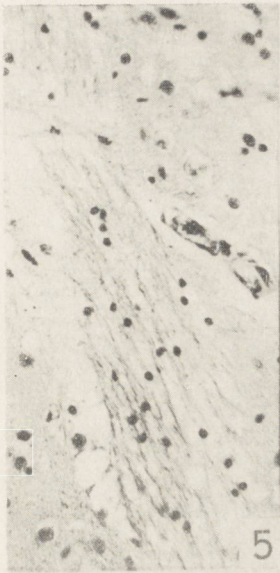
nurią, stwierdzili opóźnioną i niepełną mielinizację oraz zmiany w mitochondriach komórek glejowych, biorących udział w transporcie aminokwasów i innych substancji przez barierę krew — mózg. Obniżenie poziomu cerebrozydów i cholesterolu w istocie białej mózgu w przypadkach z fenyloketonurią (Crome i wsp. 1962) potwierdza również słuszność tej koncepcji.

Należy zastanowić się jednak, czy samo opóźnienie mielinizacji jest faktem całkowicie wyjaśniającym obraz morfologiczny w naszym przypadku. Zmiany w istocie białej *centrum semiovale* i układach długich dróg projekcyjnych wraz z obecnością włókien całkowicie pozbawionych osłonek lub też tylko słabo barwiących się hematoksyliną żelazistą, mogą być odniesione do tego procesu, zgodnie zresztą ze spostrzeżeniem, że im młodszy pacjent tym wyraźniejszy morfologiczny wykładnik uszkodzenia. Samo opóźnienie mielinizacji nie wyjaśnia jednak większego nasilenia zmian w obrębie struktur filogenetycznie starszych i wcześniej mielinizujących się (płat skroniowy, spoidło, sklepienie), nie tłumaczy również stosunkowo młodego i bardzo żywego odczynu glejowego oraz obecności przynacyniowych sudanofilnych makrofagów.

W piśmiennictwie opisywano przypadki fenyloketonurii z tak rozległą demielinizacją i towarzyszącym rozpadem sudanofilnym, że traktowano je jako koincydencję endogennego zaburzenia metabolicznego z chorobą Schildera (2 — 21-letnie przypadki Bandy, przypadek Jervisa 25-letni z 1954 roku, przypadek Crome 16-letni z 1962 roku). W tych przypadkach obserwowana od pewnego momentu wyraźna progresja procesu chorobowego sugerowała zadziałanie dodatkowego czynnika, który doprowadził do wykształcenia się ostatecznego obrazu. W szeregu przypadków ze stosunkowo niewielkimi zmianami w istocie białej w interpretacji obrazu morfologicznego uwzględniano również współistnienie zaburzenia mielinizacji z aktywnym rozpadem, tłumacząc jego obecność nawracającym obrzękiem. Za uszkodzeniem bariery krew — mózg w fenyloketonurii przemawia zarówno biochemicznie stwierdzona zwiększona zawartość wody w istocie białej (Crome i wsp. 1962) jak i obraz morfologiczny (demyelinizacja, spongioza, odczyn glejowe). Zmienny stopień zwiększonej przepuszczalności naczyń mógłby tłumaczyć różny stopień natężenia zmian mikroskopowych.

Nawet rozległe uszkodzenie bariery naczyniowo-mózgowej nie usprawiedliwia jednak zmian w formacjach szarych w naszym przypadku. U większości pacjentów z fenyloketonurią stwierdzano jedynie niewielkie uszkodzenia i ubytki komórkowe, z tym, że jak już wspomniano, wobec często powtarzających się napadów padaczkowych trudno było ustalić, które z nich były zależne od pierwotnego procesu chorobowego,





a które były następstwem powtarzającej się anoksji. Np. Coquet, Myle, Nyssen i van Bogaert (1944) obserwowali zmiany atroficzne i rozplywne neuronów, Scholz (1957) — zblednięcie jąderka, dyspersję chromatyny jądrowej i niepełną obwodową tigrolizę w połowie komórek piramidowych, większości komórek wzgórza, *striatum* i komórkach Purkinjego; Sander (1951) — *status cribrosus* w *corpus striatum*, ciele Luisa, jądrze czarnym i jądrze czerwonym. W innych obserwacjach zmiany były minimalne lub w ogóle o nich nie wspomiano.

W przedstawionym przypadku topografia i charakter uszkodzeń neuronalnych skłania do zastanowienia, czy nie należy potraktować ich jako odrębny, nie związany z fenyloketonurią zespół.

