

0912
STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATOLOGIA POLSKA

TOM VIII

1970

ZESZ. 2

WARSZAWA

<http://rcin.org.pl>

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom VIII

Kwiecień – Czerwiec 1970

Nr 2

KOMITET REDAKCYJNY

Maria Dąmbska (Warszawa), *Jerzy Dymecki* (Pruszków), *Andrzej Głuszczyński* (Łódź), *Janusz Groniowski* (Warszawa), *Adam Kunicki* (Kraków), *Mirosław Mossakowski* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Warszawa), *Stanisław Stefanko* (Kraków), *Mieczysław Wender* (Poznań), *Irmina Zelman* (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 Naczelny: *Mirosław Mossakowski*
Redaktor Działu Neuropatologii: *Ewa Osetowska*
Redaktor Działu Ultrastruktury OUN: *Janusz Groniowski*
Redaktor Działu Neuroonkologii: *Adam Kunicki*
Redaktor Działu Neurochemii: *Mieczysław Wender*
Sekretarz Redakcji: *Irmina Zelman*
Sekretarz techniczny: *Władysława Smolińska*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
Warszawa, ul. Dworkowa 3, tel. 45-56-76.

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

IGNACY WALD

ASPEKTY GENETYCZNE CHORÓB ZWYRODNIENIOWYCH UKŁADU NERWOWEGO *

Zakład Genetyki Instytutu Psychoneurologicznego, Pruszków
Kierownik Zakładu: doc. dr med. I. Wald

Znaczenie postępów genetyki w ostatnich dziesięcioleciach polega nie tylko na tym, że przyczynia się do znacznego wzbogacenia naszej wiedzy o strukturze, przekazywaniu i mechanizmach realizacji informacji genetycznej, lecz również na tym, że pozwoliło na stworzenie szerokich koncepcji teoretycznych syntetyzujących nasze poglądy na podstawowe procesy biologiczne, zachodzące w normie i patologii. Tym samym powstaje podstawa nie tylko do rejestracji, lecz również do zrozumienia prawidłowości zachodzących w organizmie człowieka i jego układzie nerwowym.

Jakież to koncepcje genetyczne leżą u podstaw współczesnej genetyki molekularnej? Jest to po pierwsze stwierdzenie, że podstawowym nośnikiem informacji genetycznej jest kwas dezoksyrybonukleinowy. Prace lat pięćdziesiątych pozwoliły na ustalenie struktury DNA chromosomu jądra komórkowego i stwierdzenie, że kwas dezoksyrybonukleinowy posiada budowę podwójnej spirali, szkieletem której są reszty cukrowo-fosforanowe, a wewnątrz tworzą zasady purynowe i pirymidynowe, przy czym odpowiadające sobie zasady poszczególnych nici DNA połączone są wiązaniami wodorowymi. Wykryto również zasadę komplementacji regulującą układ zasad azotowych przeciwległych w niciach DNA. Ustalono mechanizm replikacji kwasu dezoksyrybonukleinowego jako replikacji semi-konserwatywnej. W ten sposób wykryto podstawy przekazywania informacji genetycznej z pokolenia na pokolenie.

Po drugie udało się wykryć główne linie realizacji informacji genetycznej tzn. drogi od genu do cechy. Wykazano, że elementem przekazyującym informację z jądra komórkowego do cytoplazmy jest informacyjny kwas rybonukleinowy, mRNA, syntetyzowany na matrycy DNA na zasadzie komplementacji i przechodzący do cytoplazmy. Tam mRNA łączy

* Praca wygłoszona na I Sympozjum Neuropatologicznym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, Warszawa — marzec 1969 r.

się z rybosomami i porządek jego zasad zostaje odczytywany przez cząsteczki rozpuszczalnego s-RNA. Każda cząsteczka sRNA zaktywowana wbudowuje do łańcucha polipeptydowego jeden aminokwas, a w ten sposób powstaje jednoznaczna odpowiedzialność między informacją genetyczną, zawartą w porządku zasad DNA i pierwszorzędową strukturą syntetyzowanych substancji białkowych. Zasadą tej odpowiedniości jest kod genetyczny, w którym każda trójka zasad koduje jeden aminokwas. Ponieważ z czterech zasad ułożyć można 64 trójki, a aminokwasów strukturalnych jest 20, niektóre aminokwasy kodowane są przez więcej, niż jedną trójkę.

W świetle osiągnięć biologii molekularnej jaśniejsza stała się istota genu. Gen przestał być teoretyczną jednostką determinującą cechę, a stał się odcinkiem nici DNA niosącym informację genetyczną dla biosyntezy jednej określonej cząsteczki białkowej. To sformułowanie Beadlea i Tatum (1941) w miarę postępu naszej wiedzy o budowie białka, którego cząsteczka może się składać z kilku łańcuchów polipeptydowych, najczęściej brzmi obecnie jako „jeden cistron — jeden łańcuch polipeptydowy”. Badania nad istotą mutacji pozwoliły na wykazanie, że nieprawidłowość w jednej tylko zasadzie DNA, a co za tym idzie nieprawidłowe włączenie jednego aminokwasu do łańcucha białkowego prowadzić może do powstania białka o właściwościach patologicznych. W ten sposób powstała koncepcja chorób molekularnych, których prototypem stały się hemoglobinopatie. Jeżeli defekt genetyczny dotyczy nie białka strukturalnego lub funkcjonalnego, ale enzymu, dochodzić może do zaburzenia funkcji układu enzymatycznego, odbijającego się na różnych typach przemiany. W ten sposób powstaje wytłumaczenie uwarunkowania genetycznego chorób dotyczących wszystkich typów metabolizmu białka, tłuszczów i węglowodanów. Powstaje zatem ogólna koncepcja błędów metabolicznych pozwalająca na zrozumienie patogenezy rozmaitych typów zaburzeń: takie nieprawidłowości, jak brak produktu reakcji, gromadzenie się substratu, włączanie obocznych torów metabolicznych, lub też zaburzenie transportu enzymatycznego.

Są to nowe narzędzia pojęciowe wprowadzone do patologii człowieka przez genetykę molekularną.

Trzecim osiągnięciem genetyki współczesnej, osiągnięciem nie w pełni jeszcze docenionym, a w każdym bądź razie nie w pełni wykorzystanym, jest wykrycie zjawiska regulacji genetycznej. Koncepcja regulacji powiada, że oprócz genów strukturalnych determinujących budowę biosyntetyzowanych cząsteczek białkowych istnieją geny regulacyjne, których rola polega na włączaniu lub wyłączaniu poszczególnych części aparatu genetycznego w zależności od etapów rozwoju organizmu i wpływów środowiskowych.

Koncepcja ta poprzez wprowadzenie genów regulatorów i operatorów pozwala na zrozumienie, jak pojawienie się substratu drogą depresji inicjuje syntezę enzymów, a nagromadzenie się produktu reprimuje ten proces. Koncepcja Jacoba i Monoda stworzona została na podstawie badań nad bakteriami. U organizmów wyższych, w których RNA zintegrowany jest w chromosomie z białkami, szczególnie histonami, mechanizmy regulacyjne są prawdopodobnie odmienne. Niemniej jednak koncepcja regulacji ma zasadnicze znaczenie dla zrozumienia zjawisk różnicowania i rozwoju organizmu w ontogenezie. Po spopularyzowaniu się koncepcji Jacoba i Monoda w medycynie zapanowała istna moda na wyszukiwanie bloków metabolicznych o charakterze regulacyjnym. Przed paru laty proponowano około 70 kandydatów na członków „klubu” chorób regulacyjnych (Parker i Bearn 1963). Bliższa analiza tych chorób nie potwierdziła jednak ich regulacyjnego charakteru, choć można oczekiwać, że w przyszłości zostaną wyodrębnione procesy chorobowe, w których można będzie ustalić w sposób niewątpliwy charakter regulacyjny. Niewykluczone między innymi, że uda się ustalić te zależności w niektórych sprawach typu fakomatoz lub dyzembrioplazji.

Przedstawiony tu w największym skrócie zarys współczesnych poglądów na mechanizm przekazywania i realizacji informacji genetycznej pozwala na pewne implikacje dotyczące patologii. Jest rzeczą jasną, że wiele bloków metabolicznych odbija się na czynnościach układu nerwowego. Wymienić tu można takie bloki metaboliczne jak fenylketonuria, związana z brakiem hydroksylazy fenylalaninowej, choroba syropu klonowego zależna od braku dekarboksylazy rozgałęzionych aminokwasów — jako przykłady zaburzeń przemiany aminokwasowo-białkowej, galaktozemia zależna od niedoboru transferazy urydylo-galaktozo-fosforanowej — jako przykład zaburzenia przemiany cukrów, leukodystrofia metachromatyczna zależna od niedoboru sulfatazy arylowej — jako przykład zaburzeń przemiany tłuszczów; hyperuricemia z choreoatetozą i niedorozwojem umysłowym zależna od niedoboru fosforybozylotransferazy hipoksan-tynoguaninowej — jako przykład zaburzeń przemiany purynowej.

Doświadczenie badań bio- i histochemicznych w neuroregulacji i neuropatologii wskazuje, że z roku na rok rośnie liczba chorób zwyrodnieniowych, które awansują do pozycji zaburzeń metabolicznych — proces ten zaczął się przed 20 laty wykryciem zaburzeń metabolicznych w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym; po nim lista ta wzbogaciła się między innymi o chorobę Refsuma, leukodystrofię globoidalną Krabbeego, *angiokeratoma corporis diffusum* Fabry'ego itd. Lista ta z całą pewnością nie jest zamknięta i można przewidywać, że wiele z tzw. dziś jeszcze abiotrofii zaliczonych zostanie do chorób typu metabolicznego. Oczywiście zaburzenie genetyczne nie musi polegać tylko na nieprawidłowej substy-

tucji poszczególnego aminokwasu. Może ono wyrażać się niewłaściwym kojarzeniem podjednostek w cząsteczce białkowej, jak o tym świadczą niektóre badania nad izoenzymami (Zinkham i wsp., 1969). Mało zbadaną wreszcie dziedziną patologii molekularnej jest analiza uwarunkowanych genetycznie zaburzeń nie poszczególnych torów przemiany, lecz na przykład poszczególnych tworów subkomórkowych, powiedzmy nieprawidłowości budowy lizosomów, czy innych struktur subkomórkowych (Gordis 1966).

W niektórych przypadkach badania molekularne pozwalają na ocenę sekwencji działania genów w uwarunkowaniu poszczególnych cech. Tak więc uważa się obecnie (Watkins 1967), że grupy krwi układu ABO Lewis i Secretor zależą od działania tych układów genowych na wspólną substancję prekursorową. Substancja ta w obecności Le może być przekształcona na substancję Le^a, ta z kolei pod wpływem genu H w obecności genu Se na substancję H. Substancje te z kolei stanowią substrat dla działania produktów genów A i B. Udało się prześledzić, które cząsteczki węglowodanów odpowiadają za kolejne przekształcanie substancji grupowych. Czyni się obecnie próby skonstruowania podobnego systemu dla lipidów ośrodkowego układu nerwowego i wytłumaczenia w ten sposób patogenezy poszczególnych lipidoz mózgowych. Te wszystkie przykłady wskazują na konkretne zastosowania genetyki molekularnej do badania poszczególnych zespołów neuropatologicznych.

Wydaje się jednak, że najistotniejsze znaczenie we wnioskach wynikających z postępów genetyki współczesnej do neuropatologii chorób zwyrodnieniowych mają pewne koncepcje ogólne. Otóż od ukształtowania się neuropatologii jako autonomicznej dyscypliny wyraźnie wyczuwa się w niej tendencję, związaną zresztą z metodologicznymi możliwościami tej specjalności, do unitarystycznego traktowania zaburzeń zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. A zatem popularne były w literaturze neuropatologicznej opisy zespołów pośrednich między jedną chorobą a drugą. Koncepcja teoretyczna propagowana przez wielu neuropatologów sprowadzała się do przyjmowania *continuum* zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, *continuum*, w którym mogły występować poszczególne punkty czy grupy skupienia, ale grupy te połączone były gamą wszelkich możliwych przejść. Koncepcje te wyrastały historycznie ze starych poglądów o jednej heredodegeneracji, która u rozmaitych osobników przybierać może rozmaite formy. Otóż w świetle postępów współczesnej genetyki bardzo wyraźnie podkreślającej dyskretny, korpuskularny niejako charakter zmienności koncepcja *continuum* neuropatologicznego — jako bazy dla zrozumienia dziedzicznej patologii układu nerwowego — jest nie do przyjęcia. Innymi słowy może się zdarzyć, że człowiek choruje jednocześnie na dwie zwyrodnieniowe choroby układu ner-

wowego (choć jest to zjawisko oczywiście niezwykle rzadkie), może się zdarzyć, że człowiek zapada na chorobę, której cechy fenotypowe są bliskie dwóm innym chorobom układu nerwowego, nie można jednak przyjąć, by człowiek cierpiał na coś pośredniego. Tak więc postęp badań genetycznych wyraźnie przemawia za pluralistycznym podejściem do neurologii chorób dziedzicznych. Powstaje pytanie, skąd w takim razie bierze się ta długotrwała kontrowersja między koncepcją unitarystyczną a pluralistyczną w neurologii. Zależy ona prawdopodobnie od wielu przyczyn. Po pierwsze — od ograniczeń metodycznych badania morfologicznego — dotyczy to szczególnie metod klasycznej neuropatologii. Tak na przykład różne — genetycznie i biochemicznie choroby przemiany aminokwasów, takie jak fenyloketonuria i choroba syropu klonowego dawać mogą podobny obraz neuropatologiczny polegający na zaburzeniu mielinizacji, stanie gąbczastym w ośrodkowym układzie nerwowym. Podobnie obraz różnych mukopolisacharydoz, będących, jak wiemy obecnie, różnymi chorobami, zależnymi od różnych genów — mogących znajdować się w różnych chromosomach, pod mikroskopem może przedstawiać się bardzo podobnie. Zjawisko to zależy może od tego, że neuropatolog bada bardzo globalne rezultaty różnorodnych procesów patologicznych i w przypadku, gdzie dwa różne zaburzenia zakłócają ten sam proces np. proces oddychania tkankowego lub któryś ze szlaków przemiany tłuszczowej, ostateczny rezultat obserwowany przez neuropatologów przy dwu odmiennych genetycznie sprawach chorobowych będzie taki sam np. obraz anoksji tkankowej, lub spichrzania tłuszczów. Oczywiście w wielu przypadkach dokładniejsze badanie histochemiczne lub biochemiczne może rozszcześcić te pozornie jednorodne obrazy morfologiczne na odrębne zespoły patologiczne.

Drugą przyczyną tych trudności jest fakt, że zarówno lekarz klinicysta jak i morfolog mają na ogół do czynienia nie z pierwotnym produktem genu, ale końcowym rezultatem długiego łańcucha przemian, jawiących się oczom badacza jako objaw kliniczny lub obraz morfologiczny. Jest rzeczą nie ulegającą dziś wątpliwości, że ostateczny wynik tak długiego łańcucha przemian zależy nie tylko od patologicznego genu, lecz i od wpływów całej reszty genomu, a także od wpływów środowiskowych. Nie sposób więc zawsze ustalić indywidualność pierwotnego czynnika patologicznego. Innymi słowy, zakres zmienności fenotypowej bywa większy od zakresu zmienności genotypowej i tym się tłumaczy to *continuum* w koncepcjach niektórych neurologów i neuropatologów.

Trzeba zresztą przyznać, że nie zawsze rzeczywistość układu się w ten prosty przystosowany tu powyżej schemat — obok bowiem zależnych od jednego genu istnieć mogą cechy uwarunkowane wieloczynnikowo, powiedzmy działaniem wielu genów addytywnych. I chociaż mechanizm

ich działania jest znacznie trudniejszy do prześledzenia aniżeli genów „głównych”, nie ulega wątpliwości, że cechy te odgrywają ważną rolę w życiu organizmu. Oprócz wielu cech prawidłowych, uwarunkowane wieloczynnikowo są prawdopodobnie niektóre cechy patologiczne, przypuszcza się na przykład, że choroba Alzheimera może być zespołem patologicznym uwarunkowanym wieloczynnikowo (Sjögren i wsp., 1952). Być może tłumaczy to znaczne trudności w odgraniczeniu choroby Alzheimera od otępienia starczego.

Kolejnym źródłem trudności jest możliwość powstawania fenokopii, w których obraz fenotypowy zespołów wywołanych czynnikami egzogennymi przypomina zaburzenia uwarunkowane genetycznie. Następnym źródłem trudności jest niejednorodność genetyczna chorób, analiza genetyczna i biochemiczna, pozwala bowiem na wykrycie różnorodnego trybu dziedziczenia w chorobach traktowanych tradycyjnie jako jedna jednostka nozologiczna. Dotyczy to np. zaniku neuralnego, choroby Parkinsona, różnych postaci bezładu mózdkowego itd. Niektóre z tych zespołów jak obecnie wiadomo, możemy traktować jako zaburzenia zależne od genów allelicznych, to dotyczy np. cystynurii, inne są niealleliczne, bądź leżą w różnych chromosomach. Nie ulega bowiem wątpliwości, że istniejący obecnie katalog chorób człowieka jest drobnym skrótem rzeczywistego katalogu prowadzonego przez wielką bibliotekę natury. Dla przykładu podam, że Verschuer w swym podręczniku genetyki człowieka w roku 1959 wyszczególnił 34 miejsca genowe odpowiedzialne za uwarunkowane genetycznie choroby układu nerwowego. Mc Kusick w roku 1966 podaje 837 cech dominujących autosomalnych, 531 recesywnych autosomalnych i 119 sprzężonych z chromosomem X (oczywiście dotyczy cech nie tylko związanych z układem nerwowym). W klasycznych podręcznikach genetyki człowieka szacuje się liczby genów człowieka na 10—50 tysięcy. Tymczasem wg estymacji Vogela (1964) opartych na porównaniu ciężaru pary nukleotydów, oceny liczby aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym średniej cząsteczki białkowej i ciężaru DNA w jądrze komórkowym człowieka, w komórce diploidalnej człowieka znajduje się około 14 milionów genów. Jest to zatem różnica o dwa rzędy wielkości. Oczywiście nie wszystkie te geny posiadają charakter patologiczny, wiele z nich stanowi prawdopodobnie część układów poligenicznych, funkcja nie wszystkich dotyczy układu nerwowego człowieka, niemniej jednak przytoczone tu dane wskazują z jakim ogromem zmienności genetycznej mamy naprawdę do czynienia i jak niewielki wycinek patologii został dotąd zarejestrowany i usystematyzowany w naszych rejestrach.

Mówiłem dotąd o znaczeniu badań genetycznych dla neuropatologii. Oczywiście zależności tu są obustronne. W bardzo wielu bowiem typach

analizy genetycznej podstawą jej jest dokładne zbadanie fenotypu i wykorzystanie danych morfologicznych ma tu znaczenie pierwszorzędne. Przytaczałem przykłady jak współwykorzystanie analizy genetycznej, morfologicznej i chemicznej pozwala na rozkład jednorodnych dotąd jednostek chorobowych. Niekiedy jednak rezultatem tych badań może być łączenie różnych odrębnych dotąd jednostek chorobowych we wspólne zespoły. Przykładem takiego procesu w neuropatologii może być połączenie choroby Wilsona i stwardnienia rzekomego, czy też choroby Jakoba-Creutzfeldta i zespołu Nevina-Jonesa w jedną jednostkę chorobową (May i wsp. 1968). Sprawa etiologii zespołu Nevina-Jonesa pozostaje jednak wciąż otwarta.

Analiza genetyczna ma dla neurologii chorób dziedzicznych istotne znaczenie nie tylko z punktu widzenia genetyki molekularnej. Bardzo wiele interesujących aspektów wnosi tu genetyka kliniczna w postaci analizy rodowodów i genetyka populacyjna. Przykładem powiązań ostatniego typu może być zagadnienie choroby Tay-Sachsa. Wiadomo, że choroba Tay-Sachsa występuje częściej u Żydów aszkenazyjskich, aniżeli w innych populacjach. Szacuje się, że w populacji Żydów aszkenazyjskich choroba występuje z częstością 1 na 3000 do 1 na 6500, co odpowiada częstości genu 1,3 do 1,8%. U Żydów sefardyjskich częstość choroby wynosi 1 na 33 000, co odpowiada częstości genu 0,6%. W nie-żydowskiej populacji Nowego Jorku częstość choroby wahała się od 1 na 45 000 do 1 na 600 000, co odpowiada częstości genowej 0,13—0,15%. Jest oczywiste, że z tych różnic w częstościach genowych nie można wytłumaczyć różnicy w częstości mutacji, nie znamy bowiem tak wielkich różnic w tym procesie, zależnych od czynników etnicznych. Badania Myrianthopoulou i Volka (1966) wykazały, że ogromna większość rodziców chorych na chorobę Tay-Sachsa pochodzi z okolic Suwałk i Grodna. Można przypuszczać, że długoletnia izolacja tej grupy doprowadziła do nagromadzenia się w niej genów chorobowych w rezultacie procesu zwanego dryfem genetycznym. I to jednak nie wystarczyłoby dla wytłumaczenia tak wielkich różnic w częstościach genowych. Uzyskane ostatnio dane zdają się wskazywać na to, że oprócz dryfu genetycznego czynnikiem sprzyjającym nagromadzeniu się genów choroby Tay-Sachsa był fakt, że osobniki heterozygotyczne w stosunku do tej choroby były bardziej odporne na niektóre choroby zakaźne (być może dur), rozpowszechnione w tej populacji. Tak więc warunki życia tej grupy sprzyjały kształtowaniu się zrównoważonego polimorfizmu genetycznego, tzn. utrzymywaniu się w populacji genu, który wprawdzie eliminowany w postaci homozygotycznej, był faworyzowany przez selekcję dzięki lepszemu przystosowaniu osobników heterozygotycznych. Podobne zjawisko znane jest w związku z współzależnością występowania niektórych hemoglobinopatii i malarii tropikalnej.

Staralem się poruszyć niektóre zagadnienia genetyki współczesnej, mające doniosłe znaczenie dla naszego pojmowania chorób dziedzicznych układu nerwowego. Jest to oczywiście tylko drobny wycinek zagadnienia, nie wspomniano tu o wielu istotnych dla badacza i lekarza sprawach, jak problem heterozygot, badanie mutacji, czy zagadnienia profilaktyki i terapii. Mam wszakże nadzieję, że naszkicowane tu sprawy uwidoczniły ogromne perspektywy postępu badawczego w tej przez wiele dziesięcioleci dość beznadziejnej dziedzinie, postępu opartego o współpracę klinicysty, morfologa, biochemika i genetyka.

И. Вальд

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Резюме

Значение генетических исследований для медицины состоит не только в углублении подробных сведений, но также в предоставлении общих теоретических концепций, дающих возможность формулирования синтетических конструкций. В области дегенеративных болезней генетика способствовала разрешению давнего спора между унитаристами и плюралистами в невропатологии.

Генетические исследования позволила выделить «модельные» заболевания опираясь на концепции энзимопатий обусловленных генетически, а также на их интерпретацию на основании правила: «один цитрон — одна полипептидная цель». Значение этой концепции трудно переоценить, открытой, однако, остается проблема предела ее применимости к анализу заболеваний нервной системы.

В работе рассматривается проблематика гено- и фенкопии в заболеваниях нервной системы.

Последняя часть работы посвящена некоторым вопросам из популяционной генетики на примере дегенеративных болезней нервной системы, в особенности же проблеме влияния инбредности на их выступание, а также влияния селекции на гетерозиготы по отношению к рецессивным болезням.

I. Wald

GENETIC ASPECTS OF DEGENERATIVE AFFECTIONS OF THE NERVOUS SYSTEM

Summary

The importance of genetic studies in medicine lies not only in the accumulation of more details in knowledge, but it also supplies general theoretical concepts which allow to formulate synthetic views. In the field of degenerative conditions genetics has contributed to the solution of a long standing controversy between the unitarists and pluralists in neuropathology.

Genetic research made possible the recognition of „model” diseases based on the concept of genetically conditioned enzymopathies, and their interpretation according to the principle „one cistron — one polypeptide chain”. The significance of this concept can hardly be evaluated, however, the problem of the scope of its applicability in the analysis of diseases of the nervous system remains open.

The paper discusses problems of geno- and phenocopies in nervous system diseases.

The end part of the study is devoted to certain problems of population genetics on the example of degenerative affections of the central nervous system, with particular reference to the influence of inbreeding on their occurrence, and of the influence of selection on heterozygotes as regards recessive diseases.

PIŚMIENNICTWO

1. Beadle G. W., Tatum E. L.: Genetic control of biochemical reactions in Neurospora. Proc. Nat. Acad. Sci., USA 1941, 27, 499—506.
2. Gordis L.: Lysosomes and disease. J. Pediat., 1966, 68, 638—649.
3. May W. W., Itabashi J. H., De Jong R. N.: Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch. Neurol., 1968, 19, 137—149.
4. Mc Kusick V. A.: Mendelian Inheritance in Man. Baltimore, John Hopkins Press 1966.
5. Myrianthopoulos N. C., Volk B. W.: Tay-Sachs Disease. Abstr. III. Int. Congress Human Genet. 1966, 117.
6. Parker W. C., Bearn A. G.: Application of genetic regulatory mechanisms to human genetics. Am. J. Med., 1963, 34, 680—692.
7. Sjögren T., Sjögren M., Lindgren A. G. H.: Morbus Alzheimer and Morbus Pick. Acta Psychiat. Scand. Suppl., 113, 1951.
8. Verschuer O.: Genetik des Menschen. München, Urban und Schwarzenberg 1959.
9. Vogel F.: Eine verläufige Abschätzung der Anzahl menschlicher Gene. Zschr. menschl. Vererb. Konstitutionslehre, 1964, 17, 291—293.
10. Watkins W.: The possible enzymic basis of the biosynthesis of blood group substances. Proc. III. Int. Congress Hum. Genet. (Chicago 1966), Baltimore 1967, 171—188.
11. Zinkham W. H., Blanco A., Kupshyk L.: Isozymes: biological and clinical significance. Pediatrics, 1966, 37, 1—7.

Adres autora: Instytut Psychoneurologiczny, Zakład Genetyki, Pruszków, ul. Partyzantów 2/1.

MIECZYŚLAW WENDER

WSPÓŁCZESNY STAN BADAŃ BIOCHEMICZNYCH
NAD ZWYRODNIENIOWYMI CHOROBYMI
UKŁADU NERWOWEGO *

Katedra i Klinika Neurologii AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr med. *M. Wender*

Zagadnienie chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, stanowiące od lat przedmiot zainteresowania wielu nauk neurologicznych, należy do najtrudniejszych problemów badawczych w tej dziedzinie. Już samo wyodrębnienie grupy chorób zwyrodnieniowych od innych jednostek neurologicznych, jak i zaliczanie poszczególnych chorób do tej grupy w oparciu o jednoznaczne kryteria definicyjne, napotyka poważne trudności, częściowo nie dające się rozstrzygnąć na obecnym etapie badań. Dodatkową trudność sprawia fakt dużego zróżnicowania poszczególnych przypadków, ich względna rzadkość, jak i niemożność wytworzenia odpowiednich modeli doświadczalnych. Stąd też omawiając współczesny stan badań biochemicznych nad zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego nie można oprzeć się wrażeniu, że postęp w poznaniu na poziomie molekularnym podstaw procesów zwyrodnieniowych tkanki nerwowej jest wolniejszy, niż w wielu innych dziedzinach medycyny.

Badania biochemiczne idą w dwóch podstawowych kierunkach, jako droga zmierzająca do poznania czynników patoplastycznych, determinujących określone strukturalnie zespoły chorobowe oraz jako kierunek zmierzający do wyjaśnienia patogenezy tych chorób, chociaż w odniesieniu do większości, jeżeli nie do wszystkich, procesów zwyrodnieniowych w układzie nerwowym stwierdzone odchylenia metaboliczne wydają się być jedynie wtórnym następstwem nieprawidłowej informacji genetycznej.

Badania pierwszego kierunku, prowadzone metodami chemoarchitektury histochemicznej i biochemicznej, zdają się wносить wiele do wyjaśnienia zasadniczych pojęć, tłumaczących wybiórczość uszkodzenia określo-

* Praca wygłoszona na I Sympozjum Neuropatologicznym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, Warszawa — marzec 1969.

nych układów anatomicznych w procesach zwyrodnieniowych, takich jak pojęcia patoklizy i abiotrofii. Omówienie jednak szersze chemoarchitektoniki mózgu, nawet w nawiązaniu tylko do problemów neuropatologii chorób zwyrodnieniowych, przekracza ramy tematu, dlatego też ograniczę się tu tylko do kilku wybranych zagadnień.

Jądra podstawy, okolica mózgowia o dużej predylekcji do występowania zmian zwyrodnieniowych, odznaczają się wielu istotnymi odrębnościami metabolicznymi, w porównaniu z pozostałymi częściami ośrodkowego układu nerwowego. Zasadnicze dane topochemiczne, istotne dla zrozumienia regionalnej patologii układu pozapiramidowego, jak duża zawartość pigmentu w wielu komórkach nerwowych i gleju tej okolicy, zwłaszcza w gałce bladej, a także niezwykle wysoka w tej okolicy mózgowia zawartość metali — żelaza i miedzi, odgrywających dużą rolę w oddychaniu tkankowym, znane są od lat. Ostatnio zebrano jeszcze dodatkowo wiele interesujących danych na temat swoistych cech przemiany, szczególnie katecholamin, tej okolicy mózgowia. Jak stwierdzono w jądrze ogoniastym i w skorupie bardzo wysoki jest poziom dopaminy — 3, 4, dwuhydroksyfenyloetyloaminy (Sano i wsp. 1959). Wydaje się przy tym, że znaczenia czynnościowego dopaminy w tej okolicy mózgowia nie można traktować jedynie jako prekursora norepinefryny, ponieważ stężenie tej ostatniej jest w jądrach podstawy stosunkowo niewielkie. Jest interesujące, z punktu widzenia patobiochemii chorób jąder podstawy, że pomiędzy przemianą miedzi i amin aromatycznych istnieje związek czynnościowy (Walaas E., Walaas O. 1963). Badania chemoarchitektoniczne wykazały również szczególne cechy aktywności wielu enzymów w jądrach podkorowych mózgu (de Giacomo 1962, Wender, Kozik 1969 i inni). W wynikach tych na szczególne podkreślenie zasługuje duża aktywność TPP-azy, ATP-azy i acetylocholinesterazy w neuropilu prążkowiego i gałki bladej, wyraźnie większa od okolic sąsiednich, co nie ma odpowiednika w uchwytnych różnicach stwierdzalnych morfologicznie.

Inny przykład struktury mózgowia o dużej selektywności zmian morfologicznych w reakcjach zwyrodnieniowych, przedstawia okolica amonalna. Charakteryzuje się ona bardzo złożonym układem chemoarchitektonicznym, tłumaczącym przynajmniej częściowo odmienność reakcji poszczególnych pól w procesach patologicznych. Dotyczy to tak rozmieszczenia składników nieorganicznych, z których najlepiej poznana jest chemoarchitektonika cynku (Timm, 1958; Fleischhauer, 1959), jak i aktywności wielu układów enzymatycznych. To ostatnie zagadnienie zostało przedstawione w oparciu zarówno o jakościowe badania histoenzymatyczne (Hassler 1964; Friede 1966; Wender, Kozik 1968 i inni), jak i o metody histochemii ilościowej (Lowry i wsp. 1954). Najbardziej interesujące są tu spostrzeżenia różnic w aktywności dehydrogenazy mle-

czanowej, NAD-diaforazy, fosfatazy kwaśnej, acetylocholinesterazy i ATP-azy w neurocytach rogu Ammona pomiędzy poszczególnymi polami h_1 , h_2 i h_3 (ryc. 1 i 2), o odmiennej reaktywności w wielu procesach patologicznych, w tym również w chorobach zwyrodnieniowych.

Stwierdzone w licznych badaniach cytochemicznych i biochemicznych, różnicowanie poszczególnych okolic mózgowia w czasie rozwoju, stanowi również ważny czynnik patoplastyczny, decydujący o rozmieszczeniu zmian zwyrodnieniowych w rozwijającym się układzie nerwowym. Pozwala to lepiej zrozumieć, tłumaczone dotychczas jedynie opisowym terminem abiotrofii, występowanie zmian zwyrodnieniowych na pewnym etapie, uprzednio normalnego rozwoju i różnicowania osi nerwowej.

Jest twierdzeniem aksjomatycznym, chociaż dotychczas częściowo nieudowodnionym, że wszystkie procesy zwyrodnieniowe zanim znajdą swój wyraz w zmianach ultrastrukturalnych, a następnie komórkowych, przechodzą przez stadium zaburzeń wyłącznie funkcjonalnych, na poziomie molekularnym. Stąd też drugi kierunek badań biochemicznych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, odmienny od prób poznania czynników patoplastycznych wyznaczających, znamienne dla nich selektywne dotknięcie określonych struktur anatomicznych, przedstawiają prace zmierzające do rozstrzygnięcia jakie zaburzenia metaboliczne, leżą u podstaw poszczególnych zespołów, czy jednostek zaliczonych do grupy chorób zwyrodnieniowych.

Z poszczególnych przemian ustrojowych, badanie metabolizmu kwasów nukleinowych w neurologicznych chorobach zwyrodnieniowych, niezależnie od jego podstawowego znaczenia, należy do najmniej poznanych zagadnień w tej dziedzinie patobiochemii. Jest to tym bardziej dziwne, że już pierwsze badania przyniosły tu wiele ważnych spostrzeżeń.

Pakkenberg (1963), jako pierwszy doniósł o spadku zawartości kwasu rybonukleinowego w neurocytach gałki bladej w przypadkach choroby Parkinsona. Bardziej doniosłe znaczenie zdają się mieć jednak badania Gomizato i Hydéna (1963), którzy stwierdzili ilościowe i jakościowe zmiany kwasów nukleinowych w neuronach i w gleju jąder podstawy w zespole Parkinsona. Spostrzeżone odchylenia jakościowe polegały na istotnych przesunięciach składu zasad kwasu rybonukleinowego komórek glejowych gałki bladej, widoczne również, chociaż w mniejszym stopniu, w neurocytach. Zmiany ilościowe: wzrost zawartości kwasu rybonukleinowego w obu tych składnikach komórkowych jąder podstawy, były natomiast wyraźnie większe w komórkach nerwowych. Zdaniem tych autorów, wyniki te mogą prowadzić do przypuszczenia istnienia pierwotnego błędu biochemicznego w gleju w chorobie Parkinsona, który wtórnie upośledza syntezę kwasu rybonukleinowego w neurocytach.

Podobnie jak w odniesieniu do przemiany kwasów nukleinowych, tylko bardzo fragmentarycznie zostały przebadane odchylenia w metabolizmie białkowym w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego, poza postulowanymi w wielu chorobach na podstawie stwierdzenia bloków enzymatycznych, niedoborami odpowiednich białek o aktywności enzymatycznej. Jedynie jednak w niektórych chorobach, jak w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, w niektórych postaciach leukodystrofii i we wrodzonych zaburzeniach przemiany aminokwasów, udało się to potwierdzić bezpośrednimi oznaczeniami biochemicznymi.

W zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, w przeważającej liczbie przypadków, występuje znaczny niedobór ceruloplazminy w surowicy krwi. Pomimo tego, ze względu na spostrzeżenia niewątpliwych przypadków tej choroby z normalną zawartością ceruloplazminy w surowicy, nie można uważać za całkowicie pewne, że pierwotnym błędem metabolicznym w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym jest zaburzenie ilościowe, czy jakościowe syntezy ceruloplazminy. Stąd też zasługuje na uwagę dawne przypuszczenie Uzmana i wsp. (1956), iż w chorobie Wilsona istnieją bardziej ogólne zaburzenia przemiany białkowej, a nie jedynie nieprawidłowa synteza pojedynczego białka osocza. Hipoteza ta znalazła dodatkowe poparcie w postaci wyników badań O'Reilly i wsp. (1968), którzy stwierdzili występowanie w chorobie Wilsona lekkiego niedoboru transferazy, przy czym można to było spostrzec również u bezobjawowych heterozygot.

Zagadnienie niedoboru innych białek o aktywności enzymatycznej jest omówione w dalszych częściach doniesienia w łączności z wywołanymi przez nie zaburzeniami metabolicznymi. W tym miejscu chciałbym natomiast jeszcze wspomnieć o zupełnie odosobnionych badaniach Borriego i wsp. (1967) na temat zmian składu aminokwasowego białek mózgu w chorobie Huntingtona, które wykazały wzrost zawartości kwasu glutaminowego białek, zarówno w skorupie jak i w jądrze ogoniastym. Powyższe odchylenia ilościowe trudno rozpatrywać jako wynik pierwotnych zaburzeń syntezy białek mózgu, chodzi tu raczej o następstwo zwyrodnienia neurocytów i rozrostu gleju, o odmiennym składzie białkowym, niż prawidłowa tkanka nerwowa.

Doniosłą rolę w patogenezie wielu neurologicznych chorób zwyrodnieniowych odgrywają zaburzenia metabolizmu aminokwasów i amin. W obrazie klinicznym, wywołanych przez nie chorób dominuje opóźnienie rozwoju umysłowego, a morfologicznie stwierdza się różnorodne, najczęściej mało swoiste zmiany zwyrodnieniowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Pod względem biochemicznym istota tych chorób polega na uwarunkowanym genetycznie niedoborze enzymów czynnych w przemianie poszczególnych aminokwasów. Prowadzi to do spichrzania, aż do

ilości toksycznych normalnych substratów, czy pośrednich metabolitów tych przemian, względnie produktów ich rozpadu. W niektórych przypadkach część objawów można również odnieść do niedoboru produktów zablokowanych reakcji.

Zwięźle przedstawienie tych zagadnień zawarte jest w ogłoszonych ostatnio pracach Wolffa (1968) i Woolfa (1968). Zestawienie chorób wywołanych przez ogólne zaburzenia przemiany aminokwasów znajduje się w tabeli 1.

Tabela 1. Wrodzone zaburzenia przemiany aminokwasów

Table 1. Inborn errors of amino-acid metabolism

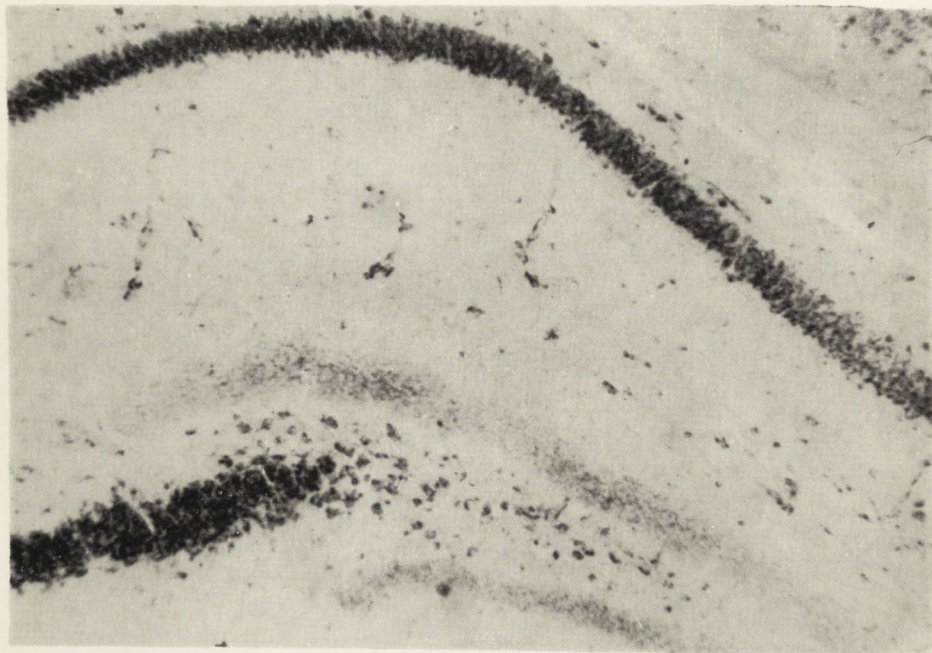
Aminokwas Amino-acid	Choroba Disease
Arginina	Aciduria argininobursztynianowa
Arginine	Arginosuccinic aciduria
Cytrulina	Cytrulinemia
Citrullina	Citrullinaemia
Cystation	Cystationinuria
Cystathionine	Cystathioninuria
Fenylalanina	Fenylketonuria
Phenylalanine	Phenylketonuria
Glycina	Hiperglycinemia
Glycine	Hyperglycineamia
Histydyna	Histydynemia
Histidine	Histidinaemia
Homocysteina	Homocystynuria
Homocysteine	Homocystinuria
Hydroksyprolina	Hydroksyprolinemia
Hydroxyproline	Hydroxyprolinaemia
Lizyna	Hiperlyzinemia
Lysine	Hyperlysinaemia
Metionina	Zaburzenie wchłaniania metioniny
Methionine	Methionine malabsorption
Ornityna	Hiperamonemia
Ornithine	Hyperammonaemia
Prolina	Hiperprolinemia
Proline	Hyperprolinaemia
Tryptofan	Wrodzona tryptofanuria
Tryptophane	Inborn tryptophanuria
Walina	Hiperwalinemia
Valine	Hypervalinaemia
Walina	Choroba syropu klonowego Maple syrup disease
Valine	
Isoleucyna	
Isoleucine	
Leucyna	
Leucine	

Bardzo interesujące z punktu widzenia neuropatologii są badania przemiany amin biologicznych, które rzuciły nowe światło na zagadnienie patogenetyki niektórych chorób zwyrodnieniowych jąder podstawy, szczególnie choroby Parkinsona.

Podstawowym odchyleniem biochemicznym u pacjentów z tą chorobą jest obniżenie poziomu w jądrach podstawy (jądro ogoniaste, gałka biała, istota czarna), i wydalania z moczem, dopaminy (3:4, dwuhydroksyfenyloetyloaminy). Wydalanie norepinefryny, epinefryny i kwasu homowanilinowego (kwas 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowy — HVA) jest w granicach normy (Barbeau 1961; Greer i Williams 1963). U chorych tych stwierdza się ponadto obniżenie wydalania z moczem metabolitu serotoniny: kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), (Barbeau i wsp. 1963).

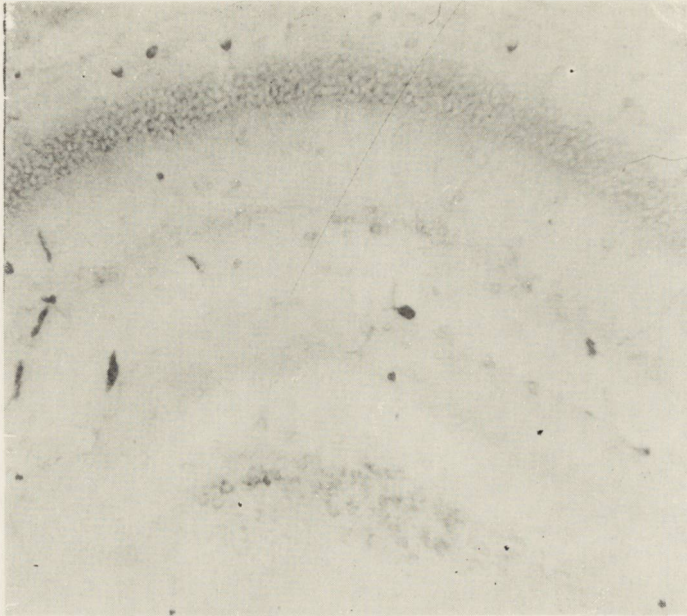
Poglądy na temat wpływu zabiegów chirurgicznych w obrębie jąder podstawy na przemianę katecholamin mózgu nie są w pełni jednolite. Podczas gdy w badaniach Barbeau (1960) stwierdzono, że palidectomy uwalnia znaczne ilości aktywnych presyjnie substancji z grupy katecholamin, nie znalazło to potwierdzenia w badaniach Nasholda i Kirshnera (1963). Ci ostatni autorzy stwierdzili po leczeniu chirurgicznym zespołu Parkinsona drogą palidotalamotomii prawidłową przemianę katecholamin.

Westlake i Tew (1966), którzy stwierdzili tendencję do wyższego wydalania pooperacyjnego dopaminy i kwasu 5-hydroksyindolooctowego wysuwają przypuszczenie, iż jest nieprawdopodobne, ażeby spostrzeżony wpływ na wydalanie z moczem amin biologicznych mógł być skutkiem jedynie zaburzeń w mózgowym wytwarzaniu tych substancji, wywołanych bezpośrednio przez zabieg operacyjny. Zdaniem tych autorów, ponieważ tylko mała część ogólnoustrojowej przemiany katecholamin zachodzi w ośrodkowym układzie nerwowym, koagulacja jąder podstawy jedynie pobudza uwalnianie już zebranych amin, względnie powoduje wzrost ich wytwarzania w innych narządach w wyniku zaburzenia kontroli neuronalnej. Tego rodzaju hipotezy mogą jednak tłumaczyć tylko zmiany w wydalaniu z moczem katecholamin w chorobie Parkinsona, nie wyjaśniają natomiast stwierdzonych odchyżeń w ich zawartości w jądrach podstawy. Jako przyczynę tego ostatniego niedoboru przyjmuje się zwiększenie rozpadu katecholamin, względnie zaburzenie ich syntezy. Stwierdzona w badaniach Bernheimera i wsp. (1961) prawidłowa aktywność monoaminoksydazy w jądrach podstawy w przypadkach choroby Parkinsona czyni zwiększenie rozpadu mało prawdopodobnym. Również spostrzeżenie nieprawidłowo niskich wartości kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym w przypadkach choroby Parkinsona świadczy przeciwko zwiększeniu rozpadu. Dlatego też wydaje się, że niedobór dopaminy w jądrach podstawy w chorobie Parkinsona wynika raczej z niedostatecznej jej syntezy. Na korzyść tego przypuszczenia



Ryc. 1. Róg Ammona. Przekrój czołowy, 20 dzień życia myszy. Charakterystyczne regionalne różnice w rozmieszczeniu aktywności TPP-azy w neurocytach. TPP-aza według metody Novikoffa i Goldfischer. Pow. 25 X.

Fig. 1. Ammon's horn. Frontal section, mouse — 20 days old. Characteristic differences in the distribution of TPP-ase according the method of Novikoff and Goldfischer. Magn. X 25.



Ryc. 2. Róg Ammona. 10 dzień życia myszy. Słaba aktywność AChE w neurocytach blaszki końcowej oraz silna aktywność w pojedynczych neurocytach warstwy drobinowej. AChE wg metody Koelle. Pow. 25 \times .

Fig. 2. Ammon's horn. Mouse — 10 days old. The weak AChE activity in the neurocytes of the end plate. A few neurocytes in the molecular layer, demonstrating a strong activity. AChE according the method of Koelle. Magn. \times 20.

przemawiają również badania przeprowadzone z użyciem związków wpływających na syntezę tyrozyny (Birkmayer, Mentasti 1967). Zdają się one wskazywać, że zaburzenie syntezy katecholamin można odnieść do niewydolności tyrozynazy, enzymu znajdującego się w dużych ilościach w komórkach zawierających melanine, w tym również w istocie czarnej, uszkodzenie której stanowi istotny składnik obrazu morfologicznego zespołu Parkinsona.

Rozpatrując krytycznie te badania należy podkreślić dużą zbieżność, jeżeli nie identyczność wyników w zespołach Parkinsona różnej etiologii, w tym w zespole pośpiączkowym i w zwyrodnieniowej chorobie Parkinsona. Stawia to pod znakiem zapytania wartość tych prac z punktu widzenia rozważań nad etiopatogenezą choroby Parkinsona, chociaż oczywiście nie zmniejsza ich znaczenia z punktu widzenia badań aspektów patofizjologicznych i farmakologicznych chorób o symptomatologii klinicznej zespołu Parkinsona.

Uchwytnych zaburzeń przemiany katecholamin nie udało się natomiast stwierdzić w płasawicy przewlekłej Huntingtona (Williams i wsp. 1961). W innej chorobie przebiegającej z bogatą, chociaż nie wyłączną, symptomatologią pozapiramidową — w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, opisano również zaburzenia wydalania z moczem katecholamin (Sourkes i wsp. 1963). Trudno jednak zjawisku temu przypisać poważniejsze znaczenie patogenetyczne.

W chorobie Wilsona istnieje również bardzo znaczna i uogólniona aminoaciduria. Nie jest to jedyny objaw zaburzeń przemiany aminokwasów w tej chorobie. Jak stwierdzono bowiem we własnych badaniach, wykonanych wspólnie z Ruskowskim (1960) zwiększenie zawartości aminokwasów stwierdza się również w innych, oprócz moczu, płynach ustrojowych, co szczególnie wyraźnie występuje w ślinie chorych ze zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowym.

Inną chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego, w której odchylenia przemiany aminokwasów zdają się odgrywać pewną, chociaż niewyjaśnioną jeszcze bliżej rolę, jest stwardnienie boczne zanikowe. Już w roku 1962 Cumings stwierdził w 6 na 8 badanych przypadkach tej choroby aminoacidurię. Bardziej interesujące wydają się wyniki badań Posera i wsp. (1964), którzy stwierdzili zaburzenia przemiany argininy w stwardnieniu bocznym zanikowym. Zagadnienia te zostały bliżej rozwinięte w pracy ogłoszonej w roku 1966, w której przebadali oni przemianę argininy i lizyny wśród grupy chorych na stwardnienie boczne zanikowe, pochodzenia kaukaskiego, mieszkających w Stanach Zjednoczonych oraz u pacjentów z podobnym zespołem chorobowym ze szczepu Chomorro na wyspie Guam, gdzie występuje on z częstością niezwykłą dla innych regionów geograficznych. Badania wykazały nieprawidłowości

przemiany argininy, tylko w grupie chorych w Stanach Zjednoczonych. Zdaje się to świadczyć, że choroba o symptomatologii stwardnienia bocznego zanikowego, występująca wśród mieszkańców wyspy Guam, jest metabolicznie jednostką odrębną. Ostatnio Robinson (1968) doniósł również o stwierdzeniu odchyień w zawartości wolnych aminokwasów (glutaminy, kwasu asparaginowego i kwasu glutaminowego) w rdzeniu kręgowym w chorobie neuronu ruchowego, jak i w chorobie Friedreicha. Odchylenia powyższe wydają się być jednak raczej odbiciem wtórnych procesów reparacyjnych, niż wynikiem pierwotnych zaburzeń biochemicznych.

Innym, po przemianie aminokwasów, zagadnieniem metabolicznym bardzo intensywnie badanym w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego są odchylenia przemiany lipidów, zwłaszcza w chorobach spichrzeniowych i w leukodystrofii. Zagadnienia te coraz częściej omawia się łącznie, w świetle spostrzeżeń przypadków o cechach wspólnych dla obu tych procesów (Mossakowski, Mathieson i Cumings 1962 i inni).

Prac na temat metabolizmu lipidów, wykonanych w oparciu o współczesne metody badawcze jest tak wiele, że omówienie ich w doniesieniu na temat całego zagadnienia biochemii zwyrodnieniowych chorób układu nerwowego może dotyczyć tylko wybranych fragmentów. Podsumowanie dotychczasowych wyników badań zagadnienia lipidoz i leukodystrofii można znaleźć w kilku opracowaniach zbiorczych, opartych o prace międzynarodowych sympozjów naukowych (Bogaert i wsp. 1957, Folch-Pi, Bauer 1963, Inter. Congr. Neuropathology 1966). Wyniki jednego z ostatnich zjazdów na ten temat w Coimbrze w roku 1967, zostały przedstawione w polskim piśmiennictwie przez Osetowską (1968).

Istotnymi osiągnięciami ostatnich lat, wnoszącymi wiele danych do poznania patogenezy leukodystrofii, wydają się z jednej strony wyniki badań nad wytwarzaniem na drodze doświadczalnej niektórych podstawowych wykładników morfologicznych tych chorób, z drugiej zaś wyniki prac na temat niedoborów określonych układów enzymatycznych, stanowiących przyczynę spichrzenia produktów nieprawidłowego metabolizmu lipidów mózgu.

W badaniach nad wytwarzaniem zmian strukturalnych znamienych dla lipidoz, interesujące wyniki przytaczają Austin i Lehfeltd (1965), Olsson i wsp. (1966) oraz Holländer (1966). W badaniach tych wykazano, że podanie domózgowe emulsji sulfatydów wyekstrahowanych od chorych z metachromatyczną leukodystrofią wywołuje występowanie substancji dających histochemiczne reakcje metachromatyczne, a podanie wyciągu cerebrozydów, pochodzącego z mózgu przypadków choroby Krabbe, prowadzi do pojawiania się komórek globoidalnych.

W badaniach zaburzeń enzymatycznych, leżących u podstaw określonych biochemicznie lipidoz, osiągnięto duże postępy, szczególnie w od-

niesieniu do leukodystrofii metachromatycznej. Austin i wsp. (1963, 1966) przedstawili tu cały szereg badań wykazujących, że w chorobie tej aktywność sulfatazy arylowej A jest wyraźnie obniżona, co uważają za przyczynę, przynajmniej częściową, zaburzenia metabolizmu sulfatydów. Mehl i Jatzkewitz (1965) podkreślają, że na podstawie ich badań doświadczalnych wydaje się, że skutkiem niedoboru sulfatazy cerebrozydów jest zahamowanie przemiany sulfatydów do cerebrozydów, co prowadzi do ich spichrzania. W ostatnio przedstawionym doniesieniu podsumowującym dotychczasowe badania jego i współpracowników na temat leukodystrofii, Jatzkewitz (1969) podniósł, że poziom cerebrozydów i sulfatydów w tkance nerwowej jest regulowany przez dwa różne enzymy: anaboliczny i kataboliczny, przy czym w leukodystrofii metachromatycznej ma istnieć uwarunkowany genetycznie niedobór enzymu katabolicznego — sulfatazy cerebrozydowej.

Aktywność sulfatazy cerebrozydów determinuje przemianę siarkowych pochodnych galaktolipidów w strukturach komórkowych i podkomórkowych mózgu. W wyniku dotknięcia w metachromatycznej leukodystrofii metabolizmu lipidów w lizozomach oligodendrocytów nieprawidłowa czynność tych składników komórkowych ma prowadzić do odchyień w składzie mieliny. Zostało to stwierdzone bezpośrednio w badaniach Cumingsa i wsp. (1968), którzy wykazali, że w czystej frakcji mielinowej, wyodrębnionej na zasadzie wirowania różnicowego, stosunek cerebrozydów do sulfatydów jest w tej chorobie wyraźnie zaburzony (normalna wartość 4 : 1, leukodystrofia metachromatyczna 1 : 20).

Uzupełnieniem wyników badań enzymatycznych od strony całkowicie odmiennej techniki badawczej, są przyżyciowe badania izotopowe, przeprowadzone w leukodystrofii metachromatycznej przez Mosera i wsp. (1967). Autorzy ci wykazali zaburzenie inkorporacji znakowanej grupy siarczanowej do sulfatydów u pacjentów z tą chorobą, przy prawidłowej inkorporacji do pochodnych siarczanowych sterydów i wielocukrów. Badania te wykazują, że mimo iż nie ma w leukodystrofii metachromatycznej całkowitej utraty zdolności do rozpadu sulfatydów, katabolizm tych związków jest bardzo znacznie obniżony.