W chorobie Alpersa spotyka się podobny obraz morfologiczny (Greenfield 1965): Rozległe zmiany komórkowe i ubytki w korze, często ze stanem gąbczastym w obrębie III i V warstwy i towarzyszącym zwyrodnieniem neuronów jąder podstawy i pnia. W obserwacji Kramera (1953) występowały również heterotopie komórkowe w istocie białej. Liu i Sylvester (1960), de Jong i Bebin (1956), a także Loken i Horsthal (1961) opisali przypadki choroby Alpersa z towarzyszącą rozległą demielinizacją.

Wydaje się, że przyjęcie koincydencji tych dwóch schorzeń pozwoliłoby na wytłumaczenie procesu patologicznego w naszym przypadku, nie byłoby też sprzeczne z obrazem chorobowym. Jak wskazują bowiem nasze własne obserwacje, dzieci z fenyloketonurią — mimo znacznego niedorozwoju psychicznego — rozwijają się somatycznie na ogół dość dobrze, a zejścia śmiertelne nawet w przebiegu dołączających się infekcji nie są częste. Ostatecznie pewne rozpoznania można jednak stawiać tylko w oparciu o ustalony czynnik etiologiczny lub obecność patogromicznych dla określonego zespołu elementów morfologicznych.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Rozlane uszkodzenie mieliny. Prawie całkowicie odbarwione spoidło wielkie, sklepienie oraz płat skroniowy. Parafina. Heidenhain. Pow. 3 ×.

Fig. 1. Diffuse myelin damage. Almost entirely discolored corpus callosum, vault and temporal lobe. Paraffin. Heidenhain. Magn. × 3.

Ryc. 2. Glejoza włóknista w istocie białej półkuli i wzgórzu. Parafina. Barwienie metodą Kanzler-Arenda. Pow. 3 ×.

Fig. 2. Fibrous gliosis in the white substance of the hemisphere and thalamus. Paraffin. Stained by the method of Kanzler-Arend. Magn. × 3.

Ryc. 3. Płat potyliczny. Poza demielinizacją widoczne rozległe uszkodzenie kory oddzielającej się warstwowo. Parafina. Heidenhain. Pow. 3 ×.

Fig. 3. Occipital lobe. Beside demyelination, extensive damage of the cortex, its separation in layers, can be seen. Paraffin. Heidenhain. Magn. × 3.

Ryc. 4. Ten sam przekrój. Nasilenie glejozy włóknistej proporcjonalne do stopnia uszkodzenia mieliny. Parafina. Barwienie metodą Kanzler-Arenda. Pow. 3 ×.

Fig. 4. The same cross section. Intensification of fibrous gliosis proportional to the degree of myelin damage. Paraffin. Stained by the method of Kanzler-Arend. Magn. $\times 3$.

Ryc. 5. Rozepchnięcie włókien mielinowych z brzeżnym rozrzedzeniem tkanki. Paraffin, Heldenham. Magn. $\times 300$.

Fig. 5. Displacement of myelin fibers with marginal tissue rarefaction. Paraffin. Heidenhain. Magn. $\times 300$.

Ryc. 6. Heterotopie komórkowe w istocie białej płata czołowego. Parafina. Heidenhain. Pow. $300 \times$.

Fig. 6. Cell heterotopy in the white substance of the frontal lobe. Paraffin. Heidenhain. Magn. $\times 300$.

Ryc. 7. Ubytki komórkowe i stan gąbczasty w korze płata skroniowego. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. $150 \times$.

Fig. 7. Cell defects and spongiöse state in the temporal lobe cortex. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 150$.

Ryc. 8. Rozległe ubytki neuronów w oliwie. Widoczne puste jamki po zanikłych neuronach. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. $150 \times$.

Fig. 8. Extensive neuronal defects in the olive. Empty cavities after atrophy of neurons. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 150$.

Ryc. 9. Przerzedzenie warstwy ziarnistej i uszkodzenie komórek Purkiniego w mózdzku. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. $150 \times$.

Fig. 9. Rarefaction of the granular layer and damage of Purkinje cells in the cerebellum. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 150$.

И. Б. Зельман, Я. Чоханьска-Крук, К. Борович

СЛУЧАЙ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ С ОСОБО ОБШИРНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СЕРОГО МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА

Содержание

Представлена морфологическая картина случая фенилкетонурии у 13-месячной девочки. Первые симптомы заболевания в виде задержки психо-моторного развития появились на 3-ем месяце жизни. Ребенок умер от полиочагового воспаления легких с типичной для фенилкетонурии клинической картиной и с повышением уровня фенилаланина в сыворотке до 31,8 мг%.