Mniej niż w leukodystrofii metachromatycznej, poznane są odchylenia enzymatyczne w leukodystrofii typu Krabbego. Jeszcze w roku 1963 Austin i wsp. nie stwierdzili w leukodystrofii globoidalnej istotnych zmian w aktywności enzymatycznej. Jatzkewitz (1969) wysuwa przypuszczenie, że w chorobie tej istnieje niedobór enzymu anabolicznego, przemiany galaktolipidów mózgu. Pogląd ten jest zbliżony do przedstawionego przez Bachhawata i wsp. (1967), którzy uważają, że prawie całkowity brak sulfatydów w istocie białej w chorobie Krabbego jest wynikiem znacznego obniżenia aktywności sulfotransferazy, enzymu

przeobrażającego cerebrozydy do sulfatydów, drogą przyłączenia aktywnej grupy siarczanowej do cerebrozydów. Nieprawidłowy skład mieliny w leukodystrofii globoidalnej został ostatnio potwierdzony w badaniach Cumingsa (1969). Autor ten wykazał, że stosunek cerebrozydów do sulfatydów równa się w chorobie Krabbego 7:1 (norma 4:1).

Cechami nieswoistymi leukodystrofii, będącymi jedynie wtórnym następstwem demielinizacji, wydają się natomiast zaburzenia drobinowej struktury mieliny, wykazane przez Menkesa i wsp. (1966) w leukodystrofii globoidalnej w postaci względnego braku kwasów tłuszczowych, typu hydroksy, w cerebrozydach istoty białej, jak i stwierdzone w metachromatycznej leukodystrofii przez O'Briena (1964) skrócenie długości łańcucha kwasów tłuszczowych cerebrozydów.

Inną chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego, uwarunkowaną również przez wrodzone zaburzenia przemiany lipidowej wydaje się być choroba Refsuma. W przypadkach tej choroby nieprawidłowy jest rozpad kwasu fitonowego, kwasu tłuszczowego o rozgałęzionym łańcuchu (Cumings 1968).

W chorobie Jakoba-Creutzfeldta i w chorobie Alzheimerera stwierdzono także w mózgu pewne nieprawidłowości obrazu lipidów jak i zmiany wzajemnego stosunku ilościowego lipidów i białek (Korey i wsp. 1961, Suzuki i Chen 1966). Odchylenia te zdają się odzwierciedlać jednak raczej końcowy etap procesów, wspólnych dla wielu chorób zwyrodnieniowych: jak rozpad neuronów i gliozę kory mózgowej, niż być wyrazem pierwotnego odchylenia metabolicznego. Zresztą zagadnienie, czy chorobę Jakoba-Creutzfeldta można zaliczyć do procesów pierwotnie zwyrodnieniowych, stało się ostatnio sprawą bardzo dyskusyjną, w świetle udanych prób przeniesienia podostrej postaci gąbczastej tej choroby na szympanse (Gibbs 1968).

Przemiana lipidowa zdaje się wykazywać również pewne nieprawidłowości w płasawicy przewlekłej Huntingtona, chociaż znaczenie tych odchylenia dla patogenezy choroby jest nadal niejasne. Najbardziej istotnym odchyleniem wydaje się tu stwierdzony przez Hooghwinkela i wsp. (1966) wzrost zawartości kwasu N-acetylneuraminowego (NANA) w krwinkach czerwonych przy normalnych wynikach zawartości glikolipidów osocza i erytrocytów oraz przy prawidłowym składzie kwasów tłuszczowych glikolipidów. Spostrzeżone przez Borri'ego i wsp. (1967) odchylenia w zakresie poszczególnych frakcji lipidowych mózgu wydają się być natomiast jedynie biochemicznym odzwierciedleniem zmian neuropatologicznych.

Do innych przemian ustrojowych, których odchylenia odgrywają decydującą rolę w patogenezie niektórych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego należy metabolizm metali ciężkich, zwłaszcza miedzi

i żelaza. Nieprawidłowości przemiany miedzi są znanim od długiego czasu podstawowym zaburzeniem biochemicznym w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, powiązanim z niedoborem ceruloplazminy. Nieprawidłowości przemiany miedzi w chorobie Wilsona można w schematycznym ujęciu (O'Reilly 1967) przedstawić jako wzrost ilości miedzi nie-ceruloplazminowej w surowicy (zwykle powyżej 30 $\mu\text{g}\%$), podwyższenie zawartości miedzi wielu narządów, wzrost wydalania miedzi z moczem (powyżej 100 μg na 24 godz.) oraz obniżenie wydalania miedzi ze stolcem, co prowadzi do stale dodatniego bilansu miedziowego. Spowodowane tym przewlekłe zatrucie miedzią wydaje się być istotnym momentem patogenetycznym, wywołującym objawy tak kliniczne, jak i biochemiczne, choroby Wilsona. Miedź wywiera wpływ cytotoksyczny łącząc się z glutationem i z grupami sulfohydrolowymi niektórych enzymów utleniających, zwłaszcza cyklu Krebsa. Wydaje się również, że zaburzenie czynności cewek nerkowych występujące w tej chorobie (Wender 1959 i inni) jest wynikiem działania toksycznego miedzi. W części przypadków zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego stwierdza się również zaburzenia przemiany żelaza (O'Reilly 1968, Tschabitscher i Schinko 1962), czego wyrazem jest lekki wzrost zawartości tego metalu w mózgu (Cumings 1968).

W całym szeregu innych chorób zwyrodnieniowych doszukiwano się także pewnych nieprawidłowości w przemianie metali. Dotychczasowe dane na ten temat mogą jednak stanowić tylko punkt wyjścia dla dalszych badań. I tak odnośnie zachowania się przemiany żelaza w chorobie Hallervordena-Spatza wyniki dotychczasowych badań są wyraźnie sprzeczne. W rzędzie przypuszczeń należy również postawić sugestię Sachsa i wsp. (1965), że w gąbczastym zwyrodnieniu istoty białej, na skutek zaburzenia metabolizmu metali mogą być swoiście dotknięte, powiązane z nimi układy enzymatyczne. W niektórych przypadkach choroby Huntingtona stwierdzono natomiast wzrost zawartości strontu w mózgu (Courville i wsp. 1963), trudno jednak podać, czy ma to istotne znaczenie patogenetyczne.

Zaburzenia różnych aspektów przemiany węglowodanowej, poza ogólnymi jej odchyleniami w chorobie Hurlera, czy w glikogenozie, zdają się odgrywać również pewną, chociaż dotychczas mało poznaną rolę w stwardnieniu bocznym zanikowym. Nieprawidłowości metabolizmu pirogronianów zostały stwierdzone w dużej części przypadków stwardnienia bocznego zanikowego przez Cumingsa (1962). U chorych tych występują także zaburzenia czynności egzo- i endokrynowej trzustki (Quick i Greer — 1967). Następstwem wtórnym zmian patologicznych, powstałych już po wystąpieniu choroby wydają się natomiast wspomniane już poprzednio odchylenia w cyklu enzymatycznym metabolizmu węglowo-

danów tkanki nerwowej, stwierdzone przez Robinsona (1968), tak w stwardnieniu bocznym zanikowym, jak i w chorobie Friedreicha.

Postęp w metodologii badawczej biofizycznej i biochemicznej stał się czynnikiem umożliwiającym poznanie w coraz szerszym zakresie składników komórkowych i podkomórkowych na poziomie organizacji drobinowej. W dziedzinie chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego stało się to punktem wyjścia przełamania bariery naszej niewiedzy, odnośnie nawet podstawowych faktów biologicznych, dotyczących tych chorób. I chociaż w wielu punktach znajdujemy się dopiero w początkach drogi, osiągnięty już postęp stanowi dobry punkt wyjścia do dalszych badań etiopatogenetycznych.

М. Вэндэр

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАД ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Резюме

Неврохимические исследования произвели основной перелом в проблеме дегенеративных заболеваний нервной системы. Уже само выделение группы дегенеративных болезней является с биохимической точки зрения вопросом подлежащим дискуссии. Дегенеративные изменения, как кажется, являются вторичным явлением по отношению к нерегулярностям метаболизма в нервной системе.

Для разъяснения патогенеза дегенеративных заболеваний весьма существенной является проблема частого ограничивая патологического процесса определенными морфологически и функционально топическими единицами. Современные химоархитектонические исследования осветили эту проблему новым светом, указывая на то, что отдельные нервные пути, нервные ядра и цитоархитектонические области разнятся не только химическим составом, но и многими метаболическими аспектами.

В свете вышеприведенных общих проблем, касающихся дегенеративных заболеваний, рассмотрены поочередно нарушения обмена нуклеиновых кислот, белков, аминокислот, липидов, тяжелых металлов и углеводов, лежащие в основе этих заболеваний нервной системы.

M. Wender

THE CONTEMPORARY STATE OF BIOCHEMICAL STUDIES IN DEGENERATIVE DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

Summary

Neurochemical studies contribute significantly to a better understanding of the degenerative diseases of the nervous system. Even the delineation of that group

of neurological disorders is from the biochemical point of view a matter of discussion. The degenerative processes seem to be secondary to metabolic alterations in the nervous system.

The frequently occurring restriction of the pathological process to the morphologically and functionally limited topical entities seems to be essential for the understanding of the pathogenesis of the degenerative diseases. A new light on that problem was shed by the actual chemoarchitectonical investigations, demonstrating that the individual tracts, nuclei and cytoarchitectonical regions differ in their chemical composition and metabolism.

In view of the general aspects of degenerative diseases, the changes in the metabolism of nucleic acids, proteins, aminoacids, lipids, heavy metals and of carbohydrates — as constituting the molecular basis of these diseases, are discussed.

PIŚMIENICTWO

1. Austin J., Armstrong D., Shearer L., Mc Afee D.: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. VI. A Rapid test for the sulfatase A deficiency in metachromatic leucodystrophy (MLD) urine. *Arch. Neurology (Chicago)*, 1966, 14, 259—269.
2. Austin J., Balasubramanian A., Pattabiraman T., Saraswathi S., Basu D., Bachhawat B.: A controlled study of enzymic activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J. Neurochem.*, 1963, 10, 805—816.
3. Austin J., Lehfeldt D.: Studies in globoid (Krabbe) leukodystrophy. III Significance of experimentally — produced globoid-like elements in rat white matter and spleen. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1965, 24, 265—272.
4. Bachhawat B., Austin J., Armstrong D.: A cerebroside sulphotransferase deficiency in a human disorders of myelin. *Biochem. J.*, 1967, 104, 15c.
5. Barbeau A.: Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases. *Neurology (Minneap.)*, 1960, 10, 446—451.
6. Barbeau A.: Dopamine and basal ganglia disease. *Arch. Neur. (Chicago)*, 1961, 4, 97—102.
7. Barbeau A., Jasmin G., Duchastel Y.: Biochemistry of Parkinson's disease. *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, 56—58.
8. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) in Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klin. Wschr.*, 1961, 39, 1056—1059.
9. Birkmayer W., Mentasti M.: Weitere experimentelle Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom). *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1967, 210, 29—35.
10. Bogaert van L., Cumings J., Lowenthal A. (editors): *Cerebral lipidoses*. Blackwell, Oxford 1957.
11. Borri P., Op den Velde W., Hooghwinkel G., Bruyn G.: Biochemical studies in Huntington's chorea. VI. Composition of striatal neutral lipids, phospholipids, glycolipids, fatty acids, and amino acids. *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 172—178.
12. Courville C., Nusbaum R., Butt E.: Changes in trace metals in brain in Huntington's chorea. *Arch. Neurology (Chicago)*, 1963, 8, 481—489.
13. Cumings J.: Biochemical aspects. Discussion on motor neuron disease. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1962, 55, 1023—1025.

14. Cumings J.: Trace metals in the brain and in Wilson's disease. *J. Clin. Path.*, 1968, 21, 1—7.
15. Cumings J.: Genetically determined neurological diseases of children. In: *Biochemical Aspects of Neurological Disorders*, J. Cumings and M. Kremer (editors), Blackwell, Oxford, 1968, 268—288.
16. Cumings J.: The lipid composition of pure myelin in some demyelinating disorders. *Neuropat. Pol.*, 1969, w druku.
17. Cumings J., Thompson E., Goodwin M.: Sphingolipids and phospholipids in microsomes and myelin from normal and pathological brains. *J. Neurochem.*, 1968, 15, 243—248.
18. De Giacomo P.: Distribution of Cholinesterase activity in the human central nervous system. In: *IV. Internationaler Kongress für Neuropathologie*, Vol. I., Thieme, Stuttgart 1962, 198—205.
19. Fleischhauer K.: Zur Chemoarchitektonik der Ammonsformation. *Nervenarzt*, 1959, 30, 305—309.
20. Folch-Pi J., Bauer H. (editors): *Brain lipids and lipoproteins and the leucodystrophies*. Elsevier, Amsterdam 1963.
21. Friede R.: The histochemical architecture of the Ammon's horn as related to its selective vulnerability. *Acta Neuropath. (Berlin)*, 1966, 6, 1—13.
22. Gibbs C.: Creutzfeldt-Jacob disease (Spongiform Encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161, 388—389.
23. Gomirato G., Hydén H.: A Biochemical glia error in the Parkinson disease. *Brain*, 1963, 86, 773—780.
24. Greer M., Williams C.: Dopamine metabolism in Parkinson's disease. *Neurology (Minneapolis)*, 1963, 13, 73—76.
25. Hassler R.: Zur funktionellen Anatomie des limbischen Systems. *Nervenarzt*, 1964, 35, 386—396.
26. Hooghwinkel G., Borri P., Bruyn G.: Biochemical studies in Huntington's chorea. V. Erythrocyte and plasma glycolipids and fatty acid composition of erythrocyte gangliosides. *Neurology (Minneapolis)*, 1966, 16, 934—936.
27. Holländer H.: Bildung von Sulfatidgranula nach intracerebraler Injektion von Cerebrosid-Schwefelsäureestern beim Kaninchen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1966, 208, 47—51.
28. V International Congress of Neuropathology, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966.
29. Jatzkewitz H.: Inborn errors of metabolism as a cause of demyelinating Disease. *Neuropatol. Pol.*, 1969, w druku.
30. Korey S., Katzman R., Orloff J.: A case of Jacob-Creutzfeldt disease. Analysis of some constituents of the brain of a patient with Jacob-Creutzfeldt disease. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1961, 20, 95—104.
31. Lowry D., Roberts N., Leiner K., Wu M., Farr A., Albers R.: The quantitative histochemistry of brain. III. Ammon's horn. *J. Biol. Chem.* 1954, 207, 39—49.
32. Mehl E., Jatzkewitz H.: Evidence for the genetic block in metachromatic leucodystrophy. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1965, 19, 409.
33. Menkes J., Duncan G., Moosy J.: Molecular composition of the major glycolipids in globoid cell leukodystrophy. *Neurology (Minneapolis)*, 1966, 16, 581—593.
34. Moser H., Moser A., Khann Mc G.: The dynamics of a lipidosis. Turnover of sulfatide, steroid sulfate, and polysaccharide sulfate in metachromatic leukodystrophy. *Arch. Neurology (Chicago)*, 1967, 17, 494—511.

35. Mossakowski M., Mathieson M., Cumings J.: The association of amaurotic idiocy and metachromatic leucodystrophy: a histochemical and biochemical study. In: IV. Internationaler Kongress für Neuropathologie. Vol. I. Thieme, Stuttgart 1962, 205—212.
36. Nashold B., Jr., Kirshner N.: The metabolism of adrenalin and noradrenalin in patients with basal ganglia disease. *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, 753—757.
37. O'Brien J.: A molecular defect of myelination. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1964, 15, 484—489.
38. Olsson Y., Sourander P., Svennerholm L.: Experimental studies on the pathogenesis of leucodystrophies. I. The effect of intracerebrally injected sphingolipids in the rat's brain. *Acta Neuropath. (Berlin)* 1966, 6, 153—163.
39. O'Reilly S.: Problems in Wilson's disease. *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 137—146.
40. O'Reilly S., Pollycove M., Bank W.: Iron metabolism in Wilson's disease. Kinetic studies with iron. *Neurology (Minneap.)*, 1968, 18, 634—644.
41. Osetowska E.: Nowe klasyfikacje lipidów mózgu. *Neuropat. Pol.*, 1968, 6, 87—102.
42. Pakkenberg H.: Pathogenesis and medical treatment of parkinsonism. *Ugesk. Laeg.*, 1963, 125, 759—764.
43. Poser C., Bunch L.: Serum Amino Acid Studies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch. Neurology (Chicago)*, 1966, 14, 305—312.
44. Poser C., Bunch L., Johnson M.: Amino acid studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Trans. Amer. neurol. Ass.*, 1964, 31, 245—253.
45. Quick D., Greer M.: Pancreatic dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 112—116.
46. Robinson N.: Chemical changes in the spinal cord in Friedreich's ataxia and motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968, 31, 330—333.
47. Ruszkowski M., Wender M.: Zachowanie się aminokwasów w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.*, 1960, 10, 87—96.
48. Sachs O., Brown W., Aguilar M.: Spongy degeneration of white matter. Canavan's sclerosis. *Neurology (Minneap.)*, 1965, 15, 165—171.
49. Sano I., Gamo T., Kakimoto Y., Taniguchi K., Takesada M., Nishinuma K.: Distribution of catechol compounds in human brain. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1959, 32, 586—587.
50. Sourkes T., Murphy G., Sankoff I., Wiseman-Distler M., Cyr S.: Excretion of dopamine, catecholamine metabolites and 5-hydroxyindoleacetic acid in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *J. Neurochem.*, 1963, 10, 947—951.
51. Suzuki K., Chen G.: Chemical Studies on Jacob-Creutzfeldt Disease. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1966, 25, 396—408.
52. Tschabitscher H., Schinko H.: Eisenmangel Syndrom bei hepatolenticulärer Degeneration (Morbus Wilson). *Wien. klin. Wschr.*, 1962, 74, 694—699.
53. Timm F.: Zur Histochemie des Ammonshorngebietes. *Z. Zellforsch.*, 1958, 48, 548—555.
54. Uzman L., Iber F., Chalmers T., Knowlton M.: The mechanism of copper deposition in the liver in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Amer. J. med. Sci.*, 1956, 231, 511—520.
55. Walaas E., Walaas O.: Biochemical aspects of copper and aromatic amines in relation to the extrapyramidal system. *Acta Neurol. Scand.*, 1963, 39, 84—94.
56. Wender M.: Discussion of D. Conto's and P. Longos communication. The medical treatment of the so called extrapyramidal diseases. In: First International Congress of Neurological Sciences, Pergamon Press, London, 1959, 426—428.

57. Wender M, Kozik M.: Zur Chemoarchitektonik des Ammonshorngebietes während der Entwicklung des Mäusegehirns. *Acta histochem.*, 1968, 31, 166—181.
58. Wender M., Kozik M.: A contribution to the chemoarchitectonic of the basal nuclei and thalamus in the developing mouse brain. *Acta anat. (Basel)*, 1969, in press.
59. Westlake R., Tew J.: Urinary amines in patients undergoing thalamotomy for Parkinson's disease. *Neurology (Minneap.)*, 1966, 16, 619—620.
60. Wolff O.: Neurological Disorders Associated with Abnormal Amino-acid Metabolism. In: *Biochemical Aspects of Neurological Disorders*, J. Cumings and M. Kremer (editors), Blackwell, Oxford 1968, 99—108.
61. Woolf L.: Biochemical aspects of neurological disorders associated with abnormal amino-acid metabolism. In: *Biochemical aspects of neurological disorders*, J. Cumings and M. Kremer (editors), Blackwell, Oxford 1968, 109—128.
62. Williams C., Maury S., Kibler R.: Normal excretion of homovanillic acid in the urine of patients with Huntington's chorea. *J. Neurochem.*, 1961, 6, 254—256.

Adres autora: Klinika Neurologiczna AM, Poznań, ul. Przybyszewskiego 49.

JERZY KULCZYCKI I JERZY GIERGIELEWICZ

ZWYRODNIENIE OLIVKOWO-MOSTOWO-MÓZDŹKOWE Z ZAJĘCIEM PRAŻKOWIA I RDZENIA KRĘGOWEGO *

Klinika Neurologii PAM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr med. M. Jarema
Oddział Neurologiczny PKP w Szczecinie
Ordynator: dr J. Giergielewicz

Od chwili opisanego przez Menzla (1891) zmian anatomicznych u pacjenta z zanikiem oliwkowo-mostowo-mózdkowym upłynęło już ponad 70 lat. W ciągu tego okresu ukazało się ponad 50 publikacji z opisami rodzinnych i sporadycznych, zweryfikowanych sekcyjnie przypadków. W doniesieniach tych coraz częściej zwracano uwagę na fakt, że zmianom w układzie neocerebellarnym towarzyszą często uszkodzenia w innych okolicach mózgowia i rdzenia kręgowego. Te drugoplanowe, czasem bardzo nieznaczne zmiany, znajdowano zarówno w formacjach bliżej związanych z układem mózdkowym, jak i w okolicach funkcjonalnie i topograficznie odległych. Obserwowano je na terenie prążkowiec, wzgórze wzrokowe, ciała Luysa, istoty czarnej i w rdzeniu kręgowym (Scherer 1933, Konowałow 1937, Kraus-Ruppert 1964 i inni). Opisano również liczne formy przejściowe pomiędzy poszczególnymi postaciami układowych zaników mózdku. Skomplikowało to anatomopatologiczną klasyfikację tych zespołów i stało się powodem wprowadzenia szerszych pojęć zbiorczych, jak *heredoataxia spino-ponto-cerebellaris* (Bing 1905) i *atrophia spino-ponto-cerebellaris* (Welte 1939).

Często złożony charakter zmian w zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowym nastroczać może duże kliniczne trudności diagnostyczne. Szczególnie ma to miejsce wówczas, gdy na objawy uszkodzenia mózdku nakładają się zaburzenia, pochodzące z ognisk „drugoplanowych”. W przypadku zajęcia rdzenia kręgowego — jak to miało miejsce u obserwowanego przez nas pacjenta — właściwe rozpoznanie przyżyciowe może być prawie niemożliwe.

* Praca wygłoszona na I Sympozjum Neuropatologicznym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, Warszawa, marzec 1969.

OPIS PRZYPADKU

Chory, lat 59, rencista, został przyjęty na Oddział Neurologiczny Szpitala PKP w Szczecinie w sierpniu 1967 bezpośrednio po repatriacji ze Związku Radzieckiego. Z wywiadu od pacjenta i jego rodziny wiadomo, że choroba zaczęła się w roku 1956 stopniowo, bliżej nieokreślonym pogarszaniem się stanu psychicznego. W roku 1962 chory był leczony przez 6 miesięcy w Szpitalu w Workucie z rozpoznaniem rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia. W tym okresie przeżył ciężki epizod gorączkowy, prawdopodobnie ropne zapalenie pęcherza. Po opuszczeniu szpitala nie powrócił już do pracy. Skarżył się na zawroty głowy i trudności w utrzymaniu równowagi w czasie chodzenia. Dolegliwości te stopniowo nasilały się i w roku 1965 pacjent chodził już tylko z pomocą innych osób. W tym czasie pojawiło się osłabienie kończyn dolnych i trudności w utrzymywaniu moczu. Mowa stała się chrypliwa, a pismo — dotychczas bardzo staranne — zmieniło się w nierówne i nieczytelne. W latach 1964 do 1967 pacjent był kilkakrotnie leczony w szpitalach, również na oddziałach neurologicznych. Podobno wysuwano podejrzenie zapalenia mózgu i rdzenia przenoszonego przez owady, brak jest jednak jakiegokolwiek dokumentacji z tego okresu choroby.

W chwili przyjęcia do Szpitala PKP w Szczecinie chory nie chodził, miał trudności w mówieniu, polykaniu, nie utrzymywał moczu. Skarżył się na duszność, osłabienie i bóle kończyn.

Badaniem neurologicznym z odchyień od normy stwierdzono: mimika twarzy zubożała, głos zachrypnięty, mowa zamazana, okresowo skandowana, bardzo cicha. Symetryczny niedowład podniebienia miękkiego i osłabienie odruchów gardłowych. Sporadycznie chory krztusi się przy polykaniu płynów. Lewy fałd głosowy porażony. Siła obu mięśni mostkowo-sutkowo-obojęczykowych obniżona. Drżenie pęczkowe języka. W zakresie kończyn górnych stwierdzono obniżenie siły i niewielkie zaniki we wszystkich grupach mięśniowych oraz liczne drżenia pęczkowe. Niewielka niezborność obu kończyn. Drżenia pęczkowe obejmują również mięśnie klatki piersiowej i grzbietu. Odruchów brzusznych brak. W obu kończynach dolnych stwierdzono obniżenie siły mięśniowej, nieco większe po stronie lewej oraz nieznaczne wzmoczenie napięcia mięśniowego o typie spastycznym. Odruchów kolanowych brak, odruchy skokowe średnio żywe, lewy żywszy. Po stronie lewej objaw Babińskiego dodatni — po prawej w śladzie. Objawy Oppenheima i Orzechowskiego dodatnie obustronnie. Zborności kończyn nie można było ocenić ze względu na niedowłady. Również próby Romberga nie udało się przeprowadzić.

Badania dodatkowe, poza związanymi z wiekiem zmianami w obrazach radiologicznych narządów klatki piersiowej, odchyień nie wykazały. Płyn mózgoworodzeniowy wodojasny, ciśnienie 150 mm H₂O (w pozycji leżącej), poziom białka 49 mg⁰/₀, odczyn Pandy'ego +, Nonne-Appelta —, Weichbrodta —, cytoza 2 limfocyty/mm³, poziom cukru 110 mg⁰/₀, chlorków 425 mg⁰/₀, krzywa złotowa 2344210000.

Okulistycznie stwierdzono zmiany miażdżycowe naczyń siatkówki ze zmianami zwyrodnieniowymi plamek żółtych.

W czasie pobytu na oddziale stan chorego początkowo powoli, a następnie coraz szybciej pogarszał się. Wybitnie nasiliły się drżenia pęczkowe w kończynach górnych. Narastały niedowłady kończyn i pogłębiały się trudności w mówieniu aż do afonii. Również stan ogólny chorego pogarszał się w związku z nawracającymi stanami zapalnymi oskrzeli. Leczenie stosowano objawowe i ogólnie wzmacniające. Po 8 miesiącach hospitalizacji pacjent zmarł wśród objawów narastającego porażenia mięśni oddechowych. Rozpoznanie ostateczne, ustalone na podstawie obser-

wacji szpitalnej brzmiało: Stwardnienie zanikowe boczne. Badaniem sekcyjnym jako przyczynę zgonu rozpoznano niewydolność krążenia. Obducent (doc. dr med. K. Dominiczak) zwrócił uwagę na małe wymiary mostu Varola.

BADANIE NEUROATOLOGICZNE

Mózgowie średniej wielkości, symetryczne. Opony miękkie bez zmian. Naczynia podstawy mózgu wykazują znaczne zmiany miażdżycowe. Rzeźba zawojów kory mózgu prawidłowa, rowki nieposzerzone. Uderzające jest zmniejszenie wymiarów mostu, którego pęczki poprzeczne stanowią jedynie cienką warstwę, pokrywającą drogi długie. Ramiona mostu są obustronnie lekko zapadnięte (ryc. 1).

Na przekrojach czołowych mózgu rysunek kory jest wyraźny, układ komorowy symetryczny, nieposzerzony. Zwraca uwagę ciemne zabarwienie jądra soczewkowatego. Przebarwienie obejmuje głównie jądro skorupy, w mniejszym stopniu zewnętrzną część gałki bladej (ryc. 2). Na terenie jądra skorupy, torebki zewnętrznej i przedmurza znajduje się obustronnie po kilka lakun okołonaczyniowych. Przekroje czołowe pnia mózgu uwidaczniają dysproporcję między wielkością pokrywy i części podstawnej mostu, na niekorzyść tej ostatniej. W mózdzku zawoje kory w bocznych częściach półkul są drobne, rowki między nimi są szerokie. Przekroje rdzenia przedłużonego i kręgowego nie są wyraźnie zmienione.

Do badania mikroskopowego pobrano duże wycinki, obejmujące całe przekroje czołowe półkul mózgu i cały mózdzek. Mniejsze wycinki pobrano ze wszystkich płatów mózgu, jąder podstawy, śródmózgowia, mostu opuszki, mózdzku i rdzenia kręgowego na różnych wysokościach. Skrawki parafinowe barwiono hematoksyliną i eozyną, fioletem krezyłu, met. Heidenhaina, met. Holzera w modyfikacji Kanzlera-Arendta i met. van Gieson, a skrawki mrożone metodami Bielschowsky'ego i Cajala.

TOPOGRAFIA I STRUKTURA ZMIAN MIKROSKOPOWYCH

Stwierdzone zmiany polegają na zaniku komórek i włókien nerwowych oraz rozplemie gleju. Obie te komponenty mają rozmaite nasilenie w różnych okolicach układu nerwowego.

Na terenie jądra skorupiastego stwierdza się rozlaną glejozę astrocytarną z licznymi komórkami monstualnymi, zawierającymi ziarna ciemnobrunatnego barwika. Barwik leży częściowo w perikarium komórek, a często inkrustuje ich wypustki (ryc. 3). Rozplemie gleju jest w zasadzie równomierny, jedynie w bocznej części jądra obserwuje się większe skupienia astrocytów wokół naczyń. Ubytki neuronalne są niewielkie; liczne komórki nerwowe zawierają ziarna żółtawego barwika.

W istocie czarnej glejoza występuje pod postacią małych ognisk. Widoczne są tu ubytki komórek nerwowych, zmiany gąbczaste i leżące pozakomórkowo ziarna czarnego barwika (ryc. 4). W *griseum centrale mesencephali* komórki nerwowe wykazują znaczne stłuszczenie cytoplazmy.

W moście zmiany lokalizują się w stopie, a ich górną, ostro zarysowaną granicę stanowi dolna krawędź wstęgi przyśrodkowej. Włókna poprzeczne stopy mostu są całkowicie zdmielinizowane, a pęczki podłużne wykazują zblednięcie (ryc. 5). Jądra stopy są silnie przerzedzone, a nie-liczne zachowane neurony są atroficzne, lub wykazują obrazy, zbliżone do zwyrodnienia osiowego (ryc. 6). Zmianom tym towarzyszy masywna glejoza włóknista (ryc. 7). Wśród gęstej sieci włókien glejowych można znaleźć dość liczne astrocyty włókniste. W pokrywie mostu neurony *griseum centrale pontis* są obciążone ziarnami barwika zużycia.

Zmiany w mózdzku zajmują głównie istotę białą. Dominuje tu gęsta, bezkomórkowa glejoza włóknista (ryc. 8). Rozplemowi gleju odpowiada rozlane uszkodzenie mieliny. Kora mózdzku wykazuje przerzedzenie warstwy ziarnistej i zwojowej (ryc. 9), najbardziej zaznaczone w bocznych częściach półkul. Kora robaka mózdzku i jądro zębate są dotknięte tym procesem w wyrażnie mniejszym stopniu.

W rdzeniu przedłużonym zajęte są głównie jądra oliwkowate. Prawie wszystkie neurony tych jąder uległy zanikowi. W obrazach Holzera nisze jąder oliwkowatych są wypełnione włóknami glejowymi (ryc. 10). Poza tym jądra nerwów X i XII wykazują również przerzedzenie i nadbarwliwość komórek.

W preparatach rdzenia kręgowego dominuje opustoszenie rogów brzusznych na wszystkich badanych poziomach. Ilość pozostałych komórek nie przekracza 3—4 na jednym przekroju rdzenia. Są to zwykle komórki o stłuszczałej cytoplazmie, lub obkurczone, nadbarwliwe (ryc. 11). Stosunkowo nikłe zmiany znajduje się w jądrach Clark-Stillinga. We wszystkich odcinkach rdzenia obserwuje się glejozę włóknistą wokół kanału środkowego i niewielkie zblednięcie w obrazach mielinowych brzeżnych części sznurów bocznych.

W całym materiale stwierdzono ponadto duże zmiany arteriosklerotyczne z uszkodzeniem tkanki nerwowej pod postacią ognisk opustoszeń w korze mózgu i zrzyszotnienia lub lakun dookoła naczyń.

DYSKUSJA

Wśród opisanych powyżej zmian na plan pierwszy wysuwa się zespół zanikowy układu oliwkowo-mostowo-mózdzkowego. Lokalizacja i struktura zmian są tu zupełnie typowe. Poza tym jednak w obrębie prążko-

wia, istoty czarnej i rdzenia kręgowego stwierdzono uszkodzenia typu degeneracyjno-zanikowego. Obecność tych, niejako „dodatkowych” zmian stanowi problem, który, jak zaznaczono na wstępie, od dłuższego czasu przewija się w rozważaniach na temat klasyfikacji zaników mózdkowych.

Rodzaj i zaawansowanie glejozy w prążkowie i rdzeniu kręgowym przemawiają za tym, że zmiany w tych okolicach rozwinęły się u naszego chorego później, niż zanik układu mózdkowego. Potwierdza to wywiad chorobowy i obserwacja szpitalna. Wieloukładowy charakter i różna topografia zmian nie pozwalają na przyczynowe powiązanie stwierdzonych uszkodzeń. Z drugiej strony, wspólna, degeneracyjno-zanikowa struktura procesu skłania do przyjęcia dla nich jednolitej etiologii. Pewną możliwość zrozumienia całości obrazu dać może obserwacja, że w wielu okolicach układu nerwowego komórki zwojowe są obładowane ziarnami barwika zużycia. Stwierdziliśmy jego obecność również w tych jądrach, które zostały uznane (Friede 1962) za skrajnie lipofobowe. Obrazy te przemawiają za wyjątkowo daleko posuniętą abiotrofią całego układu nerwowego. Na jej tle zarysowały się ostrzej uszkodzenia pewnych formacji, w obrębie których proces zaczął się nieco wcześniej, lub szybciej przebiegał. Podobne obserwacje innych autorów (Marburg, Riese 1947, Kraus-Ruppert 1964) wydają się potwierdzać powyższą hipotezę. Być może, że taki właśnie mechanizm patogenetyczny jest odpowiedzialny za występowanie, częściej ostatnio opisywanych (Carpenter, Schumacher 1966, Weiner i wsp. 1967) pozornie różnych modeli abiotrofii układu nerwowego u członków jednej rodziny.

Kształtowanie się obrazu chorobowego u naszego pacjenta było bezpośrednio zależne od rozwoju uszkodzeń w poszczególnych okolicach układu nerwowego. W pierwszym okresie dominowały objawy mózdkowe (dane z wywiadu), później, w czasie obserwacji szpitalnej w Szczecinie, rozwijający się zespół amiotroficzny zamaskował objawy uszkodzenia mózdku i prawdopodobnie prążkowie. Podobny rozwój schorzenia obserwowali van Bogaert i wsp. (1965) u chorej z wieloukładowym procesem degeneracyjnym.

Я. Кульчицки, И. Гергелевич

ОЛИВО-ПОНТО-ЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ
НА CORPUS STRIATUM И СПИННОЙ МОЗГ

Резюме

Авторы описывают случай оливо-пonto-церебеллярной дегенерации с атипической клинической картиной. С невропатологической точки зрения констатированы дегенеративно-инволюционные изменения в *corpus striatum*, в чер-

ном веществе, в оливо-пункто-церебеллярной системе и спинном мозге. В нейронах всей центральной нервной системы находились зерна липофусцина, что свидетельствует об обобщенном абиотрофическом процессе.

Поражение клеток брюшных рогов спинного мозга, общего конечного пути затушевало в последний период болезни симптомы повреждения мозжечка и сделало трудным прижизненное распознавание заболевания.

J. Kulczycki, J. Giergielewicz

OLIVO-PONTO-CEREBELLAR DEGENERATION INVOLVING
THE CORPUS STRIATUM AND SPINAL CORD

Summary

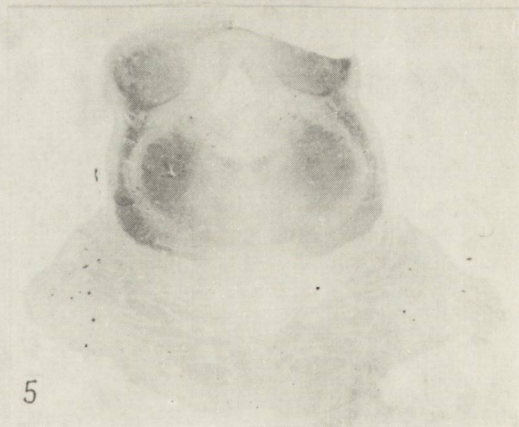
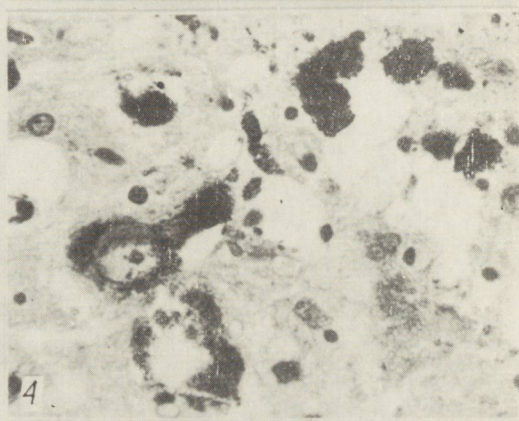
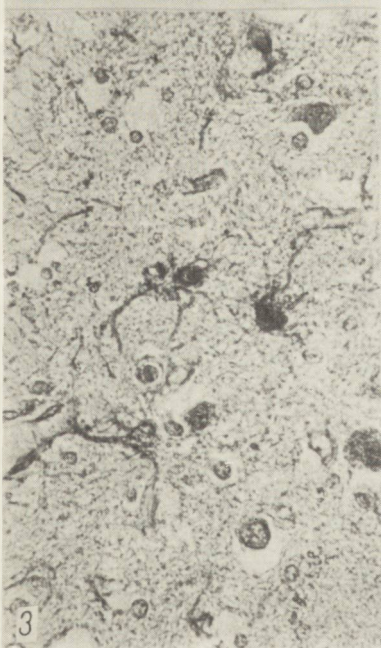
The authors describe a case of olivo-ponto-cerebellar degeneration with an atypical clinical picture. Degenerative atrophic changes were neuropathologically established in the corpus striatum, the substantia nigra, the olivo-ponto-cerebellar system and the spinal cord. Lipofuscine grains were noted in the neurons of the entire central nervous system, indicating a generalized abiotrophic process.

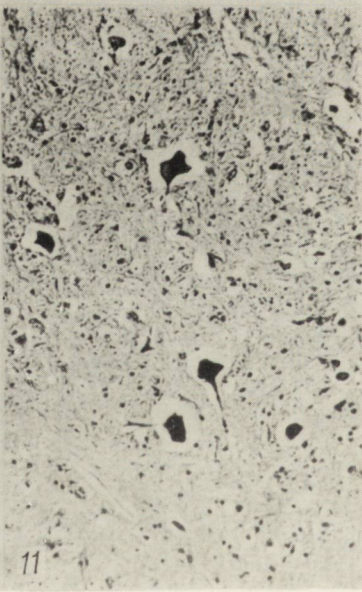
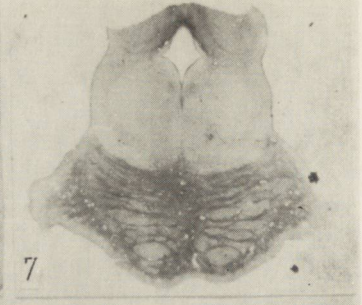
The involvement of the anterior horns of the spinal cord, the common end pathway, masked in the final period of the disease the symptoms of cerebellar lesion, and made intravital diagnosis of the condition difficult.

PÍSMIENNICTWO

1. Bing (1905 — cyt. wg G. Ule): Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol. B. XIII. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.
2. Bogaert L. van, L. Martin, J. J. Martin: Sclérose latérale amyotrophique avec dégénérescence spinocérébelleuse et délire épileptique. Acta Neur. Psych. Belg., 1965, 65, 845—872.
3. Carpenter C. S., G. A. Schumacher: Familial infantile cerebellar atrophy associated with retinal degeneration. Arch. Neur., 1966, 14, 82—94.
4. Friede R. L.: The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxidative enzymes in the human brain. Acta Neuropath. (Berl.), 1962, 2, 113—125.
5. Konowałow N. W. (1937 — cyt. wg Stein W., T. Markiewicz): Choroby mózdzku, PZWL, Warszawa 1952.
6. Kraus-Ruppert R.: Ergänzendes zur Kenntnis der spino-ponto-cerebellaren Atrophien und zur Frage des Zellstoffwechsels. Arch. Psychiat. u. Z. Neur., 1964, 205, 409—432.
7. Marburg O., Riese (1947— cyt. wg. R. A. Ley): Sur l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse familiale. J. Belg. Neur. Psych., 1947, 5, 287—294.
8. Menzel (1891 — cyt. wg. Ule): Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol. B. XIII. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
9. Scherer H. J. — Extrapiramidale Störungen bei der olivoponto-cerebellaren Atrophie. Z. Neur. 1933, 145, 406—419.
10. Weiner L. P., B. W. Königsmark, J. Stoll, J. W. Magladery: Hereditary olivo-pontocerebellar atrophy with retinal degeneration. Arch. Neur., 1967, 16, 364—376.
11. Welte E.: Die Atrophie des Systems des Brückenfusses und der unteren Oliven. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1939, 109, 649—698.

Adres autorów: Klinika Neurologii PAM, Szczecin, pl. Unii Lubelskiej 1.





PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Fragment podstawy mózgu. Widoczny zanik stopy mostu.

Fig. 1. Fragment of base of brain. Note atrophy of pes pontis.

Ryc. 2. Przekrój czołowy mózgu na wysokości wzgórza wzrokowego. Jądra soczewkowate wykazują ciemne zabarwienie.

Fig. 2. Frontal cross section of brain at the thalamic level. Lentiform nuclei have a dark colour.

Ryc. 3. Jądro skorupy. Astrocyty włókniste, zawierające ziarna ciemnego barwika. Met. Kanzler-Arendta. Pow. ok. 400 X.

Fig. 3. Nucleus of putamen. Fibrous astrocytes containing grains of dark pigment. Staining after Kanzler-Arendt. X 400.

Ryc. 4. Istota czarna. Zmiany gąbczaste i rozpad komórek nerwowych. Fiolet krezyłu. Pow. 400 X.

Fig. 4. Substantia nigra. Spongy changes and disintegration of nerve cells. Cresyl violet. X 400.

Ryc. 5. Przekrój czołowy mostu. Preparat mikroskopowy barwiony met. Heidenhaina. Zmiany demielinizacyjne dotyczą wyłącznie stopy mostu. Pow. ok. 2 X.

Fig. 5. Frontal cross section of pons. Microscopic preparation stained after Heidenhain. The demyelination involves exclusively the basis pontis. X 2.

Ryc. 6. Stopa mostu. Komórka nerwowa, wykazująca zmiany zbliżone do zwyrodnienia osiowego. Fiolet krezyłu. Pow. ok. 400 X.

Fig. 6. Basis pontis. Nerve cell showing changes similar to axonal degeneration. Cresyl violet. X 400.

Ryc. 7. Przekrój czołowy mostu. Preparat mikroskopowy barwiony met. Kanzler-Arendta. Glejoza stopy mostu. Pow. ok. 1,5 X.

Fig. 7. Frontal cross section of pons. Microscopic preparation stained after Kanzler-Arendt. Massive gliosis of white matter. X 1,5.

Ryc. 8. Przekrój mózdzku. Preparat mikroskopowy barwiony met. Kanzler-Arendta. Masywna glejoza istoty białej. Wielkość naturalna.

Fig. 8. Cross section through cerebellum. Microscopic preparation stained after Kanzler-Arendt. Massive gliosis of white matter. Natural size.

Ryc. 9. Kora mózdzku. „Puste kosze” po zanikłych komórkach Purkinjego. Met. Bielschowskyego. Pow. ok. 400 X.

Fig. 9. Cerebellar cortex. „Empty baskets” due to disappearance of Purkinje cells. Staining after Bielschowsky. X 400.

Ryc. 10. Przekrój czołowy rdzenia przedłużonego. Preparat mikroskopowy barwiony met. Kanzler-Arendta. Glejoza jąder oliwkowatych. Pow. ok. 4 X.

Fig. 10. Frontal cross section of medulla oblongata. Microscopic preparation stained after Kanzler-Arendt. Gliosis of olivary nuclei. X 4.

Ryc. 11. Rdzeń kręgowy szyjny. Komórki rogu brzuszno wykazują nadbarwliwość i obkurczenie. Fiolet krezyłu. Pow. ok. 100 X.

Fig. 11. Cervical spinal cord. Cells of anterior horn are hyperchromatic and shrunken. Cresyl violet. X 100.

EUGENIA TARNOWSKA-DZIDUSZKO

OBRAZ NEUROPATHOLOGICZNY
ZANIKU OLIVKOWO-MOSTOWO-MÓZDŻKOWEGO *

Samodzielną Pracownia Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego
w Pruszkowie

Kierownik Pracowni: doc. dr med. J. Dymecki

Zadaniem pracy była analiza morfologiczna bardzo rzadko występującego zespołu, a przede wszystkim szczegółowe ustalenie struktury i topografii zmian. Chodziło o wykazanie, czy poza zajęciem okolic typowych, uzasadniającym rozpoznanie zaniku układowego, występuje uszkodzenie w innych okolicach mózgowia, jaki jest jego zasięg i charakter.

Badanie, z zastosowaniem techniki dużych skrawków przez półkule mózgu i mózdzku przeprowadzono na dwóch przypadkach.

Przypadek I: u mężczyzny J. G. nadużywającego przez 12 lat alkoholu w 53 r. ż. pojawiły się zaburzenia pamięci, niezborność mózdkowa, osłabienie kończyn dolnych i zaburzenia zwieraczy. Badaniem neurologicznym stwierdzono zespół ataktyczno-spastyczny. Odma mózgowa wykonana w trzecim roku choroby wykazała znaczne poszerzenie prawej komory bocznej i komory trzeciej. Pozostałe badania dodatkowe w czasie trzech pobytów w szpitalu nie wykazały odchyień od normy. W piątym roku choroby pacjent zmarł w przebiegu zapalenia płuc.

Rozpoznanie kliniczne: Zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy. Alkoholizm przewlekły. Sekcja ogólna wykonana przez dr med. J. Winowskiego wykazała wzrost i stłuszczenie mięśnia sercowego.

Przypadek II: u kobiety Z. M. w 53 r. ż. pojawiło się osłabienie i drżenie zamiarowe w prawej kończynie górnej, stopniowo dołączyło się ogólne spowolnienie, zaburzenia równowagi, osłabienie kończyn dolnych, skandowanie mowy, apatia i osłabienie pamięci. Neurologicznie stwierdzono zespół pozapiramidowo-piramidowy z objawami niezborności mózdkowej. Badania dodatkowe, poza wzmożeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym do 0,49‰, były prawidłowe. Chora zmarła w piątym roku choroby w przebiegu posocznicy.

Rozpoznanie kliniczne: Stwardnienie rozsiane.

Badanie sekcyjne (dr med. J. Winowski) wykazało ogólne wyniszczenie oraz zanik brunatny mięśnia sercowego i wątroby.

U obu chorych wywiad rodzinny był negatywny.

* Praca wygłoszona na I Sympozjum Neuropatologicznym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich. Warszawa, marzec 1969 r.

Badanie makroskopowe mózgu w obu przypadkach (471/65, 260/63) wykazało znaczne zmniejszenie rozmiarów mózdzku i jego konarów środkowych i górnych oraz zmniejszenie śródmózgowia, mostu i opuszki (ryc. 1). Ponadto w obu przypadkach stwierdzono zaniki w obrębie zakrętów czołowych i ciemieniowych oraz zwłóknienie opon. Na przekrojach czołowych uderzał znaczny zanik części podstawnej mostu i opuszki (ryc. 2), znaczne zwężenie istoty białej półkul mózdzku, odbarwienie istoty czarnej śródmózgowia. Ponadto kora półkul mózgu była ogólnie zwężona. Istota biała w przypadku I była szarawo zabarwiona, zwłaszcza w obrębie mózdzku, w płatach skroniowych i przednim odcinku spoidła wielkiego. W obu przypadkach obecne było znaczne poszerzenie układu komorowego, szczególnie komory IV.

W badaniu mikroskopowym na czoło obrazu chorobowego w obu przypadkach wysuwa się rozlany zanik komórek nerwowych w oliwkach dolnych, zwłaszcza w boczno-brzusznym częściach i w jądrach własnych mostu, gdzie zachowane są tylko pojedyncze komórki nerwowe. Wykazują one często obrazy centralnej tigrolizy (ryc. 6). W korze mózdzku zanik komórek jest również wybitnie nasilony. Liczne płaciki, zarówno w półkulach, jak i w robaku, pozbawione są prawie całkowicie komórek Purkiniego (ryc. 7). W warstwie ziarnistej widoczne jest znaczne przerezedzenie komórek nerwowych oraz plackowate ubytki. Komórki w jądrze zębatym również uległy zanikowi. Nieliczne zachowane komórki Purkiniego są często stłuszczałe, w ich neurytach obserwuje się niekiedy zniekształcenia torpedowate (ryc. 8). Komórki warstwy ziarnistej są obkurczone, zniekształcone, barwią się nierównomiernie. W mózdzku obserwuje się wybitną proliferację gleju Bergmanna. W barwieniu na mielinę uderza rozlana, całkowita demielinizacja w obu półkulach mózdzku (ryc. 3), we włóknach poprzecznych mostu (ryc. 4), we wnękach oliwek dolnych (ryc. 5), we włóknach łukowatych zewnętrznych i wewnętrznych, w konarze mózdzku środkowym, górnym i dolnym oraz w przyśrodkowej części odnóg mózgu. Od spłowienia osłonek mielinowych dochodzi miejscami do pełnego rozpadu mielin, a nawet martwicy. Zaznacza się to najwybitniej w istocie białej mózdzku, gdzie struktura tkanki jest rozluźniona, zgąbczała, a w polu demielinizacji obserwuje się liczne jamki o poszarpanych brzegach. W otoczeniu jamek w metodzie Kanzler-Arendta obserwuje się znaczny odczyn rozplemowy gleju gwiaździstego. Wybitna glejoza włóknista występuje w osiach płacików mózdzku (ryc. 9.) W polu demielinizacji w obrazie Bielschowsky'ego widać zaawansowaną destrukcję włókien osiowych (ryc. 10).

Poza zmianami o typowej lokalizacji, uzasadniającej rozpoznanie, stwierdzono w obu przypadkach elementy dodatkowe, jak np. znaczne ubytki komórek nerwowych w korze, głównie w warstwie III oraz de-

strukturę warstw, zwłaszcza w okolicy czołowej, ciemieniowej i amonalnej. Ponadto obecne było przerzedzenie komórek nerwowych, zarówno małych, jak i dużych, w obrębie jądra ogoniastego i w łupinie. Ubytki komórek nerwowych stwierdzono poza tym w istocie siateczkowej pnia mózgu, w jądrach łukowatych, w komórkach barwikonośnych istoty czarnej i w *locus coeruleus*. Zachowane komórki nerwowe w obrębie kory, jąder podstawy i pnia mózgu wykazywały często cechy stłuszczenia bądź też schorzenia przewlekłego (jądra ruchowe nerwu V, XII). Zmienionym komórkom nerwowym towarzyszyła często obfita neuronofagia. Ponadto obserwowano rozsiane grudki glejowe, liczne komórki pałeczkowate i postacie tuczne gleju gwiaździstego, zwłaszcza w jądrach podstawy, w dolnych warstwach kory oraz w pniu mózgu. W jądrach podstawy obecne były liczne astrocyty z ziarnistościami (ryc. 11) oraz „nagie jądra”. Naczynia włosniczkowe, jak i tętniczki mózgowe były czasami zwłókniałe, zwłaszcza w okolicach przykomorowych, a w pniu mózgu niekiedy zeszkliwiałe. Przestrzenie okołonaczyniowe w obrębie jąder podstawy i w pniu mózgu były poszerzone. Na uwagę zasługuje obecność kłębków naczyniowych zarówno w pniu mózgu, jak i w korze mózdku. Ponadto obserwowano je w korze i w istocie białej płata czołowego i ciemieniowego.

Odrębnością zespołu patologicznego w przypadku I było spłowienie mieliny w obrębie płata czołowego i skroniowego oraz uszkodzenie osłonek mielinowych w obrębie części środkowej przedniego odcinka spoidła wielkiego i w spoidle tylnym.

OMÓWIENIE

Przegląd piśmiennictwa nie daje zadowalającej odpowiedzi na temat patogenetycznych zmian w zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowym. Koncepcje patogenetyczne idą w trzech kierunkach. Pierwszy z nich, najstarszy, zakłada, że pierwotnym elementem jest uszkodzenie komórek, wtórnym — aksonów i osłonek mielinowych. Zdaniem reprezentujących go autorów: Dejerine i Thomas (1900), Essick (1912), Meyer (1949), Geary i wsp. (1956), przemawiają za tym liczne przypadki, w których dominuje uszkodzenie struktur komórkowych.

Druga koncepcja przyjmuje jednoczesny wpływ hipotetycznego czynnika uszkadzającego na komórki i ich wypustki, z równoległe rozwijającymi się zmianami patologicznymi, w istocie szarej i białej (van Bogaert i Bertrand 1929).

Trzeci pogląd za czynnik pierwotny uważa uszkodzenie włókna osiowego i osłonki mielinowej, zmiany w strukturach komórkowych traktując jako wtórne (von Staufenberg, 1918, Scherer, 1933, Critchley i Greenfield, 1948).

W badanych przez nas przypadkach zarówno charakter zmian komórkowych w zajętych zanikiem obszarach, wśród których przeważa tzw. schorzenie osiowe, jak również typ zmian w aksonach z tworzeniem się tzw. torped na przebiegu aksonów komórek Purkiniego, przemawiają za pierwotną lokalizacją procesu chorobowego w obrębie aksonów.

W ocenie morfologicznej naszych przypadków zwraca uwagę fakt znacznej rozległości procesu chorobowego, który swoim zasięgiem przekracza układy strukturalne typowe dla zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego.

Zajęcie niektórych dodatkowych struktur, jak jądro zębate i łukowate oraz konar mózdku górny i dolny może być traktowane jako wyraz degeneracji transsynaptycznej z uwagi na czynnościowe wzajemne powiązanie tych struktur.

Na zajęcie struktur dodatkowych „Nebenlokalisation” zwracali już uwagę Scherer (1933), van Bogaert (1947), Chandler, Bebin (1956), Greenfield (1963) oraz Gerstenbrand i Weingarten (1962). Uhle (1956) podkreśla częstsze i rozleglejsze zajęcie systemów sąsiadujących w przypadkach uwarunkowanych genetycznie. Natomiast rozległe zmiany w korze i jądrach podstawy oraz w strukturach barwikonośnych pnia mózgu nie dadzą się wytłumaczyć tym mechanizmem. Brak wyraźnych zmian stwardnieniowych w naczyniach pozwala odrzucić ischemiczny ich patomechanizm. Obecność kłębków naczyniowych jako wykładnika zaniku tkanki mózgowej i rozlanej atrofii kory, widocznej już makroskopowo, może sugerować przedwczesny proces starzenia się mózgu.

Uogólniony charakter obserwowanych zmian może stanowić wyjaśnienie dla znacznych trudności diagnostycznych w toku obserwacji klinicznej, które decydują o rzadkości przyżyciowego, prawidłowego rozpoznawania zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego.