Макроскопическое исследование обнаружило микроцефалию, гипоплазию большой комиссуры, диффузное повреждение белого вещества и незначительное расширение вентрикулярной системы. В микроскопической картине повреждение миелина оценивалось как последствие расстройства миелинизации вместе с активным распадом оболочек повидимому обусловленным токсическим повреждением барьера кровь-мозг. Миелиновые изменения сопровождалась разрежением структуры вплоть до картины спонгиоза, астрацитарным глиозом (клеточным и фиброзным) и наличием околососудистых суданофильных макрофагов. Дополнительным расстройством являлось наличие клеточных гетеротопий в белом веществе. Особого внимания требует в данном случае обширное повреждение серого вещества в виде послойных спенгиозных некрозов в коре, главным образом в III и V слое а также в виде деффектов и нейронных изменений в субкортикальных структурах, стволе и мозжечке. Принятие сосуществования фенилкетонурии и болезни Алперса могло-бы объяснять изменения в серых формациях, не наблюдаемых в такой интенсивности до сих пор морфологически верифицированных случаях фенилкетонурии.

I. B. Zelman, J. Czechańska-Kruk, K. Borowicz

A CASE OF PHENYLKETONURIA WITH VERY EXTENSIVE DAMAGE
OF THE GRAY SUBSTANCE OF THE BRAIN

Summary

The morphologic changes in a case of phenylketonuria in a 13-month-old girl are described. The earliest symptoms of the disease in the form of inhibited psychomotor development were observed when the child was 3 months old. The child died from bronchopneumonia with clinical symptoms typical of phenylketonuria and serum levels of phenylalanine raised to 31.8 mg^o%. Gross examination revealed microcephalus, hypoplasia of the corpus callosum, diffuse damage of the white substance and slight enlargement of the ventricular system. The microscopic appearance of myelin damage was interpreted as a consequence of disorders of myelination with active disintegration of the sheathes, probably as a result of toxic damage of the blood-brain barrier. The myelin lesions were accompanied by rarefaction of the structure and spongiose degeneration, astrocytic gliosis (cellular and fibrous), and presence of paravascular sudanophilic macrophages. Cell heterotopy in the white substance was also observed. Noteworthy in this case is the extensive damage of the gray substance in the form of stratified spongiose necrosis in the cortex, especially in the IIIrd and Vth layers, and defects and neuronal lesions in the subcortical structures, brain stem and cerebellum. Assumption of coincidence of phenylketonuria with Alpers' disease could explain the lesions in the gray formation, which have not been encountered in previously described cases of morphologically verified phenylketonuria in this intensity or extent.

PISMIENNICTWO

1. Abderhalden R.: *Klinische Enzymologie*. G. Thieme, Stuttgart 1958.
2. Alvord E. C., Stevenson L. D., Vogel F. S., Engle R. L.: Neuropathological findings in phenylpyruvic oligophrenia. *J. Neuropathology Exp. Neurology* 1950, 9, 298—310.
3. Bechar M., Bornstein B., Elian M., Sandbank U.: Phenylketonuria presenting an intermittent progressive course. *J. Neurology, Neurosurg. Psychiatry* 1965, 28, 165—170.
4. Bełżecka K.: Zaburzenia biochemiczne w fenyloketonurii. *Postępy Biochemii* 1966, 12, 363—371.
5. Benda C. E.: *Developmental disorders of mentation and cerebral palsies*. Grune a. Stratton, New York 1952.
6. Coquet M., Myle G., Nyssen R., van Bogaert L.: Première observation vérifiée de l'oligophrénie phénylpyruvique. *Monatschr. Psych. Neurol.* 1944, 109, 133—141.
7. Crome L., Paré C. M. B.: Phenylketonuria. A review and a report of the pathological findings in four cases. *J. Ment. Sci.* 1960, 106, 862—883.
8. Crome L.: The association of phenylketonuria with leucodystrophy. *J. Neurology, Neurosurg. Psych.* 1962, 25, 149—153.
9. Crome L., Thymms V., Woolf L. J.: A chemical investigation of the defects of myelination in phenylketonuria. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1962, 25, 143—148.