Dodatkowym utrudnieniem diagnostycznym może być modyfikacja zespołu chorobowego na skutek wpływu czynników egzogennych, jak np. przewlekłego alkoholizmu w jednym z naszych przypadków. Był on przyczyną dodatkowego uszkodzenia ciała modzelowatego i spoidła tylnego, co dało morfologiczny obraz nałożenia się dwóch zespołów, a mianowicie zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego i zespołu zwyrodnienia osiowego spoidła wielkiego opisanego przez Marchiafava-Bignamiego (Pentschew 1958).

E. Tarnowska-Dziduszko

НЕВРОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОЛИВНО-ПОНТО-ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТРОФИИ

Резюме

Целью работы было провести морфологический анализ выступающего весьма редко болезненного синдрома, а прежде всего, подробное определение

структуры и топографии изменений. Следовало показать, выступает-ли, (кроме поражения типовых районов, мотивирующего распознавание системной атрофии) повреждение в других областях головного мозга, а также какое его распространение и характер.

Исследования, с применением техники больших срезов через полушария мозга и мозжечка, проводились на двух случаях. Оба больные скончались на 58-ом году жизни, время длительности болезни у обоих составляло пять лет. В первом случае распознана клинически оливо-пункто-церебеллярная дегенерация, в другом случае — рассеянный склероз. Семейный анамнез в обоих случаях дал негативный результат.

Общей чертой обоих случаев в морфологическом исследовании мозга была типовая локализация изменений равно макроскопических, как и микроскопических, дающая возможность распознать оливо-пункто-церебеллярную атрофию. Подробный анализ морфологической картины показал, что в обоих случаях выступали, кроме того, значительные узурры нервных клеток в мозговой коре, главным образом, в лобной и височной частях, в полосатом теле (*corpus striatum*), а также в черном веществе и в *locus coeruleus*. Сохранившиеся нервные клетки проявляли часто дегенеративные изменения в виде липидной дегенерации или-же осевого и хронического заболеваний.

Топография и характер изменений в исследуемых случаях сугеррируют, что оливо-пункто-церебеллярная атрофия не представляет собой заболевание исключительно системного характера, ограничивающегося лишь основными структурами, связанными функционально и происходящими из общего отрезка *matrix*, но охватывает также иные отдаленные элементы нервной системы.

Нет оснований предполагать, что это ретроградная дегенерация, являющаяся непосредственным последствием атрофии основных (базисных) структур.

В работе продискутирована очередность возникновения изменений и их взаимная патогенетическая связь, равно как возможное влияние экзогенных факторов, модифицирующих морфологическую картину.

Кроме того, обращено внимание на то обстоятельство, что обобщенный характер наблюдаемых изменений может являться источником диагностических трудностей в течении клинических наблюдений.

E. Tarnowska-Dziduszko

NEUROPATHOLOGICAL PICTURE OF OLIVO-PONTO-CEREBELLAR ATROPHY

Summary

The purpose of the study was the morphological analysis of a rare syndrome in order to establish in detail the structure and topography of the occurring changes. It had to be established whether only the regions typical for the disease are affected, thus justifying the diagnosis of systemic atrophy, or whether lesions occur in other parts of the brain and what is their range and character.

The investigations with the application of the technique of large sections across the cerebral hemispheres and cerebellum concerned two cases. Both the patients died in the 58th year of life suffering from the disease for 5 years. In the first

case olivo-ponto-cerebellar degeneration (o.p.c.) and in the second case disseminated sclerosis were clinically diagnosed. The family history was negative in both cases.

The common feature in both cases in morphological examination of the brain was the typical localization of both the macroscopic and microscopic changes, which allowed the diagnosis of olivo-ponto-cerebellar atrophy. A detailed analysis of the morphological picture showed that there occurred, moreover, in both cases decreases in the nerve cells of the cortex mainly in the frontal and temporal area, in the corpus striatum and in the *substantia nigra* and *locus coeruleus*. The preserved nerve cells exhibited frequently changes such as lipid degeneration or axonal and chronic affection.

The topography and character of the changes in the cases studied suggest that o.p.c. atrophy is not an exclusively systemic disease limited solely to basal structures functionally related to and derived from a common segment of the matrix. It involves also distant elements of the nervous system.

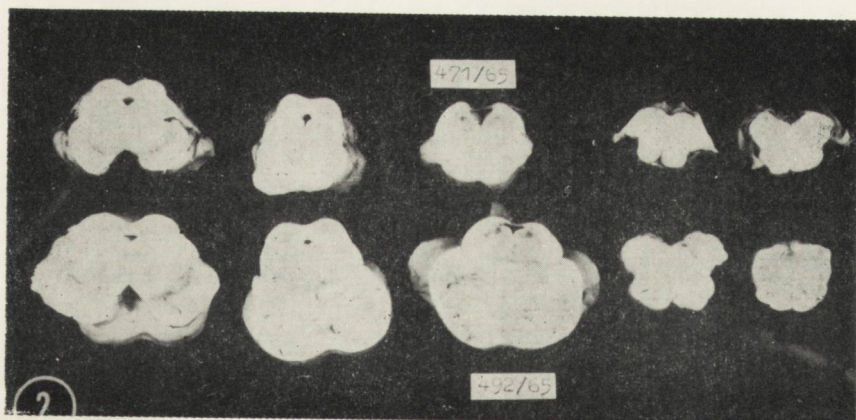
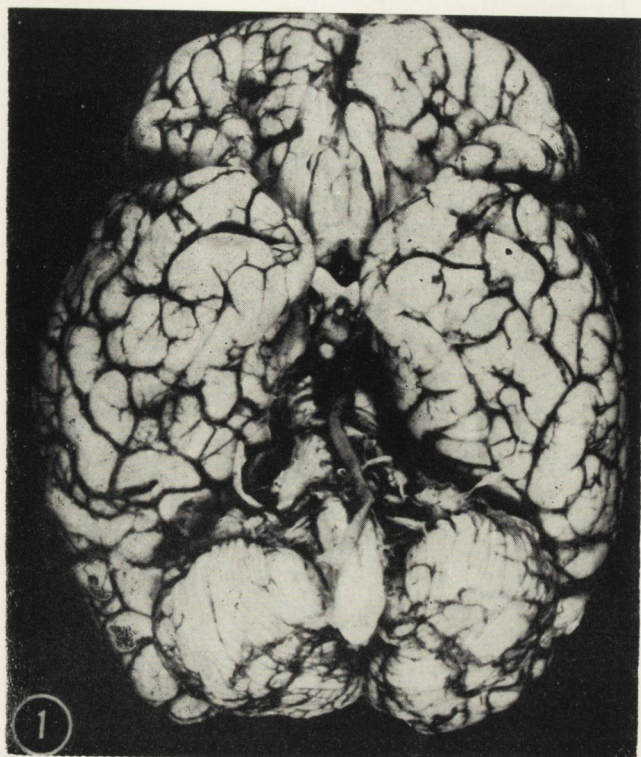
There are no grounds to assume that this degeneration is regressive as a direct consequence of atrophy of basal structures.

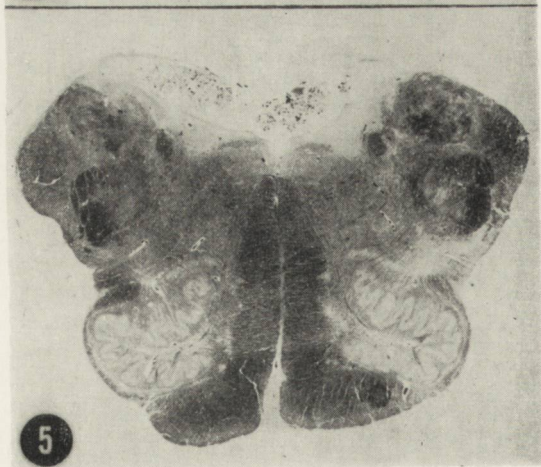
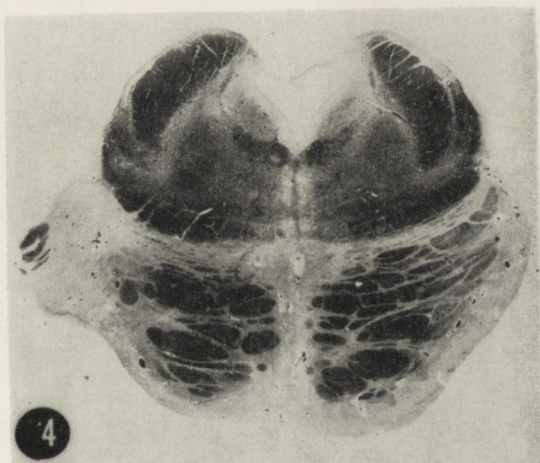
The sequence in which the changes occur and their pathogenetic interrelations are discussed as well as the possible influence of exogenic factors which may modify the morphological picture.

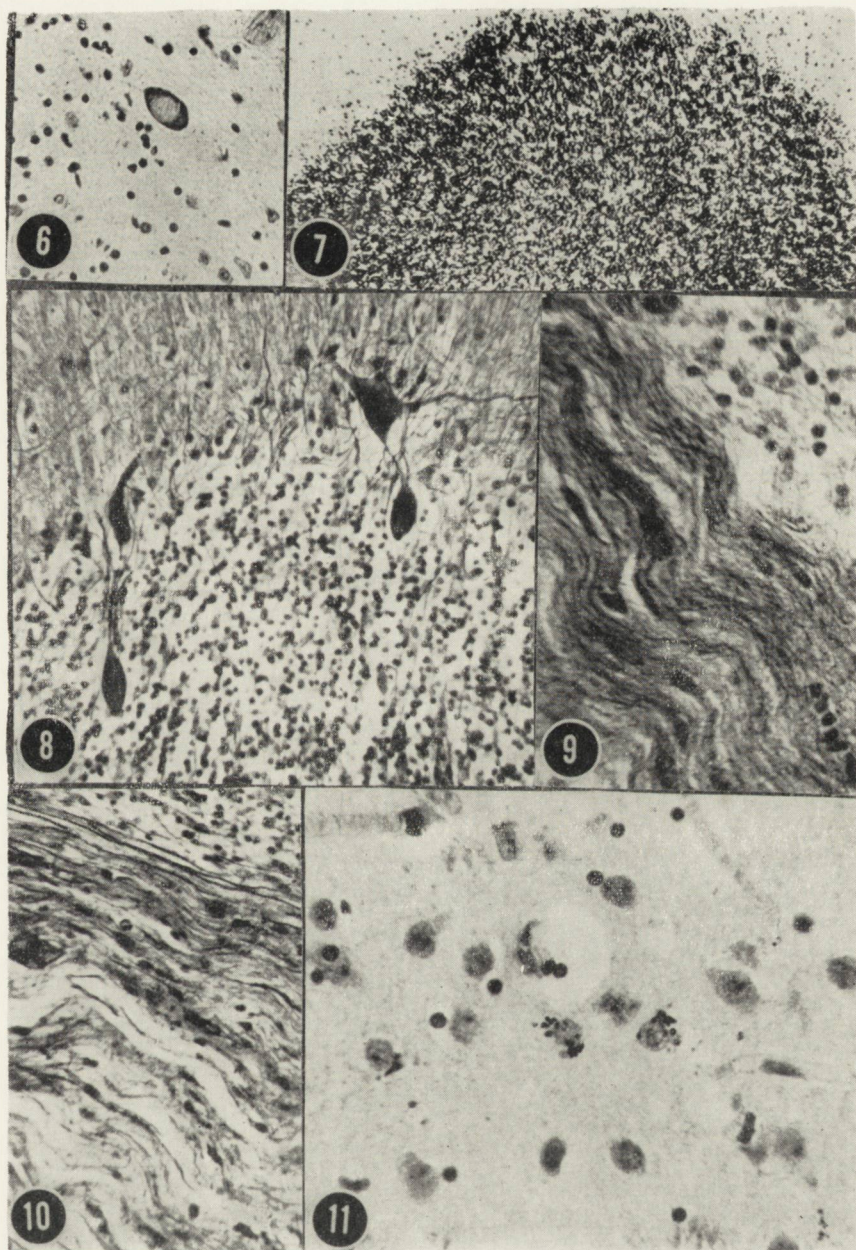
Attention is called to the fact that the generalized character of the changes observed may be the cause of diagnostic difficulties in the course of clinical observation.

PIŚMIENICTWO

1. Bogaert L. van, Bertrand I.: Une variété d'atrophie olivo-pontine à évolution subaiguë avec troubles démentiels. *Rev. Neurol.*, 1929, 51, 165—178.
2. Bogaert L. van: Sur une atrophie cérébelleuse tardive du type Marie-Foix-Alajouanine héréditaire et familiale avec une atrophie pallidale partiellement muette. *J. Belge Neurol. Psychiat.*, 1947, 47, 268—286.
3. Chandler J. H., Bebin J.: Hereditary cerebellar ataxia olivopontocerebellar Type. *Neurol. (Minneapolis)*, 1956, 6, 187—195.
4. Critchley M., Greenfield J. G.: Olivo-ponto-cerebellar atrophy. *Brain*, 1948, 71, 343—365.
5. Déjerine J., Thomas A.: L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nov. Iconogr. Salpêtrière* 1900, 13, 330—370 (cyt. wg pozycji 14).
6. Essick C. R.: The development of the nuclei pontis and the nucleus arcuatus in man. *Amer. J. Anat.*, 1912, 13, 25—54 (cyt. wg pozycji 4).
7. Geary J. R., Earle K. M., Rose A. S.: Olivopontocerebellar Atrophy. *Neurol. (Minneapolis)*, 1956, 6, 218—224.
8. Gerstenbrand F., Weingarten K.: Beitrag zum Problem der Systematrophien des Kleinhirns. *Wien. Klin. Wschr.* 1962, 74, 702—705.
9. Greenfield J. G.: System degenerations of the cerebellum, brain stem and spinal cord. *W Greenfield's Neuropathology*. E. Arnold, London 1963, 589—594.
10. Meyer J. E.: Über eine kombinierte Systemerkrankung im Klein-, Mittel- und Endhirn. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1949, 182, 731—738.
11. Pentschew A.: Marchiafava — Bignamische Krankheit. *Henke-Lubarsch Handbuch spez. path. Anat. Histol.* Springer, Berlin 1958, 13/2B, 2235—2240.







12. Scherer H. J.: Extrapyramidale Störungen bei der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie. Z. Neurol. Psychiat., 1933, 145, 406—419.
13. Staufenberg V.: Zur Kenntnis des extrapyramidal motorischen Systems und Mitteilung eines Falles von sog. "Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse". Z. Neurol. Psychiat., 1918, 39, 1 (cyt. wg pozycji 4).
14. Uhle G.: Die systematische Atrophie des Brückenfusses und der unteren Oliven. Henke-Lubarsch-Handbuch spez. path. Anat. Histol. Springer, Berlin 1957, 13/1A, 967—975.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Na zdjęciu podstawy mózgu widoczne znaczne zmniejszenie wymiaru pnia mózgowego i mózdzku.

Fig. 1. On photo of base of brain the great reduction in size of the brain stem and cerebellum is visible.

Ryc. 2. Zestawienie makroskopowego obrazu pnia mózgowego w przypadku I (471/65) z przypadkiem nie wykazującym zmian patologicznych.

Fig. 2. Comparison of macroscopic picture of brain stem in case I (471/65) with a case not exhibiting pathological changes (492/65).

Ryc. 3. Rozlana całkowita demielinizacja istoty białej obu półkul mózdzku. Barwienie met. Weila.

Fig. 3. Diffuse total demyelination of white matter of both cerebellar hemispheres. Staining after Weil.

Ryc. 4. Zanik części podstawnej mostu z demielinizacją włókien poprzecznych. Barwienie met. Weila.

Fig. 4. Atrophy of basal part of pons with demyelination of transverse fibres. Staining after Weil.

Ryc. 5. Zanik części podstawnej opuszki, demielinizacja włókien we wnękach oliwek dolnych. Barwienie met. Weila.

Fig. 5. Atrophy of basal part of medulla oblongata, demyelination of fibres in hili of inferior olives. Staining after Weil.

Ryc. 6. Centralna tigroliza w zachowanych komórkach jąder własnych mostu. Barwienie fioletem krezyłu. Pow. 200 X.

Fig. 6. Central tigrolysis in persistent cells of nuclei proprii pontis. Cresyl violet, X 200.

Ryc. 7. Rozlany zanik komórek Purkinjego. Przerost warstwy glejowej Bergmanna. Barwienie fioletem krezyłu. Pow. 60 X.

Fig. 7. Diffuse disappearance of Purkinje cells. Hypertrophy of Bergmann's glia layer. Cresyl violet, X 60.

Ryc. 8. Torpedowate rozdęcie aksonów zmienionych zwyrodnieniowo komórek Purkinjego. Barwienie met. Bielschowsky'ego. Pow. 200 X.

Fig. 8. Axonal torpedos of Purkinje cells. Staining after Bielschowsky, X 200.

Ryc. 9. Intensywna glejoza włóknista w osiach płacików mózdzku. Barwienie met. Kanzler-Arendta. Pow. 400 X.

Fig. 9. Intensive fibrous gliosis in axes of cerebellar lobules. Staining after Kanzler-Arendt, X 400.

Ryc. 10. Pogranicze obszaru demielinizacji w istocie białej mózdzku. W jego obrębie widać całkowite zniszczenie włókien osiowych. Barwienie met. Bielschowsky'ego. Pow. 200 X.

Fig. 10. Border of demyelination region in white matter of cerebellum. Within this region total destruction of axons is seen. Staining after Bielschowsky, X 200.

Ryc. 11. Ziarnistości wokół jąder astrocytów w łupinie. Barwienie fioletem krezyłu. Pow. 200 X.

Fig. 11. Granulations around astrocyte nuclei in putamen. Cresyl violet, X 200.

ANNA TARASZEWSKA, ZOFIA ZALESKA-RUTCZYŃSKA

WODOGŁOWIE WRODZONE U MYSZY SZCZEPU BN i C₅₇BL

Pracownia Neuropatologii Porównawczej Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik Pracowni: Prof. dr med. E. Osetowska

Zakład Hodowli Zwierząt Laboratoryjnych PAN

Kierownik: inż. F. Luszawski

Patologia spontaniczna zwierząt laboratoryjnych jest jednym z podstawowych zagadnień, którego znajomość konieczna jest dla właściwej oceny materiału biologicznego używanego do doświadczeń, ma więc znaczenie przy doborze zwierząt do doświadczenia i przy interpretacji wyników doświadczenia.

W aspekcie neuropatologii porównawczej spontaniczne schorzenia mózgu u zwierząt mogą stanowić naturalny model badań doświadczalnych nad patomechanizmem choroby. Jest to szczególnie istotne w obserwacji chorób dziedzicznych o.u.n. ze względu na możliwości dowolnej lub prawie dowolnej reprodukcji osobników chorych. Niniejsze doniesienie dotyczy myszy szczepów BN i C₅₇BL linii 6JN, u których stwierdzono podczas prowadzenia hodowli wsobnej występowanie wodogłowa wrodzonego o cechach dziedzicznych. Myszy tych szczepów mają szerokie zastosowanie w badaniach doświadczalnych, zwłaszcza w badaniach nad nowotworami i w immunologii, bezpośrednio więc praktycznym celem niniejszego doniesienia jest zwrócenie uwagi eksperymentatorów i hodowców na możliwość występowania w tych szczepach myszy z wodogłowiem.

Wodogłowie wrodzone jest częstą anomalią o nie wyjaśnionej etiologii u ludzi i zwierząt. Na udział czynników genetycznych w etiologii niektórych przypadków wodogłowa wrodzonego wskazują obserwacje dotyczące rodzinnego występowania wodogłowa u ludzi (Brolé 1953) jak i liczne obserwacje dziedzicznych postaci wodogłowa u różnych gatunków zwierząt domowych i laboratoryjnych (Kobozieff 1955, Gliman 1965). U myszy znane są trzy różne typy wodogłowa dziedzicznego oznaczone w katalogu mutantów myszy jako hy-1, hy-2, hy-3 (Sidman

i wsp. 1965), które odpowiadają postaciom wodogłowia zidentyfikowanemu kolejno przez Clarka (1932), Zimmermanna (1933) i Grüneberga (1943).

Wodogłowiu hy-1 opisane przez Clarka w Ameryce dotyczyło myszy domowych charakteryzujących się zwiniętym ogonem, i wywołane było działaniem genu recesywnego przekazywanego zgodnie z prawem prostego mendelowskiego rozszczepienia. Homozygoty ujawniały wodogłowiu powiększenie czaszki w 2-im tygodniu po urodzeniu, większość myszy wkrótce ginęła, ale niektóre osiągały dojrzałość płciową i były zdolne do rozmnażania. Przyczyną wodogłowia było zżęzenie wodociągu o typie prawdziwej stenozji.

Zimmermann wykrył dziedziczne wodogłowiu hy-2 w szczepie myszy dzikich, które przebiegało z cięższymi objawami klinicznymi niż hy-1, połączone było z zahamowaniem wzrostu i sterlnością myszy po przeżyciu do okresu dojrzałości. Histologicznie mózgi nie były badane. Wodogłowiu dziedziczyło się prostym sposobem recesywnym, ale spowodowane było przez odmienny gen recesywny niż hy-1 (Clark 1935).

Typ hy-3 opisał Grüneberg w Anglii u myszy heterogennych uwsobnionych pochodzących od szczepu myszy białych i szczepu CBA, u których wodogłowiu rozwijało się w następstwie działania genu recesywnego o niecałkowitej penetracji. Działanie genu polegało na systemowym zaburzeniu wzrostu i kostnienia szkieletu, przy czym duże anomalie występujące w kościach podstawy czaszki powodowały skrócenie *basiscranium*, utrudnienie krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego na podstawie mózgu i w następstwie wtórny rozwój wodogłowia (Grüneberg 1963). Myszy te były przeważnie karłowate i ginęły w okresie 4—5 tyg. życia. Patomechanizm tego wodogłowia jest podobny do wodogłowia opisywanego w patologii ludzkiej w przypadkach dziedzicznej achondroplazji. Poza tymi typami, odrębne postaci wodogłowia dziedzicznego u myszy, występujące jako cecha recesywna, opisali Eaton (1952) i Kobozieff (1955). Na większą uwagę zasługują badania Bonnevie i Brodala (1946), którzy stwierdzili wodogłowiu dziedziczne u myszy wywołane zaburzeniami rozwojowymi sklepienia komory IV o obrazie zmian nasuwającym analogie dla wyjaśnienia patomechanizmu wodogłowia w zespole Dandy-Walkera u ludzi (Brodal i wsp. 1959).

Wodogłowiu u myszy szczepu BN i C₅₇BL dotychczas nie było opisywane, a nasza obserwacja pochodzi z hodowli szczepowej myszy w Zakładzie Hodowli Zwierząt Laboratoryjnych PAN z lat 1966—1967, gdzie wśród innych szczepów hodowlanych, jak C₃H/He, CFW, R_{III}/19c, A/St, Balb/C, B₁₀/D₂, B₁₀LP, nie stwierdzono przypadków wodogłowia. Myszy wszystkich szczepów hodowane były w tych samych warunkach i otrzymywały jednakową dietę.

OBSERWACJA KLINICZNA

Myszy z objawami wodogłowia odróżniały się od zdrowych zwierząt z tego samego miotu charakterystycznym kopulastym wysklepieniem czaszki, ogólnym opóźnieniem w rozwoju i osłabieniem kondycyjnym, były mniejsze od rodzeństwa zdrowego, niekiedy karłowate, mniej ruchliwe, często z objawami niedowładów kończyn (ryc. 1).

Pierwsze objawy zewnętrzne wodogłowia zaznaczały się w 2 tyg. życia, a w okresie odstawienia od matki (30 dzień życia) widoczne było już wyraźnie nadmierne wysklepienie mózgowca. Przy ogólnym opóźnieniu w rozwoju stwierdzano również niedokształcenie zewnętrznych narządów płciowych, co powodowało trudności w określeniu płci. Przeważnie konieczne było przedłużanie okresu odstawienia od matki ze względu na zmniejszoną samodzielność tych zwierząt, których duża część ginęła przed okresem dojrzałości. Te myszy, które przeżywały i osiągały dojrzałość, były prawdopodobnie niezdolne do rozmnażania się, ponieważ potomstwa od myszy chorych nie udało się nam uzyskać.

W miotach od samic klinicznie zdrowych stwierdzano wodogłowie u osobników obu płci i równocześnie myszy normalne bez wodogłowia. W niektórych miotach od tej samej samicy nie stwierdzano myszy z wodogłowiem, podczas gdy w poprzednich i następnych miotach pojawiały się w różnych stosunkach ilościowych. Ogólnie w szczepie BN było w obserwacji około 20 myszy z rozpoznaniem wodogłowia, co stanowiło 3—4% potomstwa, a w szczepie C₅₇BL/6JN około 15 myszy z wodogłowiem tj. 4—6% potomstwa. Jest to tylko pozornie niski odsetek, ponieważ jest obliczany w stosunku do potomstwa w całym szczepie, a nie w stosunku do pojedynczych podlinii lub pokoleń, które mogły być wybiórczo obciążone.

Dalsza obserwacja tych szczepów została przerwana w związku z reorganizacją Zakładu, dlatego też nie wszystkie badania są kompletne.

Badanie sekcyjne wykonano u kilku losowo wybranych myszy w wieku 3—6 mies. W narządach wewnętrznych z odchyłami stwierdzano u przypadków karłowatych proporcjonalne pomniejszenie narządów mięsistych jak nerka, wątroba, śledziona, a mikroskopowo zwyrodnienie torbielowate wątroby i nerki (przyp. 34/67), w pozostałych przypadkach anomalii nie zauważono. Mózgowca wykazywała powiększenie i uwypuklenie sklepienia oraz szerokie rozsuniecie szwów strzałkowego i węglowego, w które wpuklały się balonowo rozdęte półkule mózgu, o bardzo cienkich ścianach zapadających się wiotko przy wyjmowaniu mózgu.

Do badania neuropatologicznego pobrano mózgi od 7 myszy ze szczepu BN, natomiast ze szczepu C₅₇BL/6JN otrzymano tylko 1 mózg, stąd ocena zmian neuropatologicznych dla tego szczepu jest niedostateczna.

Mózgi zatopione w parafinie krojono w serii nieciągłej, pobierając skrawki w płaszczyźnie czołowej z 5 poziomów przechodzących przez: przednie rogi komór bocznych, zwoje podstawy i wzgórze z hipokampem, pograniczne wzgórze ze śródmózgowiem, przednią część rdzeniomózgowia, tylną część rdzeniomózgowia. Preparaty barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, met. v. Gieson, met. Heidenhaina, met. Kanzler-Arendta.

BADANIE NEUROPATOLOGICZNE

Zmiany wywołane wodogłowieciem we wszystkich badanych mózgach kształtowały się podobnie, różniąc się jedynie stopniem nasilenia w zależności od przypadku. Podany poniżej opis jest zbiorczym podsumowaniem zmian najczęstszych. Na poziomie wczesnej okolicy czołowej stwierdzano zmiany niewielkie, ograniczone tylko do poszerzenia przednich rogów komór bocznych, podczas gdy struktury anatomiczne przodomózgowia na tym poziomie — *corpus callosum*, *area septalis*, zwoje podstawy i kora, zachowane są prawidłowo (ryc. 2). Na dalszym poziomie czołowym następuje już połączenie rogów przednich komór bocznych w jedną jamę, której część środkowa przechodzi pomiędzy ścieńczałym *c. callosum* i zepchniętą ku dołowi blaszką przegrodową oderwaną od *c. callosum* (ryc. 3). Równocześnie obserwuje się stopniowo całkowity zanik *c. callosum* w linii pośrodkowej, na poziomie obecnej jeszcze blaszki przegrodowej (ryc. 4). Na poziomie przedniej części międzymózgowia następuje dalsze powiększanie się wspólnej już jamy komór bocznych i cieńczenie płaszcza półkul kosztem zaniku istoty białej, natomiast kora jest stosunkowo gruba, bogatokomórkowa, z wykształconą warstwowością. Również zwoje podstawy i wzgórze są dobrze rozwinięte o prawidłowej strukturze jądrowej.

Przy zupełnym już braku *c. callosum* obserwuje się nieprawidłowe stosunki w formacjach sklepienia i hipokampa. Powierzchnia grzbietowa sklepienia jest wolna, otoczona przestrzenią płynową, a bocznie odchodzące strzępki są ścieńczałe (ryc. 5). Hipokamp, który normalnie na poziomie wzgórze jest całkowicie rozwinięty i grubym półkolistym wałem otacza międzymózgowie, tutaj pojawia się późno w postaci wąskich, szczątkowych płytek, ustawionych strzałkowo w części środkowej jamy komorowej nad wzgórzem (ryc. 6). Bardziej ku tyłowi, przy jeszcze większym poszerzeniu jamy płynowej, hipokamp wypchnięty zostaje w szczelinę podłużną, pomiędzy rozsunięte krawędzie bardzo ścieńczonego płaszcza półkul. Mimo szczątkowych rozmiarów widoczne jest wykształcenie struktur komórkowych hipokampa, bardzo wyraźne pasma komórkowe kory hipokampa i zakrętu zębatego, brak jest natomiast

spoidła grzbietowego hipokampa (ryc. 7). Przyśrodkowo dolne ograniczenie komory naokoło międzymózgowia utworzone jest przez cienkie strzępki hipokampa i tkankę naczyniówkową. W kierunku biegunów tylnych półkul, hipokamp zwiększa swoją objętość i przesuwana się na przyśrodkową ścianę półkuli z równoczesnym przemieszczeniem się do poziomu śródmózgowia, gdzie obserwuje się poszerzenie wodociągu mózgu (ryc. 8). Śródmózgowie i opuszka rozwinięte są normalnie, natomiast mózdzek wykazuje nieprawidłowości w topografii poszczególnych płacików i zawojów. Stwierdza się niedokształcenie robaka dolnego, niesymetryczny podział na półkule i nieprawidłowo ukształtowane sklepienie komory IV (ryc. 9). W jednym przypadku obserwowano zupełnie odwrócone stosunki anatomiczne mózdzku: chaotyczny układ zawojów nad powierzchnią grzbietową opuszki, a na sklepieniu mózdzku znajduje się warstwa wyściółki przechodząca w spłot naczyniówkowy, pokrywająca istotę białą graniczącą z oponami (ryc. 10, 11). Poza przedstawionymi powyżej zmianami anatomicznymi, w niektórych przypadkach stwierdzano ponadto zmiany krwotoczne w postaci złogów hemosyderyny w pograniczu jam komorowych, albo świeże drobne wynacynienia w mózdzku i częściach podstawnych mózgu, oraz pojedyncze nacieki limfocytarne okołonaczyniowe w tkance mózgowej i w oponach o charakterze odczynu symptomatycznego.

Splot naczyniówkowy nie wykazywał istotnych zmian. Zmiany anatomiczne w mózgu pochodzącym ze szczepu C₅₇BL/6JN, kształtowały się podobnie: — wczesny zanik *c. callosum*, redukcja i grzbietowe przemieszczenie przedniej części hipokampa, ogromne poszerzenie komór bocznych i ścięczenie płaszczki półkul.

OMÓWIENIE

Stwierdzone wodogłowie ma charakter wodogłowia wewnętrznego, manifestującego się ogromnym poszerzeniem komór bocznych i stosunkowo niewielkim poszerzeniem komory III, wodociągu i komory IV. W półkulach mózgu największe zmiany anatomiczne występują w *pallium*, hipokampie i spoidłach. Dla wodogłowia wewnętrznego charakterystyczne jest, że powiększanie się komór bocznych postępuje kosztem redukcji *pallium* w częściach grzbietowych, bocznych, kaudalnych i frontalnych, podczas gdy części podstawne półkul i zwoje podstawy pozostają lepiej zachowane. Prawidłowo wykształcone zwoje podstawy i prawidłowa cytoarchitektonika kory świadczą, że zniszczenia powstawały w normalnie rozwijających się półkulach. Zanik istoty białej, redukcja spoidła, przemieszczenie i zanik przedniej części hipokampa,

wydają się być uwarunkowane zwykłym w wodogłowi, mechanicznym działaniem destrukcyjnym gromadzącego się nadmiernie płynu i narastającego ciśnienia wewnątrzkomorowego.

Na badanych skrawkach nie stwierdzono miejsca zamknięcia drogi przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Poszerzenie wodociągu przekazuje o tym, że międzykomorowa droga krążenia płynu mózg.-rdz. jest wolna. Brak jest nam również bezpośredniego dowodu na to, że przyczyną wodogłowia jest utrudniony odpływ płynu z układu komorowego do przestrzeni podpajęcznych przez otwory komory IV. Jednak o tym punkcie można myśleć w związku ze stwierdzonymi zniekształceniami i hipoplazją mózdzku. Szczególnie przemieszczenie tkanki wyściółkowej i splotu naczyńiówkowego w jednym z przypadków oraz powtarzające się niedokształcenie robaka dolnego, sugeruje możliwość istnienia pewnych nieprawidłowości rozwojowych w obrębie sklepienia komory IV, podobnie jak przy wodogłowi myszy, opracowanym przez Bonnevie i Brodala (1946). Uwzględniając, że u myszy z wodogłowiem występowało opóźnienie wzrostu a nawet karłowatość, można też myśleć o podobnym patomechanizmie wodogłowia jak w szczepie myszy Grüneberga, z tym że ewentualne wady kostnej pokrywy czaszki dotyczyłyby przede wszystkim tylnego dołu czaszki z uwagi na stwierdzone zmiany mózdzku. Przyjmując taką możliwość, jest prawdopodobne, że niestosunek między rozwijającym się mózdzkiem a nieprawidłowo kostniejącą pokrywą tylnego dołu czaszki, mógł doprowadzić z jednej strony do powstania zniekształceń w mózdzku, a z drugiej strony do utrudnienia odpływu płynu z układu komorowego do zbiornika mózdzkowego lub dalszych przestrzeni podpajęcznych.

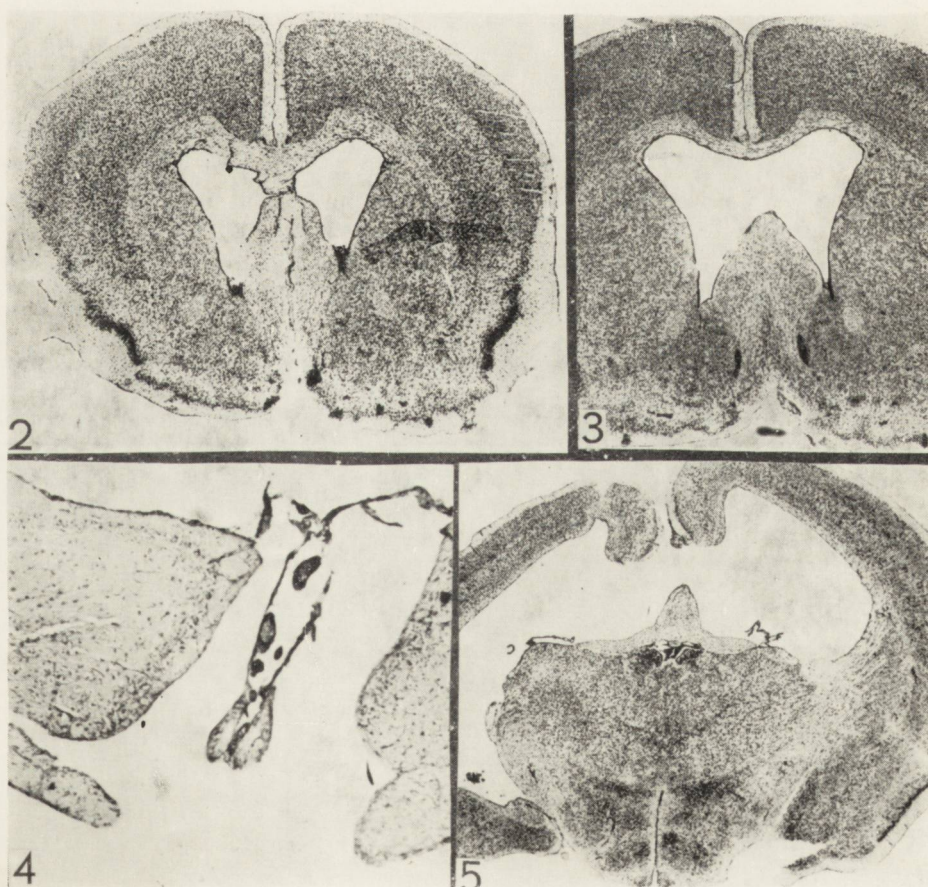
Obserwowane przez nas wodogłowie wrodzone u myszy szczepowych należy uważać za wadę uwarunkowaną podłożem genetycznym.

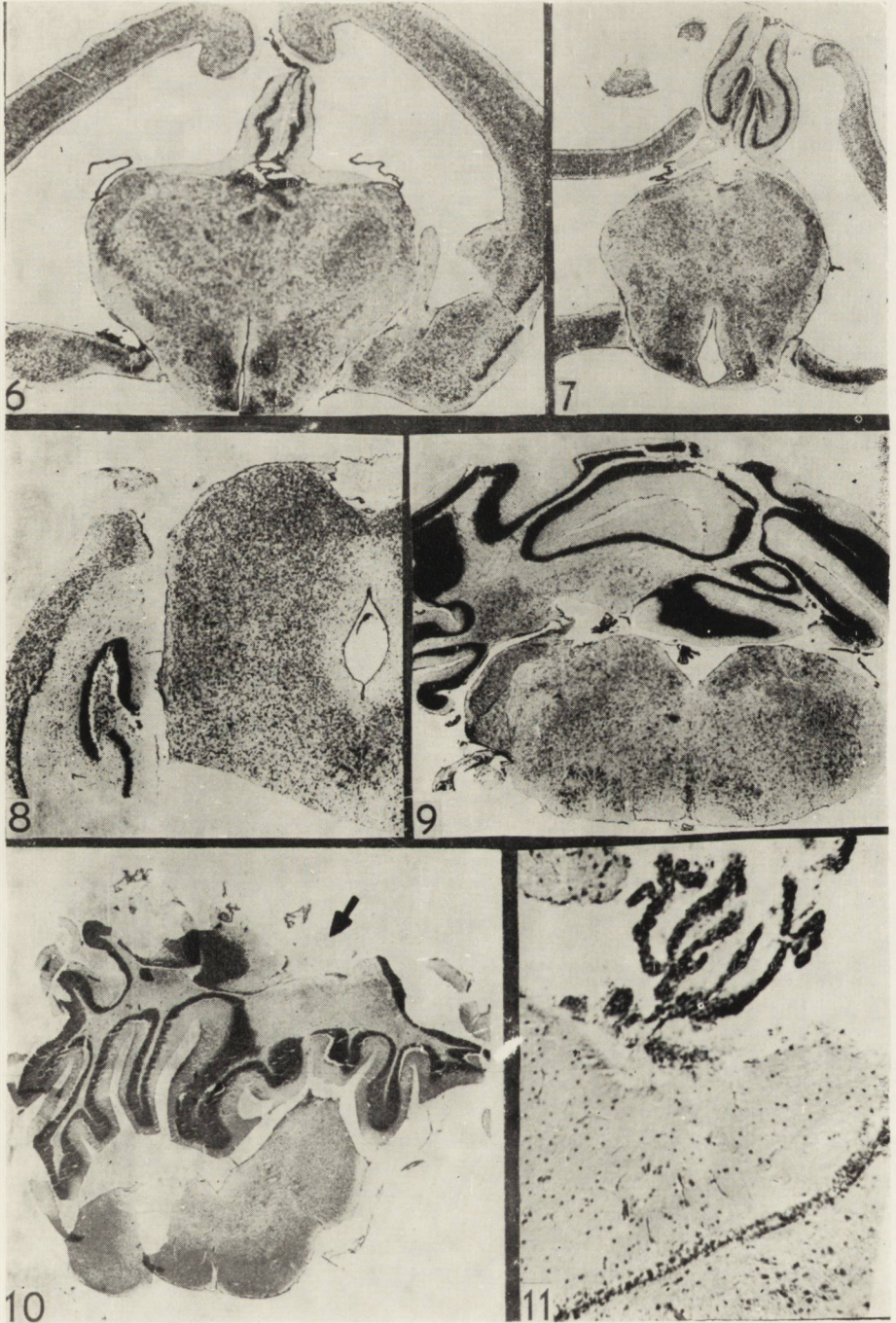
Prowadzenie hodowli wsobnej, której celem jest uzyskanie zwierząt homozygotycznych przez kojarzenie w bliskim pokrewieństwie (brat \times siostra), stwarza warunki do ujawniania się genów recesywnych, niezależnie od tego, czy są to geny pochodzące z heterozygotycznych linii rodzicielskich, czy geny zmutowane powstałe już we wsobnym szczepie homozygotycznym. Mutacja w szczepie wsobnym jest zawsze ograniczona do pojedynczej linii potomstwa i początkowo powoduje heterozygotyczność zwierząt w stosunku do genu zmutowanego. Dalsze kontynuowanie wsobności prowadzi do powstania podlinii homozygotycznej z nową cechą uwarunkowaną tym genem.

Wiele obserwacji tego rodzaju opisanych jest we wsobnym szczepie C₅₇BL i C₅₇BR (Carpenter i wsp. 1957). Ujawnienie się szkodliwych genów recesywnych osłabia szczep lub linię, ale równocześnie niepełno-



Ryc. 1





wartościowość biologiczna osobników obciążonych często łączy się z eliminacją ich drogą selekcji naturalnej.

Jeśli chodzi o wodogłowie, w żadnym z obserwowanych typów u myszy nie otrzymano linii, w której wszyscy potomkowie posiadaliby wodogłowie, a raczej odwrotnie, u szczepu Grüneberga np. obserwowano, że dalszy wsobny chów zmniejszył proporcję przypadków z wodogłowiem (Berry 1961). W naszych szczepach również nie zyskano linii homozygotycznej następnych pokoleń od myszy z wodogłowiem, natomiast myszy te, różniące się od populacji otrzymywanej podczas prowadzenia inbредu, możemy uważać za mutanty genetyczne o cechach recesywnych.

A. Тарашевска, З. Залеска-Рутчиньска

ВРОЖДЕННАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ У МЫШЕЙ ЛИНИИ BN И C₅₇BL

Содержание

У мышей линии BN и C₅₇BL/6JN, во время проведения инбридинга наблюдалось проявление случаев врожденной гидроцефалии в форме наследственного рецессива.

Мыши с гидроцефалией рождались у клинически здоровых самок, составляя 3—4% потомства во всей линии BN и 4—6% потомства в линии C₅₇BL/6JN. Гидроцефалия распознавалась в 1-ом месяце после рождения по увеличенной и куполообразной форме мозгового черепа. Кроме того, у мышей с гидроцефалией наблюдалось запоздание развития, замедление роста, частые невладения конечностью, уменьшение подвижности и общее ослабление. Часть мышей погибала не достигнув зрелости. От взрослых мышей с гидроцефалией не получалось следующих поколений из-за неспособности к размножению. Нейропатологическое исследование выявило далеко зашедшую внутреннюю гидроцефалию. Анатомические изменения вызванные гидроцефалией имели характер вторичных повреждений на фоне правильно развитых структур мозга и относились в основном к гипокампу, коре больших полушарий и мозговым спайкам. В мозжечке обнаружено недоразвитие нижнего червячка, а также топографическое перемещение извилин в мозжечке, сосудистого сплетения и эпендимы. Дискутируется возможность предполагаемой зависимости между этими изменениями в мозжечке и развитием гидроцефалии. Проведено также сравнение наблюдаемой нами гидроцефалии у мышей линии BN и C₅₇BL/6JN с известными в литературе типами наследственной гидроцефалии у других мышей.

A. Taraszewska, Z. Zaleska-Rutczyńska

CONGENITAL HYDROCEPHALUS IN MICE OF THE BN AND C₅₇BL STRAINS

Summary

In inbred mice of the BN and C₅₇BL/6JN strains cases of congenital hydrocephalus of hereditary recessive type were observed.

Mice with hydrocephalus were born from clinically healthy females. They constituted 3—4 and 4—6 percent in the progeny of the entire BN and C₅₇BL/6JN strains, respectively. Hydrocephalus could be recognized in the first month after birth from the enlarged and globular vaulting of the brain pan. In the affected mice development was retarded, growth inhibited, frequently paresis of the extremities, reduced mobility and a state of general debilitation were noted. Part of the mice died before reaching maturity. From the adult mice with hydrocephalus no further generations could be obtained since they were incapable of reproduction. Neuro-pathological examination demonstrated hydrocephalus of high degree. The anatomical changes due to this condition were of the character of secondary destruction within the normally developed brain structures, and involved mainly the hippocampus, the hemisphere mantle and the commissures. In the cerebellum underdevelopment of the inferior part of the vermis (inferior peduncle) was found as well as topographic translocations of the cerebellar gyri, the choroid plexus and the ependyma. The possibility of a relation between these changes in the cerebellum and the development of hydrocephalus is discussed. A comparison was also made between the hydrocephalus observed in the present study in mice of the BN and C₅₇BL/6JN strains with the type of hereditary hydrocephalus described in the literature in other mice.

PIŚMIENICTWO

1. Berry R. J.: The inheritance and pathogenesis of hydrocephalus — 3 in the mouse. *J. Path. Bact.*, 1961, 81, 157—167.
2. Bonnevie K., Brodal A.: Hereditary hydrocephalus in the house mouse. IV. The development of the cerebellar anomaly during foetal life with notes on the normal development of the mouse cerebellum. *Skr. Norske Vidensk. Acad. Oslo. I. Mat. Nat. Kl.*, 1946, 4, 1 — 60.
3. Borlé A.: Sur l'étiologie de l'hydrocéphalie congénitale. A propos d'un cas d'hydrocéphalie concordante chez des jumeaux univitellins. *J. Génét.*, 1953, 2, 157 — 202.
4. Brodal A., Hauglie-Hanssen E.: Congenital hydrocephalus with defective development of the cerebellar vermis (Dandy-Walker syndrome). Clinical and anatomical findings in two cases with particular reference to the so-called atresia of the foramina of the Magendie and Luschka. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1959, 22, 99 — 108.
5. Carpenter J. R., Grüneberg H., Russell E. S.: Genetical differentiation involving morphological character in an inbred strain of mice. II. American branches of the C₅₇BL and C₅₇BR strains. *J. Morph.*, 1957, 100, 377 — 388.
6. Clark F. H.: Hydrocephalus, a hereditary character in the house mouse. *Proc. Nat. Acad. Sc. Wash.* 1932, 18, 654—656.
7. Clark F. H.: Two hereditary types of hydrocephalus in the house mouse. (*Mus musculus*). *Proc. Nat. Acad. Sc. Wash.*, 1935, 21, 150 — 152.
8. Eaton O. N.: Abnormalities in the Mouse. *J. Hered.*, 1952, 43, 159 — 166.
9. Gliman J. P. W.: Congenital Hydrocephalus in domestic animals. *Cornell Vet.*, 1956, 46, 487 — 499.
10. Grüneberg H.: Congenital hydrocephalus in the mouse; a case of spurious pleiotropism. *J. Genet.*, 1943, 45, 1 — 21.

11. Grüneberg H.: A study of inherited skeletal disorders in animals. Congenital hydrocephalus. In: The pathology of development. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1963, 24 — 32.
12. Kobozieff N., Pomriaskinsky-Kobozieff N. A., Minge P.: De l'hydrocéphalie héréditaire chez la souris. Contribution a l'étude de l'hydrocéphalie chez les animaux domestiques et de laboratoire. Bull. Biol., 1955, 89, 189—210.
13. Sidman R. L., Green M. C., Appel S. H.: Catalog of the neurological mutants of the mouse. Harvard University Press. Cambridge, Mass. 1965.
14. Zimmermann K.: Eine neue Mutation der Hausmaus: „Hydrocephalus”. Z. Ind. Abstam. Vererb. 1933, 64, 176 — 180.

Adres autorki: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Zespół Neuropatologii, Warszawa, ul. Pasteura 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Mysz 5- miesięczna z wodogłowiem ze szczepu BN, wykazująca objawy niedowładów kończyn i zahamowania wzrostu. Waga myszy — 14 g.

Fig. 1. Mouse 5-month old with hydrocephalus, strain BN. Symptoms of paresis of extremities and growth inhibition. Weight 14 g.

Ryc. 2. Wczesna okolica czołowa mózgu: poszerzenie przednich rogów komór bocznych, poza tym struktura mózgu prawidłowa. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 2. Rostral end of brain region: dilatation of anterior horns of lateral ventricles, the remaining brain structures normal. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 3. Przednie rogi komór bocznych połączone w jedną jamę, oddzielającą *area septalis* od *c. callosum*. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 3. Anterior horns of lateral ventricles marged into one cavity separating *area septalis* from *c. callosum*. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 4. Resztki zanikającego w linii pośrodkowej *c. callosum*. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. $\times 100$.

Fig. 4. Remains of *c. callosum* gradually disappearing in medial line. Paraffin. Cresyl violet. Magn. $\times 100$.

Ryc. 5. Początek międzymózgowia: duże poszerzenie jamy komorowej, ścieńczenie płaszczki półkul, brak *c. callosum*, fornix zanikowy, wzgórze dobrze zachowane. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 5. Beginning of diencephalon: considerable dilatation of ventricular cavity. Hemisphere mantle thinned, *c. callosum* absent, *fornix* atrophic, *thalamus* well preserved. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 6. Hipokamp szczątkowy o nieprawidłowej topografii. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 6. Hippocampus rudimentary with unnormal topography. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 7. Ogromne poszerzenie jamy komorowej. Hipokamp wypchnięty ku górze pomiędzy krawędzie przyśrodkowe ścięźcałego płaszczka półkul. Struktura komórkowa hipokampa wykształcona. Widoczne poszerzenie komory III. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 7. Considerable dilatation of ventricular cavity. Hippocampus pushed upwards between medial edges of thinned mantle. Structure of hippocampus well developed. Dilatation of ventricle III visible. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 8. Na poziomie śródmózgowia hipokamp w normalnym położeniu na przyśrodkowej ścianie półkuli. Wodociąg mózgu nieco poszerzony. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 8. At mesencephalon level hippocampus in normal position on medial surface of hemisphere. Brain aqueduct somewhat enlarged. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 9. Opuszka prawidłowa. W mózdzku nieprawidłowy podział na półkule i niewykształcony robak dolny. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 9. Bull normal. In cerebellum abnormal division into hemispheres and undeveloped lower part of vermis. Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 10. Odwrócony chaotyczny układ zawojów mózdzku. Na sklepiści mózdzku istota biała granicząca z oponami, pokryta wyściółką przechodzącą w splot naczyniówkowy (miejsce oznaczone strzałką). Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. lupowe.

Fig. 10. Reversed chaotic arrangement of cerebellar gyri. On cerebellar globe white matter reaching to meninges, covered with ependyma passing to choroid plexus (arrow). Paraffin. Cresyl violet. Magn. glass.

Ryc. 11. Fragment *ryc. 10.* Splot naczyniówkowy i wyściółka na sklepiści mózdzku. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. $\times 100$.

Fig. 11. Fragment of *Fig. 10.* Choroid plexus and ependyma on cerebellar vault. Paraffin. Cresyl violet. Magn. $\times 100$.

BOGDAN GOETZEN

VASCULARISATION INTERNE DU MÉSENCÉPHALE ET DE LA PROTUBÉRANCE CHEZ L'HOMME *

Laboratoire d'Anatomie, Académie Médicale de Łódź
Directeur du Laboratoire: doc. dr med. B. Goetzen

La vascularisation du mésencéphale ainsi que de la protubérance est un problème des plus complexes de la confrontation pratique de l'angiologie et de la neuropathologie.

La multiplicité des centres nerveux minuscules et différenciés entre eux, les nombreuses variations morphologiques des vaisseaux mésencéphaliques (Biekow 1965) ainsi que la fréquence de la sclérose de l'artère basilaire (Dymecki 1964, 1967) causent que la qualification de l'état normal de la circulation, comme la symptomatologie des troubles vasculaires du tronc cérébral (Krayenbühl, Yasargil 1957, Tivisina 1964), constituent des problèmes les plus complexes concernant la vascularisation cérébrale.

L'idée principale des études anciennes (Foix, Hillemand 1925) et modernes (Ogniew 1950, Lazorthes 1961) effectuées soit par des injections soit par l'angiographie avait pour but la limitation des territoires artériels du tronc cérébral. Les premières recherches angio-radiographiques des veines internes du tronc cérébral chez l'homme ont été exécutées par Hassler en 1967.

L'étude présente concerne la morphologie des artères et des veines mésencéphaliques et protubérantielles internes ainsi que leur territoires vasculaires et leur courant artériel et veineux.

Les investigations ont été effectuées sur cinquante cerveaux des sujets adultes chez lesquels on n'avait pas constaté de lésions cérébrales morphologiques. Dans un cerveau isolé on a injecté du latex dans le polygone de Willis, les sinus longitudinaux supérieurs et inférieurs ainsi que la veine de Galien. Leurs ramifications internes ont été disséquées sous une loupe stéréoscopique.

* Le travail fut présenté pendant le I Symposium de la Neuropathologie de l'Association des Neuropathologues Polonais, Warszawa, mars — 1969.

TOPOGRAPHIE ET TERRITOIRES VASCULAIRES DES BRANCHES MÉSENCEPHALIQUES DE L'ARTÈRE CÉRÉBELLEUSE SUPÉRIEURE DANS LA RÉGION DES PÉDONCULES CÉRÉBELLEUX SUPÉRIEURS (FIG. 1, 2)



Fig. 1. Topographie et territoire vasculaire des branches internes intramésencéphaliques et intracérébelleuses (Ris) de l'artère cérébelleuse supérieure (Cs). Elles viennent d'un réseau artériel qui est formé dans la pie-mère par les branches de celle-ci. Ces branches passent dans le sillon latéral du pédoncule cérébral (Pc) et pénètrent dans le pédoncule cérébelleux supérieur (Ps). Dans ce pédoncule les branches croisent les fibres nerveuses vers la partie supérieure du ventricule IV et vers le noyau dentelé du cervelet (ND). Tct — tectum. Tl — trigonum lemnisci. 7 — a. basilaris. Pm — peduncules cerebellaris medialis.

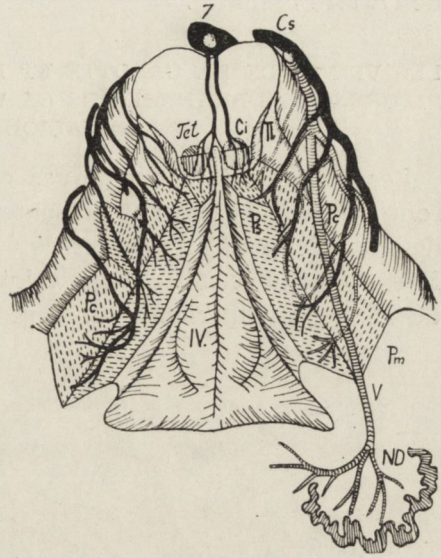
Ryc. 1. Topografia i zakres unaczynienia gałązek wewnętrznych dla śródmózgowia i mózdzku (Ris) tętnicy mózdkowej górnej (Cs). Pochodzą one z sieci tętniczej utworzonej przez jej gałązki w obrębie opony miękkiej. Gałązki te przechodzą przez bruzdę boczną konaru mózgu (Pc) i wchodzą do konaru górnego mózdzku, gdzie krzy-

żują się z włóknami nerwowymi dążąc do górnej części komory IV i do jądra zębatego mózdzku (ND). Tct. — tectum. Tl — trigonum lemnisci. 7 — a basilaris. Pm — peduncules cerebellaris medialis.