10. De Jong R. N., Bebin J.: Clinical Pathologic Conference. *Neurology* 1956, 6, 208—217.
11. Fölling A.: Über Ausscheidung von Phenylbrenzträubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezilität. *Ztschr. Physiolog. Chemie.* 1934, 227, 167—176.
12. Greenfield J. G.: *Neuropathology — Alpers' disease (Poliodystrophia cerebri progressiva)* E. Arnold, London 1963.
13. Jervis G. A.: Phenylpyruvic oligophrenia. *Arch. Neurol. Psych.* 1937, 38, 944.
14. Jervis G. A.: Phenylpyruvic oligophrenia (phenylketonuria) in genetics and the inheritance of integrated neurological and psychiatric patterns. *Red. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. Williams a. Wilkins. New York* 1954.
15. Kramer W.: *Poliodystrophia cerebri.* *Acta Neurol. Psychiatr. Scandinav.* 1953, 28, 413—427.
16. Liu M. C., Sylvester P. E.: *Familiale diffuse progressive encephalopathy.* *Arch. of Disease in Childhood* 1960, 35, 345—351.
17. Löken A. C., Horstdal O.: *Progressive degenerative encephalopathy of unusual type.* *J. Neuropathol. Exp. Neurology* 1961, 20, 427—439.
18. Malamud N.: *Neuropathology of phenylketonuria.* *J. Neuropathol. Exp. Neurology*, 1966, 25, 254—268.
19. Poser Ch. M., van Bogaert L.: *Neuropathologic observations in phenylketonuria.* *Brain* 1959, 82, 1—9.
20. Sander G.: *Zur pathologische Anatomie und Pathophysiologie des Gehirns bei der phenylpyruvischen Idiotie.* *Inaug. Dissert. Univ. of Zurich*, 1951.
21. Scholz W.: *Contribution a l'anatomie pathologique du systeme nerveux central dans l'oligophrénie phenylpyruvique.* *Encephale*, 1957, 46, 668—680.
22. Waisman H. A., Hable K., Wang H. L., Akert K.: *Some ultrastructural changes in the brain of phenylketonuric rats and monkeys.* *Developing Brain.* Elsevier, New York 1964.

Adres autorów: Zakład Neuropatologii PAN. Warszawa, ul. Pasteura 3.

SPIS TREŚCI

I. B. Zelman: Bariera krew — mózg dla NaJ-131 w warunkach prawidłowych i w patologii naczyniowej mózgu	387
A. Głuszcz, H. Szydłowska: The study of so-called dysplastic gliomas using polychromic stains	429
E. Osetowska: Leukodystrofia czy leukoencefalopatia	437
J. Dymecki: Badania nad czynnikami determinującymi umiejscowienie ognisk miażdżycowych w tętnicach mózgowych	449
I. B. Zelman, J. Czochońska-Kruk, K. Borowicz: Neuropatologia fenyloketonurii	509

СОДЕРЖАНИЕ

И. Б. Зельман: Барьер кровь-мозг для NaJ-131 в нормальных условиях и в сосудистой патологии мозга	387
A. Глущ, X. Шидловска: Исследования т. наз. диспластических глиом с применением полихромных окрашиваний	429
Э. Осетовска: Лейкодистрофия или лейкоэнцефалопатия	437
E. Дымецки: Исследования факторов определяющих локализацию атероматозных очагов в мозговых артериях	449
И. Б. Зельман, Я. Чоханьска-Крук, К. Борович: Случай фенилкетонурии с особо обширным повреждением серого мозгового вещества	509

CONTENTS

I. B. Zelman: The Blood-Brain Barrier for Na ¹³¹ I under Normal Conditions and in Vascular Pathology of the Brain	387
A. Głuszczyk, H. Szydłowska: The Study of So-Called Dysplastic Gliomas Using Polychromic Stains	429
E. Osetowska: Leukodystrophia or Leukoencephalopathy	437
J. Dymecki: Studies on Factors Determining the Localization of Atherosclerotic Lesions in the Cerebral Arteries	449
I. B. Zelman, J. Czochońska-Kruk, K. Borowicz: A Case of Phenylketonuria with Very Extensive Damage of the Gray Substance of the Brain	509

WARUNKI PRENUMERATY

Cena prenumeraty krajowej:

półrocznie	— 50.—
rocznie	— 100.—

Prenumeraty przyjmowane są do 10 dnia miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty.

Prenumeratę na kraj dla czytelników indywidualnych przyjmują urzędy pocztowe oraz listonosze.

Czytelnicy indywidualni mogą dokonywać wpłat również na konto PKO Nr 1-6-100020 — Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw „Ruch”, Warszawa, ul. Wronia 23.

Wszystkie instytucje państwowe i społeczne mogą zamawiać prenumeratę wyłącznie za pośrednictwem Oddziałów i Delegatur „Ruch”.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40% droższa od krajowej, przyjmuje Biuro Kolportażu Wydawnictw Zagranicznych „Ruch”, Warszawa, ul. Wronia 23, konto PKO Nr 1-6-100024 tel. 20-46-88.

Exemplarze zdezaktualizowane można nabyć w Punkcie Wysyłkowym Prasy Archiwalnej „Ruch” — Warszawa, ul. Nowomiejska 15/17, na miejscu lub na zamówienie za zaliczeniem pocztowym.

Zakł. Graf. „Tamka” Z. 2. Zam. 538. Pap. ilustr. III kl. 80 g. Bl. Ark. druk. 9,75
Nakład 390 + 40 egz. T-74.