Les branches mésencéphaliques de l'artère cérébelleuse supérieure sont au nombre de 6 à 14 d'un diamètre de 60 à 400 microns. Elles se détachent du segment dorsal de l'artère ou de ses ramifications secondaires. Ces branches ont un cours variable et asymétrique. Certaines de ces branches pénètrent directement dans le pédoncule cérébelleux supérieur. Les autres traversent la pie-mère et forment un réseau épais dans la région du pédoncule cérébelleux supérieur. Six à douze artérioles provenant de ce réseau pénètrent dans le pédoncule cérébelleux supérieur. Elles traversent obliquement la calotte vers la ligne médiane et courent dans la couche paraventriculaire du ventricule IV où elles donnent les branches terminales. Ces branches font dans leur trajet de nombreuses collatérales d'un diamètre de 20 à 60 microns qui ont un cours ascendant et parallèle aux fibres du pédoncule cérébelleux supérieur. Ces vaisseaux sont disposés dans la calotte en éventail ou échelonnés en plusieurs couches. Les branches les plus épaisses du réseau, d'un diamètre de 200 à 400 microns pénètrent dans la calotte le long du sillon latéral du pédoncule cérébral surtout dans la partie inférieure de ce sillon. Quelques-unes de ces branches ont un trajet

oblique et paramédiane, ensuite elles tournent latéralement en bas. Le long de leur trajet elles forment des arcs qui entourent le pédoncule cérébral. Les branches mésencéphaliques de l'artère cérébelleuse supé-

Fig. 2. Topographie des branches intramésencéphaliques de l'artère basilaire (7) ainsi que des branches analogues des artères cérébelleuses supérieures (Cs). Dans le tectum (Tct) et dans les pédoncules cérébelleux supérieurs (Ps) les branches mésencéphaliques de l'artère cérébelleuse supérieure gauche se distinguent des branches analogues droites par leur nombre, leur dimension et leur cours. En plus des branches obliques qui alimentent également les parois de la partie supérieure du ventricule IV, il y a des branches en arc qui entourent les fibres du pédoncule cérébral (Pc) du côté médiane. Les branches intramésencéphaliques de l'artère basilaire courent dans la partie médiane du mésencéphale et se ramifient dans la région des tubercules quadrijumeaux inférieurs (Ci) et dans le pédoncule cérébelleux supérieur. Le sang de la partie droite du mésencéphale coule dans 5 branches veineuses. Elles courent souvent par la même voie que les artères intramésencéphaliques et ensuite s'unissent avec la veine du noyau dentelé (ND)



en un tronc commun, qui passe dans les veines cérébelleuses supérieures.

Ryc. 2. Topografia gałązek śródmózgowiowych wewnętrznych tętnicy podstawnej i analogicznych gałązek tętnic górnych mózdzku (Cs). W blaszce czworaczej (Tct) i w górnych konarach mózdzku (Ps) gałązki śródmózgowiowe tętnicy górnej lewej mózdzku różnią się od analogicznych gałązek prawych swoją liczbą, wielkością i przebiegiem. Poza gałązkami skośnymi, które odżywiają również ściany górnej części komory IV istnieją gałązki łukowate, które otaczają pęczki włókien konaru mózgu (Pc) od strony przyśrodkowej. Gałązki śródmózgowiowe wewnętrzne tętnicy podstawnej biegną w części środkowej śródmózgowia i rozgałęziają się w okolicy wzgórków czworaczych dolnych (Ci) i w konarze górnym mózdzku. Z prawej części śródmózgowia krew odpływa przez 5 gałązek żylnych. Przebieg ich jest często ten sam, co tętnic śródmózgowia wewnętrznych, następnie łączą się z żyłą jądra zębatego (ND) we wspólny pień, który uchodzi do żył górnych mózdzku.

rieure comme les artères intérieures des hémisphères cérébraux et du cervelet (Goetzen 1964) ne forment pas d'anastomoses précapillaires et sont des artères terminales au point de vue anatomique.

Il résulte de mes observations que les branches mentionnées forment simultanément un groupe postérieur et latéral des artères mésencéphaliques selon Foix et Hillemand (1925) et dans leur territoire vasculaire contiennent: la lame quadrijumellaire, le pédoncule cérébelleux supérieur, la calotte, le pédoncule cérébral (partiellement) ainsi que les couches périventriculaires et la partie supérieure du ventricule IV. Leur territoire vasculaire se superpose sur le terrain des artères paramédianes

antérieures et latérales de l'artère basilaire, selon classification de Lazorthes (1961). Les centres et les voies du mésencéphale ont une double voie d'alimentation et une vaste circulation collatérale dans le terrain de l'artère basilaire.

LES VEINES DE LA CALOTTE ET DES PÉDONCULES CÉRÉBELLEUX SUPÉRIEURS — LES BRANCHES DE LA VEINE DE GALIEN ET DE LA VEINE MÉSENCEPHALIQUE EXTERNE (FIG. 2, 3)

Les veines mésencéphaliques comparées aux artères correspondantes sont moins fréquentes et présentent un diamètre réduit. Dans la plupart des cas elles sont au nombre de 6 à 8, d'un diamètre de 20 à 80 microns. Elles se forment soit dans la calotte soit dans la couche périventriculaire de la partie supérieure du ventricule IV. Ces veines ont souvent un

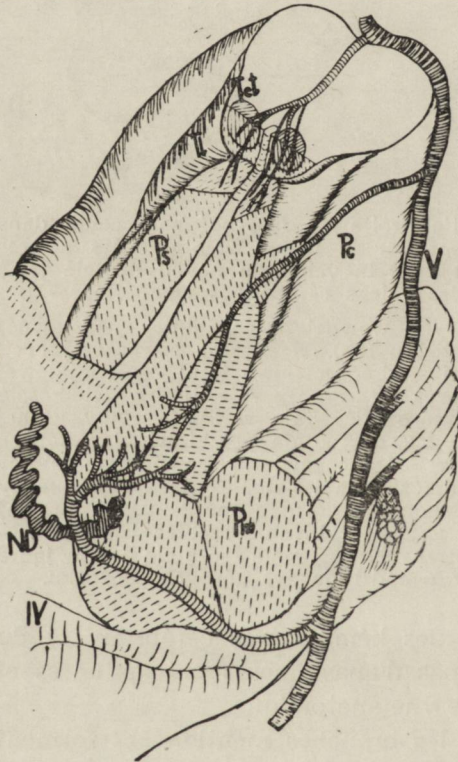


Fig. 3. Topographie des affluents de la veine mésencéphalique externe (V) dans le tectum (Tct) dans la calotte et dans le pédoncule cérébelleux supérieur (Ps). Ces affluents veineux coulent par la voie des branches intramésencéphaliques de l'artère basilaire et de l'artère cérébelleuse supérieure dans la direction antéro-supérieure. La veine importante et unique passe de la région du pédoncule cérébelleux supérieur et du noyau dentelé (ND) vers le bord postérieur du pédoncule cérébelleux moyen (Pm). Tl — trigonum lemnisci. IV — ventriculus quartus.

Ryc. 3. Topografia dopływów żyły śródmózgowia zewnętrznej (V) w blaszce czworaczej (Tct), w nakrywce konaru i w konarze górnym mózdzku (Ps). Te odpływy żyłne przebiegają drogą odpowiadającą gałązkom śródmózgowiowym wewnętrzny tętnicy podstawnej i tętnicy górnej mózdzku w kierunku przednio-górnym. Ważna i jedyna żyła przebiega z okolicy konaru górnego mózdzku i jądra zębatego (ND) w kierunku brzegu tylnego konaru środkowego mózdzku (Pm). Tl — trigonum lumnisci. IV — ventriculus quartus.

trajet commun avec les artères et croisent les fibres du pédoncule cérébelleux supérieur et se dirigent latéralement vers le haut. Dans les cas rares il se forme dans la calotte une veine plus importante de 200 à 300 microns. Elle court latéralement vers le haut entre les fibres du pédoncule cérébelleux supérieur. Les veines précitées forment la voie

principale de l'écoulement sanguin depuis le mésencéphale jusqu'à la veine de Galien. Dans des cas peu nombreux il y a une voie accessoire d'écoulement sanguin à la veine mésencéphalique externe et aux sinus de la base du crâne. Elle est représentée par une veine unique d'un diamètre jusqu'à 300 microns. Elle se forme dans la callotte et dans la partie inférieure du pédoncule cérébelleux supérieur et traverse ensuite le noyau dentelé vers le bord antérieur du pédoncule cérébelleux moyen où elle se jette dans le réseau veineux de la pie-mère. Tout comme les artères les veines mésencéphaliques internes ne forment pas d'anastomoses pré-capillaires, ou plus large.

TOPOGRAPHIE ET TERRITOIRE VASCULAIRE DES BRANCHES INTERNES DE L'ARTÈRE BASILAIRE, DE L'ARTÈRE CÉRÉBELLEUSE INFÉRIEURE ANTÉRIEURE ET DE L'ARTÈRE CÉRÉBELLEUSE INFÉRIEURE POSTÉRIEURE DANS LA PROTUBÉRANCE ET DANS LE PÉDONCULE CÉRÉBELLEUX MOYEN

(FIG. 4 à 9)



Fig. 4. Topographie des branches internes de l'artère basilaire dans la couche des fibres transversales superficielles de la protubérance. Une asymétrie complète de la topographie des origines de ces branches est évidente ainsi que la diversité de leur diamètre
P — pons.

Ryc. 4. Topografia gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej w warstwie włókien poprzecznych powierzchownych mostu. Widoczna jest zupełna asymetryczna topografia odejścia tych gałęzi i różna ich wielkość P — pons.

Vu sa vascularisation, la protubérance occupe une place favorable à côté de l'artère basilaire et reste en contact direct avec toutes les artères cérébelleuses. Les branches internes de l'artère basilaire pénètrent dans la protubérance soit directement soit après un court trajet dans la pie-mère. La morphologie de ces branches, leur nombre, leurs dimensions et leur topographie changent après leur passage de la pie-mère dans la couche superficielle des fibres transversales de la protubérance. Les branches artérielles particulières de la pie-mère donnent à la protubérance jusqu'à 5 ramifications internes. Ainsi de 18 à 20 rameaux de

l'artère basilaire (Blinkow, Glezer 1964) se détachent de 55 à 86 branches internes d'un diamètre de 60 à 300 microns qui traversent la couche des fibres transversales. Les branches internes de l'artère basilaire se détachent de son tronc par des troncs séparés ou par un pédicule, apparaissant soit dans son origine soit dans sa division. Les trois quarts de ces branches sont concentrées entre les faisceaux longitudinaux de la protubérance. Ce sont des troncs séparés en quelques collatérales et de nombreuses ramifications terminales, disposées en éventail. Leur morphologie ressemble aux branches vasculaires longues de la substance

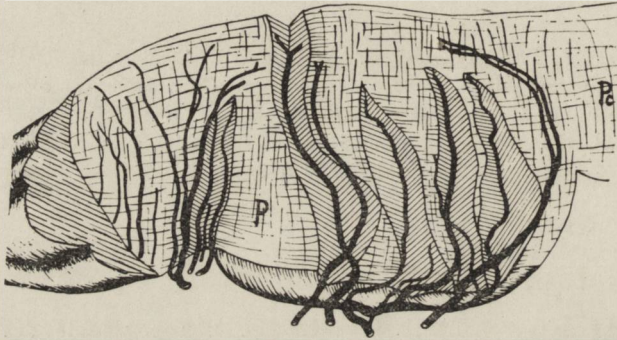


Fig. 5. Topographie et territoire vasculaire des branches internes de l'artère basilaire dans la partie médiane de la protubérance (P). Les branches courent en arc vers la pédoncule cérébral (Pc) et le tubercule facial au fond du ventricule IV. Les branches internes de l'artère basilaire se détachent en un pédicule du tronc de cette artère. Elles pénètrent dans le tronc cérébral et courent en éventail dans la région avoisinant la protubérance et la bulbe.

Ryc. 5. Topografia i obszar unaczynienia gałązek wewnętrznych tętnicy podstawnej w części przyśrodkowej mostu (P). Gałązki biegną łukowato w kierunku kornaru mózgu (Pc) i wzgórka twarzowego w dnie komory IV. Gałązki wewnętrzne tętnicy podstawnej odchodzą jako jeden pień od tej tętnicy. Wnikają one do pnia mózgu i przebiegają wachlarzowato w sąsiedniej okolicy mostu i opuszki.

blanche du cerveau. Elles courent dans la protubérance entre les faisceaux et atteignent différentes couches de tissus. Les branches les plus longues et les plus épaisses pénètrent jusqu'au fond du ventricule IV et également jusqu'à la substance blanche du cervelet. Observées dans les régions symétriques et opposées de la protubérance, elles démontrent une asymétrie et une variabilité de leur cours. Dans leur segment périphérique elles dépassent la ligne médiane et alimentent les régions opposées du fond du ventricule IV. Les classifications appliquées aux branches internes de l'artère basilaire ne comprennent pas les différentes formes de leur parcours aussi je proposerais leur division selon leur territoire vasculaire: Les branches protubérantielles et les branches ponto-cérébelleuses (rr. pontini et pontocerebellares). Les branches protubérantielles de l'artère basilaire courent tout droit d'avant en arrière, soit en arc dans le plan vertical et frontal et attei-

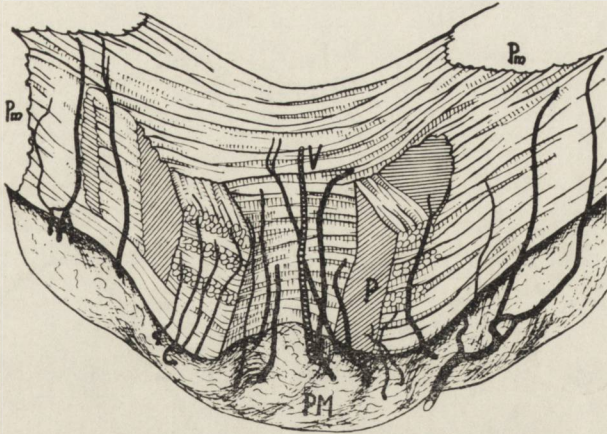


Fig. 6. Topographie des branches internes de l'artère basilaire dans la couche frontale entre 1/3 supérieur et moyen de la protubérance (P) et du pédoncule cérébelleux médian (Pm). Leur cours est asymétrique, presque horizontal de l'avant en arrière. Les vaisseaux se ramifient dans différentes couches du tronc cérébral courent indépendamment des fibres nerveuses et se superposent sur leurs territoires vasculaires. Les branches importantes courent entre les fibres longitudinales et se ramifient dans la partie dorsale de la protubérance. Dans les pédoncules cérébelleux médians les branches courent presque parallèlement aux fibres nerveuses et ensuite obliquement atteignent la substance blanche du cervelet. V — r. venosus. PM — pia mater.

Ryc. 6. Topografia gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej na poziomie między 1/3 górną i środkową częścią mostu (P) i w konarze środkowym mózdzku (Pm). Ich przebieg jest asymetryczny i prawie poziomy w kierunku przednio-tylnym. Naczynia rozgałęziają się w różnych warstwach pnia mózgu, biegną niezależnie od włókien nerwowych i nakładają się w swoich obszarach unaczynienia. Ważne gałęzie biegną między włóknami długimi i rozdzielają się w części grzbietowej mostu. W konarach środkowych mózdzku gałązki przebiegają prawie równoległe do włókien nerwowych, a następnie skośnie osiągając istotę białą mózdzku. V — r. venosus. PM — pia mater.

gnent par leur terminaison la région du tubercule facial au fond du ventricule IV. Les branches pontocérébelleuses de l'artère basilaire se distinguent par leur longueur de 18 mm. Elles traversent la protubérance obliquement, depuis le bas de la partie médiane et latéralement jusqu'au pédoncule cérébelleux moyen. Certaines d'entre elles se ramifient entre les fibres et certaines continuent leur cours jusqu'à la substance blanche du cervelet. A côté des branches de l'artère basilaire, prennent également part dans la vascularisation de la protubérance et du pédoncule cérébelleux moyen, les branches internes de l'artère cérébelleuse inférieure antérieure et de l'artère cérébelleuse inférieure postérieure. Les branches internes de l'artère cérébelleuse inférieure antérieure se ramifient au nombre de 4 à 7 troncs des branches principales, situées sur la surface antérieure de la protubérance ainsi que sur la surface antéro-supérieure du pédoncule cérébelleux moyen. Leur morphologie ne diffère pas des branches analogues de l'artère basilaire. Dans la

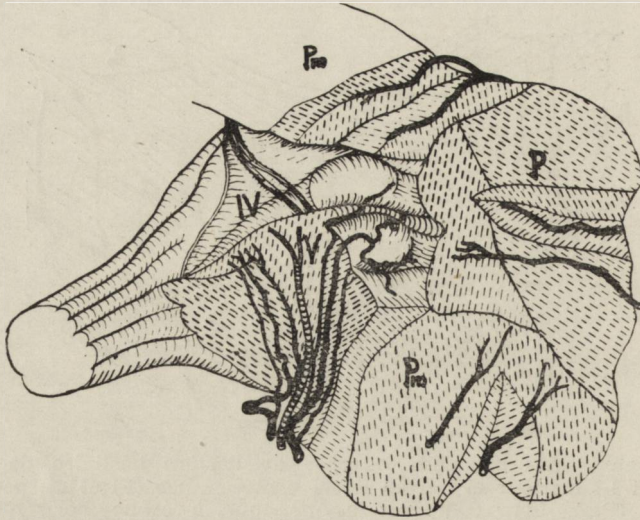


Fig. 7. Le parcours des branches artérielles dans la protubérance et dans le pédoncule cérébelleux médian (Pm) représente le courant principal du sang pour la partie dorsale de la protubérance et pour le fond du ventricule IV. Les ramifications terminales des branches de l'artère basilaire passent sous l'épendyma dans la substance grise centrale à la région du tubercule facial. Le sang de cette région s'écoule par les affluents de la veine mésencéphalique externe (V). P — pons.

Ryc. 7. Przebieg gałązek tętniczych w moście i konarze środkowym mózdzku (Pm) przedstawia główny dopływ krwi do części grzbietowej mostu i dna komory IV. Rozgałęzienia gałązek końcowych tętnicy podstawowej przebiegają pod wyściółką w istocie szarej środkowej do okolicy guzka twarzowego. Krew z tej okolicy jest odprowadzana przez dopływy żyły śródmózgowiowej zewnętrznej (V). P — pons.

plupart des cas elle courent dans ce pédoncule vers le milieu en bas à la partie supérieure de la protubérance et à la substance blanche du cervelet. En comparaison de leur parcours dans les pédoncules opposées on observe une asymétrie de leur trajet ainsi que des variations de leur cours. Les branches internes de l'artère cérébelleuse inférieure postérieure plus nombreuses que les précédentes se détachent en 9 à 17 troncs de son réseau situé dans la fosse supra-olivaire. Les branches du réseau, variables dans leur parcours vont de la pie-mère à la surface antéro-inférieure du pédoncule cérébelleux moyen. Dans le pédoncule ils ont un cours oblique en arrière vers la substance blanche du cervelet. Les artères de la protubérance et du pédoncule cérébelleux moyen, comme les artères internes d'autres parties de l'encéphale, sont au point de vue anatomique terminales.

LES VEINES DE LA PROTUBÉRANCE — LES AFFLUENTS INTERNES DE LA VEINE MÉSENCÉPHALIQUE EXTERNE (FIG. 8, 9).

Ces branches d'un diamètre de 20 à 350 microns apparaissent au nombre de 17 à 29 branches c'est à dire trois fois moins que dans les

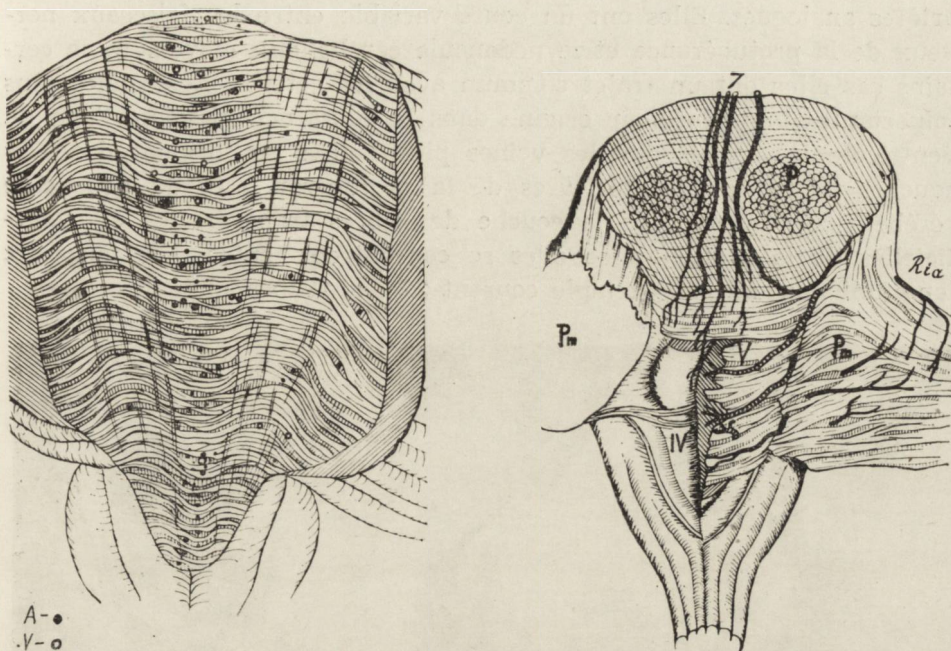


Fig. 8. Topographie des branches internes de l'artère basilaire et des affluents de la veine mésencéphalique externe dans la couche des fibres transversales et superficielles de la protubérance. Les vaisseaux sont concentrés dans la région médiane de la protubérance située entre les faisceaux longitudinaux. Les artères (A — en noir sur la coupe) et les veines (V — en blanc sur la coupe) se distinguent par leur diamètre et courent séparément à différentes distances. Les cas d'un parcours commun des artères et des veines dans la protubérance sont rares.

Ryc. 8. Topografia gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej i dopływów zewnętrznej żyły śródmózgowia w warstwie włókien poprzecznych i powierzchniowych mostu. Naczynia są skupione w części środkowej mostu pomiędzy pęczkami podłużnymi. Tętnice (A — czarne na przekroju) i żyły (V — białe na przekroju) różnią się przekrojami i biegną oddzielnie w różnej odległości od siebie. Wspólny przebieg tętnicy i żył w móście jest rzadki.

Fig. 9. Topographie des artères et des veines dans la partie dorsale de la protubérance (P). Les veines de la protubérance (V) se forment dans la substance grise centrale du ventricule IV, dans la région du tubercule facial. Elles courent ensuite du côté latéral du faisceau longitudinal comme les artères correspondantes et se jettent dans la veine mésencéphalique externe. Les branches internes de l'artère basilaire (7) passent entre les faisceaux longitudinaux de la partie dorsale de la protubérance et se ramifient dans la région du tubercule facial au fond du ventricule IV). Quelques-unes courent en arc dans la partie dorsale de la protubérance et passent ensuite dans le pédoncule cérébelleux médian (Pm). En plus des branches sus-mentionnées ce pédoncule est alimenté par les branches internes de l'artère cérébelleuse inférieure antérieure (Ria).

Ryc. 9. Topografia tętnic i żył w części grzbietowej mostu (P). Żyły mostu (V) powstają w istocie szarej środkowej pod dnem komory IV w okolicy wzgórka twarzowego. Następnie biegną bocznie od pęczka podłużnego, podobnie jak odpowiednie tętnice i uchodzą do żyły zewnętrznej śródmózgowia. Gałęzi wewnętrzne tętnicy podstawnej (7) przebiegają między pęczkami podłużnymi w części grzbietowej mostu i rozgałęziają się w okolicy guzka twarzowego w dnie komory IV. Niektóre biegną łukowato w części grzbietowej mostu i wnikają następnie do koraru środkowego mózdzku (Pm). Poza wymienionymi gałązkami ten konar jest zaopatrywany przez gałęzi wewnętrzne tętnicy dolnej przedniej mózdzku (Ria).

artères analogues. Elles ont un cours variable entre les faisceaux nerveux de la protubérance et le pédoncule cérébelleux moyen. Dans certains cas elles ont un trajet commun avec les artères. Les veines plus importantes prennent leur origine dans la substance grise médiane du ventricule IV, tandis que les veines plus petites se forment dans les couches médianes et antérieures de la protubérance et du pédoncule cérébelleux moyen. Dans la couche des fibres transversales et superficielles de la protubérance elles se concentrent entre les faisceaux longitudinaux, où par exemple courent 22 des 29 branches veineuses.

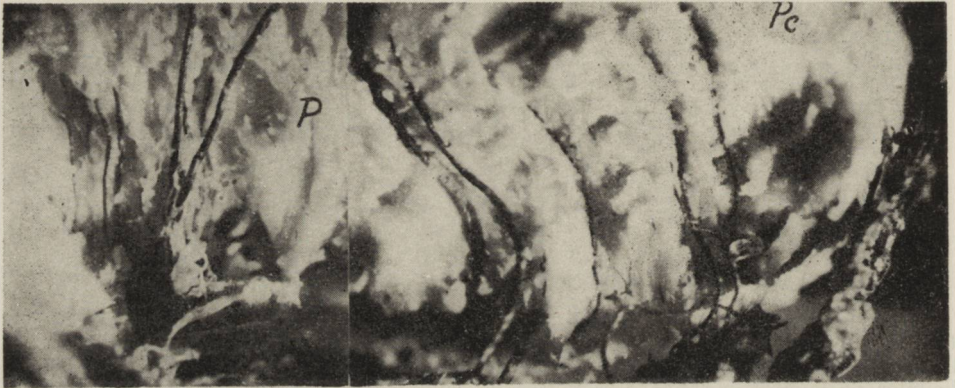


Fig. 10. Topographie des branches intraprotubérantielles de l'artère basilaire dans la partie paramédiane de la protubérance (P). Pc — pedunculus cerebri.

Ryc. 10. Topografia gałęzi mostowych wewnętrznych tętnicy podstawnej w części przyśrodkowej mostu (P). Pc — pedunculus cerebri.

CONCLUSIONS

Les branches intramésencéphaliques de l'artère cérébelleuse supérieure alimentent la lame quadrijumellaire, le pédoncule cérébelleux supérieur, la calotte, le pédoncule cérébral (partiellement) ainsi que la couche périventriculaire de la moitié supérieure du ventricule IV.

Dans la vascularisation de la protubérance et du pédoncule cérébelleux moyen, à côté des branches internes de l'artère basilaire, prennent part les branches similaires de l'artère cérébelleuse inférieure antérieure et de l'artère cérébelleuse inférieure postérieure.

Les centres et les voies du mésencéphale comme ceux de la protubérance ont généralement des chemins doubles de vascularisation ainsi que des conditions importantes de circulation collatérale dans le domaine de l'artère basilaire.

Les vaisseaux internes du mésencéphale et de la protubérance se distinguent par leur morphologie, par leur topographie asymétrique et par leur territoire vasculaire instable.

Dans le mésencéphale et dans la protubérance les artères traversent la ligne médiane vers le côté opposé par leurs ramifications terminales. Les veines correspondantes recueillent également le sang des régions opposés.

Dans des cas rares les artères et les veines ont un cours commun et un même territoire vasculaire.

Le chemin principal de l'écoulement sanguin du mésencéphale constitue le reflux antérieur s'écoulant dans le réseau veineux protubérantiel de la pie-mère et dans la veine mésencéphalique externe. Le reflux sanguin postérieur du mésencéphale se joint au reflux sanguin interne du cervelet et s'écoule dans la veine de Galien.

En comparaison des artères correspondantes, les veines intramésencéphaliques et les veines intraprotubérantielles sont d'un moindre diamètre et moins nombreuses.

Parmi les artères et parmi les veines internes mésencéphaliques et protubérantielles on n'a pas constaté d'anastomoses précapillaires.

B. Goetzen

UNACZYNIENIE WEWNĘTRZNE ŚRÓDMÓZGOWIA I MOSTU CZŁOWIEKA

Streszczenie

Na 50 mózgach ludzi dorosłych zbadano tętnice i żyły wewnętrzne śródmózgowia i mostu. W pracy opisano topografię i obszar naczyniowy gałęzi śródmózgowiowych tętnicy górnej mózdzku w okolicy pokrywy, trójkąta wstęgi i w konarze górnym mózdzku oraz topografię i obszar naczyniowy gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej, tętnicy dolnej przedniej mózdzku i tętnicy dolnej tylnej mózdzku w nakrywce, w moście i w konarze środkowym mózdzku. Opisano topografię dopływów śródmózgowiowych i mostowych z dorzecza żyły śródmózgowej zewnętrznej (*v. mesencephalica externa*).

Gałęzie śródmózgowe tętnicy górnej mózdzku obejmują zakres unaczynienia nakrywki, konar górny mózdzku, pokrywę, odnogę konaru mózgu (częściowo) oraz warstwę przykomorową połowy górnej komory IV. W unaczynieniu mostu i konaru środkowego mózdzku obok gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej biorą udział podobne gałęzie tętnicy dolnej przedniej mózdzku.

Ośrodki i drogi śródmózgowia oraz mostu mają zwykle podwójne drogi unaczynienia i dobre warunki krążenia obocznego w obszarze naczyniowym tętnicy podstawnej.

Obok opisanych, do głównych odpływów wewnętrznych krwi ze śródmózgowia i z mostu należy odpływ przedni, uchodzący do sieci żyłnej oponowej mostu oraz do żyły śródmózgowej zewnętrznej. Odpływ tylny krwi ze śródmózgowia łączy się z odpływem wewnętrznym krwi z mózdzku i uchodzi do żyły wielkiej mózgu.

W porównaniu do odpowiednich tętnic, żyły wewnętrzne śródmózgowia i mostu występują w mniejszej liczbie i mają zazwyczaj mniejszą średnicę. Zarówno tętnice jak i żyły wewnętrzne śródmózgowia i mostu nie tworzą zespołów przedwłosowatych.

Б. Гетцэн

ВНУТРЕННЯЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ СРЕДНЕГО МОЗГА И МОСТА ЧЕЛОВЕКА

Резюме

На 50 головных мозгах останков взрослых людей исследованы внутренние артерии и вены среднего мозга и моста. В работе описаны топография и сосудистая поверхность ветвей среднего мозга верхней артерии мозжечка в области покрывки, треугольника петли и в верхней ножке мозжечка, а также топография и сосудистая область внутренних ветвей основной артерии, передней нижней мозжечковой артерии и задней нижней мозжечковой артерии в покрывке, в мосте и в средней ножке мозжечка. Описана топография средне-мозговых и мостовых притоков из бассейна внешней вены среднего мозга (*v. mesencephalica externa*).

Среднемозговые ветви верхней артерии мозжечка охватывают область васкуляризации покрывку, верхнюю ножку мозжечка, крышу, ответвление ножки мозга (частично), а также околожелудочковой слой верхней половины желудочка IV. В васкуляризации моста и средней ножки мозжечка наряду с внутренними ветвями основной артерии принимают участие подобные ветви нижней передней артерии мозжечка, а также нижней задней артерии мозжечка.

Центры и пути среднего мозга и моста обычно имеют двойные пути васкуляризации и благоприятные условия для коллатерального кровообращения в сосудистой области основной артерии.

Наряду с описанными, к главным внутренним оттокам крови из среднего мозга и из моста принадлежит передний отток, входящий в венозную менингеальную сеть моста, а также во внешнюю вену среднего мозга. Задний отток крови из среднего мозга соединяется с внутренним оттоком крови из мозжечка и истекает в большую вену мозга.

По сравнению с соответствующими артериями, внутренние вены среднего мозга и моста выступают в меньшем количестве и обычно обладают меньшим диаметром.

Равно артерии, как и внутренние вены среднего мозга и моста не образуют предкапиллярных комплексов (разветвлений).

BIBLIOGRAPHIE

1. Biekow D. B.: Atlas wenznoy sistemiy gołownogo mozga czelowieka. Medicina, Moskwa 1965, 289—314.
2. Blinkow S. M., Glezer I. I.: Mozg czelowieka w cifrach i tablicach. Medicina, Leningrad 1964, 260—274.
3. Dymecki J.: Charakter i lokalizacja ognisk naczyniopochodnych w mózdzku a zmiany w układcie tétnic mózdzkowych. Neuropat. Pol., 1964, 2, 1, 55—88.
4. Dymecki J.: Badania nad czynnikami determinujácymi umiejscowienie ognisk miażdżycowych w tétnicach mózgowych. Neuropat. Pol., 1967, 5, 4, 459—507.
5. Foix C., Hillemand D.: Les artères de l'axe mésencéphalique jusqu'au diencéphale inclusivement. Revue neurologique, 1925, 11, 6, 705—739.

6. Goetzen B.: Zakres unaczynienia i topografia przestrzenna naczyń wewnętrznych mózdzku człowieka i niektórych zwierząt. *Folia Morph.*, 1964, 15, 4, 437—448.
7. Hassler O.: Venous anatomy of human hindbrain. *Arch. Neurol.*, 1967, 16, 4, 404—409.
8. Krayenbühl H., Yasargil M. G.: Die vasculären Erkrankungen im Gebiet des Arteria vertebralis und Arteria basialis. Georg Thieme. Stuttgart 1957.
9. Lazorthes G.: Vascularisation et circulation cérébrales Masson. Paris 1961, 48—76.
10. Ogniew B. W.: Krowosnabżenie centralnoj i perifericzeskoj nerwnoj sistemi czelowieka. *Medgiz. Moskwa* 1950, 97—144.
11. Tivisina Th.: Die Vertebralis-Angiographia. Dr. Alfred Huthig Verlag. Heidelberg-1964.

Adres autora: Łódź, Al. Kościuszki 40.

LECH IWANOWSKI, JANINA RAFAŁOWSKA

PRZYPADEK KRWAWIENIA ŚRÓDSCIENNEGO
NA TLE MIAŻDŻYCY
W NACZYNIACH MÓZGOWYCH U MŁODEGO MEŹCZYZNY

Klinika Neurologiczna AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. I. Hausmanowa-Petrusewicz

Mężczyzna Z. K. lat 29 (hist.chor. nr 304/64) po zażyciu umiarkowanej ilości alkoholu w nocy stracił przytomność, wystąpiły okresowe prężenia oraz bezwład prawych kończyn z obustronnym objawem Babińskiego. Leukocytoza we krwi 14 700, płyn mózgowo-rdzeniowy początkowo bez zmian, następnie pleocytoza 521 głównie wielojądrzysta, białko 0,99‰. Temp. 40°C, RR 150/75 i 180/60. Zgon wśród objawów niewydolności oddechu i krążenia po 4 dniach trwania choroby. Rozp. kliniczne: *Encephalo-meningitis purulenta. Sinusitis frontalis purulenta suspecta.* Sekcja ogólna wykazała punkcikowate wybroczyny podwierzdziowe w obrębie lewej komory; stłuszczenie warstwy wewnętrznej aorty, tętnic wieńcowych oraz tętnic szyjnych obustronnie, przekrwienie bierne narządów.

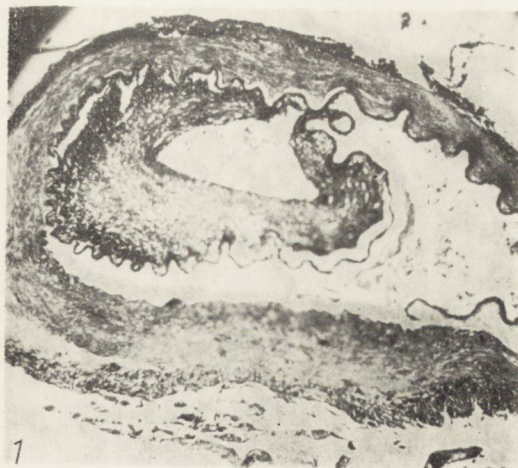
Na sekcji mózgu stwierdzono: rozmiękanie konarów mózgu obustronnie, poduszki wzgórze po prawej oraz półkuli lewej mózdzku. Obrzęk mózgu. Tętnica mózdkowa górna prawa odchodzi od tętnicy podstawnej podwójnym pniem.

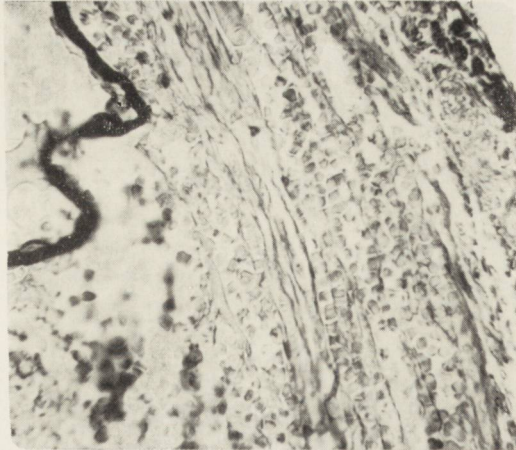
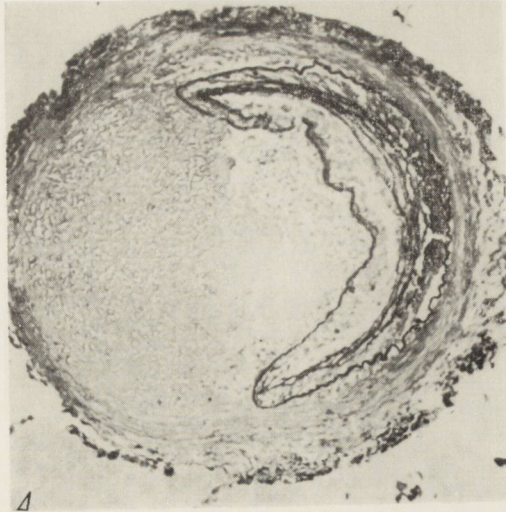
Badanie mikroskopowe wykazało: w tętnicy podstawnej duża zorganizowana blaszka miażdżycowa zwięzająca światło naczynia. Najmniej zgrubiała część warstwy wewnętrznej jest odwarstwiona wraz z błoną sprężystą wewnętrzną i leży zwinięta w świetle naczynia (ryc. 1). Przy odwarstwionej warstwie wewnętrznej widoczny jest włóknik i liczne krwinki czerwone. W obu tętnicach tylnych mózgu (ryc. 2), obu pniach tętnicy górnej mózdzku po stronie prawej (ryc. 3) oraz w tejże tętnicy po stronie lewej jak również w drobnych odgałęzieniach tętnicy podstawnej (ryc. 4), mózdkowej górnej oraz tylnej mózgu w płacie potylicznym (ryc. 5) stwierdza się rozległe odwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej od warstwy środkowej. Błona sprężysta ogranicza nowe światło naczynia obficie wypełnione krwią. Błona sprężysta wewnętrzna w tych naczyniach jest zgrubiała, spękana, silnie kwasochłonna, mięśniówka ma zatartą strukturę i dość liczne włókna łącznotkankowe.

W niektórych tętnicach o rozwarstwionej ścianie pomiędzy włóknami mięśniowymi widoczne są liczne krwinki czerwone (ryc. 6). W innych tętnicach na podstawie mózgu oraz oponowych stwierdza się niewielkie pomnożenie włókien przydanki. W dość licznych tętnicach, zarówno większego kalibru (t. mózgowa tylna), jak i mniejszych zwraca uwagę cienka warstwa środkowa, jest ona niejednokrotnie znacznie mniejsza niż 1/10 średnicy naczynia. W nielicznych tętnicach obserwuje się zgrubienie warstwy wewnętrznej lub rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej. W okolicach podwyściółkowych obserwuje się zwłóknienie tętniczek i naczyń mniejszego kalibru. W tkance mózgowej najwyraźniejsze zmiany występują w obrębie kory potylicznej, pniu mózgu i w mózdzku. W korze potylicznej stwierdza się opustoszenia okolonaczyniowe, niezupełną martwicę warstwową, niekiedy ukrwotocznione „zblednięcia korowe”. Drobne ogniska martwicy niezupełnej występują również w istocie białej podkorowej płata potylicznego. W dogłowej części śródmózgowia po stronie prawej martwica rozplywna obejmuje jądro Westphal-Edingera, ruchowe jądro n. III, jądro czerwienne, dochodzi prawie do linii środkowej. Od góry dochodzi do *n. cuneiformis*, z boku i góry do ciała kolankowatego przysiódkowego. Nieco mniej nasilone zmiany obejmują istotę czarną oraz 2-gą przysiódkową ćwiartkę konaru. Analogicznie zlokalizowane, ale nieco mniej nasilone są zmiany po lewej stronie. W części bardziej doogonowej śródmózgowia najwybitniejsze zmiany dotyczą 2/3 zewnętrznych konaru obustronnie z tym, że po stronie lewej wykazują mniejsze nasilenie. W moście zmiany dotyczą konaru górnego mózdzku po prawej. W opuszce stwierdza się symetryczne rozrzedzenie tkanki w obrębie *n. cuneatus lateralis*. W mózdzku stwierdza się martwicę, miejscami ukrwotoczoną, w obrębie istoty białej płacika czworobocznego, obejmuje ona również jądro zębate. Poza tym w tkance mózgowej występowały nasilone cechy obrzęku i zastoju żylnego. Reasumując: u chorego lat 29 z objawami klinicznymi zapalenia opon mózgowych i mózgu stwierdzono martwicę, przeważającą w obrębie pnia mózgu i powodującą tzw. *meningitis necrotolica*. Ponadto występowały rozległe odwarstwienia błony sprężystej wewnętrznej z wytworzeniem rzekomego światła naczynia w tętnicach tylnych mózgu, tętnicy podstawnej, tętnicach mózdkowych górnych i odgałęzieniach tych naczyń oraz niewielkie zmiany miażdżycowe.

OMÓWIENIE

Stwierdzane w powyższym przypadku tak rozległe odwarstwienia błony sprężystej wewnętrznej są niezmiernie rzadkie. Nasuwa się więc pytanie co do etiologii tych zmian. Dość rzadko spotykane w naczyniach mózgo-





wych krwawienia śródścienne występują w części przypadków w naczyniach miażdżycowo zmienionych (Scott i wsp. 1960, Rafałowska i Iwanowski). U opisanego chorego w naczyniach podstawy mózgu stwierdzone zostały zmiany miażdżycowe, w stosunku do wieku chorego dość znacznego stopnia. Mimo, iż w materiale McDonalda i Korba (1939) w 23%, a w materiale Strauss i wsp. (1932) w 13,8% stwierdzono miażdżycę u osób poniżej 40 roku życia, nie wydaje się, aby stopień zmian miażdżycowych w naszym przypadku mógł być jedyną przyczyną tak rozległych zmian i powikłań, doprowadzających do zgonu w III dekadzie życia.

Grubość mięśniówki w prawidłowych naczyniach mózgowych dużego kalibru (a z pewnymi wahaniami — również w naczyniach średniego kalibru) powinna wynosić 1/10 wielkości średnicy zewnętrznej naczynia (Baker i Yannone 1959). W opisanym przypadku zwracała uwagę wyraźnie cienka błona mięśniowa w dość licznych naczyniach dużego i średniego kalibru, zarówno w stosunku do przypadku kontrolnego, jak i normy ustalonej przez Bakera i Yannone (1959). Można więc myśleć o niedorozwoju warstwy środkowej, a być może — i błony sprężystej wewnętrznej naczynia. Przy tak rozległej niepełnowartościowości naczyń, nie ograniczonej jedynie do okolic ich rozwidlenia, niezbyt duże nawet zmiany zwyrodnieniowe oraz wahania ciśnienia tętniczego krwi stanowiące czynnik urazowy (Scott i wsp. 1960) mogły doprowadzić do opisanych wyżej zmian.

Wydaje się, że słuszność koncepcji zmian rozwojowych potwierdza również nietypowość odejścia tętnicy mózdkowej górnej prawej. Byłby to więc przypadek wady rozwojowej układu naczyniowego mózgu.

Л. Ивановски, Я. Рафаловска

СЛУЧАЙ ИНТРАМУРАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ
В АРТЕРИОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ МОЗГОВЫХ СОСУДАХ
У МОЛОДОГО ЧЕЛОВЕКА

Резюме

Авторы описывают редко встречающиеся отслоения внутренней эластической мембраны во многих мозговых артериях.

В связи с тем, что толщина мышечной оболочки артерии была меньше чем в норме и в контрольном случае, авторы полагают, что основной причиной изменений было недоразвитие стенок мозговых сосудов.

L. Iwanowski, J. Rafałowska

THE CASE OF INTRAMURAL HEMORRHAGE IN ARTERIOSCLEROTICALLY
CHANGED CEREBRAL VESSELS OF A YOUNG MAN

Summary

The authors present a scarce and peculiar case of the extensive split of the internal elastic membrane in numerous brain arteries with the formation of a false lumen. The patient was 29 years old. In connection with the fact that the muscular layer was in many arteries considerably thinner than in normal vessels, the hypoplasia of arterial wall is suggested.

PIŚMIENNICTWO

1. Baker A. B., Yannone A.: Cerebrovascular disease. I. The large arteries of the circle of Willis. *Neurology*, 1959, 9, 5, 321—332.
2. McDonald Ch. A., Korb H.: Intracranial aneurysms. *Arch. Neurol. Psych.*, 1939, 42, 2, 298—328.
3. Rafałowska J., Iwanowski L.: Krwawienia śródścienne w tętnicach mózgowych, w druku.
4. Scott G. E., Neuburger K. T., Deust J.: Dissecting aneurysm of the intracranial arteries. *Neurology*, 1960, 10, 1, 22—27.
5. Strauss I., Globus J. H., Ginsburg S. W.: Spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Arch. Neurol. Psych.*, 1932, 27, 1080—1132.

Adres autorów: Klinika Neurologiczna AM, Warszawa, ul. Oczki 6.

PODPISY POD RYCINY

- Ryc. 1.* Tętnica podstawna mózgu. Weigert. Pow. 40 ×.
Fig. 1. Basilar artery. Weigert. Magn. × 40.
- Ryc. 2.* Tętnica mózgowia tylna prawa. Weigert. Pow. 37 ×.
Fig. 2. Right posterior cerebral artery. Weigert. Magn. × 37.
- Ryc. 3.* Tętniczka mózdkowa górna prawa. Weigert. Pow. 58 ×.
Fig. 3. Right superior cerebellar artery. Weigert. Magn. × 58.
- Ryc. 4.* Tętniczka, odchodząca od tętnicy podstawnej. Weigert. Pow. 107 ×.
Fig. 4. Branch of the basilar artery. Weigert. Magn. × 107.
- Ryc. 5.* Tętniczka w oponie miękkiej płata potylicznego. HE. Pow. 120 ×.
Fig. 5. Pial artery in the occipital lobe. Hematoxylin-eosin. Magn. × 120.
- Ryc. 6.* Fragment ściany tętnicy górnej mózdku prawej z ryciny 3. Weigert. Pow. 450 ×.
Fig. 6. Part of the wall of superior cerebellar artery (vide Fig. 3). Weigert. Magn. × 450.

ANDRZEJ PAWŁOWSKI

ROLA ELEMENTÓW NERWOWYCH SKÓRY
W PRZEBIEGU DOŚWIADCZALNEJ KARCINOGENEZY,
ORAZ NABŁONIAKÓW PODSTAWNOKOMÓRKOWYCH
I RAKÓW KOLCZYSTOKOMÓRKOWYCH U LUDZI

Klinika Dermatologiczna AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. S. Jabłońska

Zainteresowanie układem nerwowym skóry w ciągu ostatnich lat wzrosło bardzo wyraźnie. Złożyło się na to wiele przyczyn, a przede wszystkim:

1. Opracowanie nowych, wybiórczych metod barwienia (Fitzgerald 1963, Richardson 1960, Winkelmann 1960).
2. Obserwacje w mikroskopie elektronowym (Bourland i wsp. 1966, Causey 1960, Lampert 1967, Orfanos 1967, Zelickson 1967).
3. Podważenie koncepcji swoistości receptorowych (Weddell i wsp. 1954, 1955).
4. Odejście od błędnych interpretacji morfologicznych (Pawłowski 1966, 1967, Weddell i wsp. 1950, Winkelmann 1955).
5. Stwierdzenie, że reakcje czuciowe i szybkość przewodzenia bodźca nie zależą od ilości elementów nerwowych, od czego był już jeden krok do założenia, że układ nerwowy skóry spełnia nie tylko funkcję przekaźnika podniet (Cajal 1960, Causey 1960, Weddell i wsp. 1950, 1955), ale prawdopodobnie bierze również udział w reakcjach obronnych skóry.

Powstawanie i rozwój nowotworów wywołują w skórze reakcję obronną, której rodzaj, nasilenie i okres trwania zależą od rodzaju nowotworu i sił odpornościowych organizmu. To ostatnie pojęcie jest bardzo rozległe i wyliczenie wszystkich możliwości mechanizmu obrony następuje duże trudności.

W rogowaceniu starczym i chorobie Bowena występują zawsze nacieki komórkowe (Pinkus i wsp. 1963, 1966) o charakterze limfo-histiocytarnym, niekiedy z dużą ilością komórek plazmatycznych (Jabłońska 1967). Skład i rozległość nacieku nie ulegają wyraźnej zmianie w okresie wczesnej inwazji (Pinkus i wsp. 1963).

Nacieki zapalne towarzyszą też zwykle nabłoniakowi podstawnokomórkowemu i to przez cały czas trwania procesu (Jabłońska 1967, Pytłowa 1967). W otoczeniu ognisk komórek nabłoniaka zwiększa się ilość fibroblastów, komórek tłuszcznych i włókien srebrochłonnych (Jabłońska 1965, 1967). W rakach kolczystokomórkowych I i II stopnia wg Brodersa nacieki są zwykle dość obfite, w bardziej zaawansowanych — skąpe (Pytłowa i wsp. 1967).

Bezpośrednio po pędzlowaniu skóry królika 1% roztworem DMBA w benzenie (Barenblum 1945) pojawia się odczyn rumieniowy i obrzęk. Ta bezpośrednia reakcja zmniejsza się znacznie w miarę rozrostu naskórka. W kilka minut po pędzlowaniu środek rakotwórczy gromadzi się w gruczołach łojowych (Bock i Mund 1956). W godzinę po zadziałaniu 0,0005 ml 1—3% metylcholantrenu w benzenie na skórę myszy (Iversen i wsp. 1962) jądra komórek naskórka stają się pyknotyczne, a w 48 godz. zjawia się obrzęk komórkowy, liczne figury podziału w naskórku oraz nacieki leukocytarny pod naskórkiem.

Komórki tłuszczne gromadzą się liczniej wokół guzów łagodnych niż złośliwych (Pawłowski i wsp. 1968, Popchristowa 1966, Woźniak i wsp. 1967). W przebiegu karcinogenezy doświadczalnej (Kozakiewicz i wsp. 1967, Simpson 1967) komórki tłuszczne znikają w miarę rozrostu guza. Mastocyty gromadzące się w skórze zwierząt pędzlowanych DMBA różnią się znacznie od prawidłowych komórek tłuszcznych (Fiore-Donati i wsp. 1965) i ich działanie obronne nie jest całkowicie pewne. W warunkach prawidłowych komórki tłuszczne gromadzą się głównie tuż pod naskórkiem i w bliskości przydatków (Okankwo i wsp. 1965). Podobne powinowactwo do struktur naskórkowych przejawiają elementy nerwowe*.

Jak w okresie wzrostu włosa dookoła mieszka wzrasta liczba elementów nerwowych (Montagna 1962), tak po prostym doświadczeniu ze zdzieraniem przylepcem warstwy rogowej naskórka następuje nagle proliferacja elementów nerwowych (równoległa do zwiększenia liczby mitoz w warstwie podstawnej naskórka). Po 24 godzinach od usunięcia warstwy rogowej widać dużo włókien penetrujących do naskórka (Allenby 1966). Gdy po 72 godzinach keratyna ulega odnowie, nowoutworzone elementy nerwowe znikają i wraca poprzedni układ unerwienia.

Po zerwaniu warstwy rogowej naskórka szczura (Jacob 1967) zauważono nie tylko wzrost aktywności komórek podstawnych i penetrację włókien nerwowych do naskórka, ale również proliferację w zwojach przykręgowych odpowiedniego segmentu i dużą aktywność lipoproteino-twórczą komórek zwojowych.

Podobne zjawisko proliferacji elementów nerwowych z penetrowaniem do naskórka ma miejsce w grudkach łuszczykowych (Weddell i wsp.

* Termin elementy nerwowe obejmuje włókna nerwowe i komórki Schwanna.

1965) i liszaja płaskiego (Cowan 1964, Ormea 1954), gdzie liczba mitoz w obrębie naskórka jest również większa niż w warunkach prawidłowych.

Przydatki skóry pochodzenia naskórkowego, wykazujące dużą aktywność biologiczną mają bogate unerwienie. Właśnie dookoła nich gromadzi się większość elementów nerwowych skóry. Dotychczas dyskusyjne unerwienie gruczołów łojowych (Ellis i wsp. 1963, Hurley i wsp. 1953, Montagna 1963, Thies 1959, 1960, Winkelmann 1956, 1960) zostało udokumentowane badaniami w mikroskopie elektronowym (Pawłowski i wsp. 1967, 1969).

Przytoczone badania wskazują na to, że elementy nerwowe są albo w jakiś sposób pobudzane przez aktywność mitotyczną tkanki, szczególnie żywych komórek naskórka, lub też ma miejsce proces odwrotny.

W hodowlach tkankowych (Cohen i wsp. 1954, Levi-Montalcini i wsp. 1954) zauważono wpływ wyciągu mięsaka 180 na wzrost komórek i włókien zwojów sympatycznych zarodków kurzych. Nieco później wyisobniono (Cohen i wsp. 1957) z S_{180} czynnik odpowiedzialny za wzrost komórek i włókien zwojów, który nazwano „nerve growth factor” — N. G. F. Podobny czynnik stymuluje wzrost naskórka w hodowli (Cohen 1964). Komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się na ogół w kierunku tkanki nerwowej umieszczonej w tej samej hodowli (Abercrombie 1957). Zjawisko to występuje także we wspólnej hodowli komórek guzów wywołanych metylcholantrenem i fibroblastów (Abercrombie i wsp. 1962).

Istnieją również doniesienia (Bullough i wsp. 1957, Hirbert 1959) tłumaczące zwiększenie liczby mitoz w hodowanym naskórku mysim brakiem związku z obwodowym układem nerwowym. Rozwój i transformacja komórek epitelialnych w hodowli pod wpływem karcynogenu jest również znacznie szybsza niż *in vivo* (Berwald i wsp. 1963).

Szczególą zdolność przekształcania się morfologicznego i czynnościowego pod wpływem warunków otoczenia wykazują komórki Schwanna. Komórki te są ostatnio nazywane neurofibroblastami (Causey 1960), co uwzględnia ich pochodzenie i jednocześnie podobieństwo morfologiczne i czynnościowe do komórek tkanki łącznej. Już w 3 dni od uszkodzenia czy przecięcia nerwu obserwuje się ich proliferację (Lubińska 1964). Makrofagi w dużej ilości zjawiają się dopiero po 25—30 dniach (Abercrombie i wsp. 1959, Cummings 1960, Gramble i wsp. 1965, Weiss 1945, Willmer 1960) i na podstawie doświadczeń z hodowlami tkankowymi wydaje się, że wywodzą się z komórek Schwanna. Posiadają one zdolność rozkładania mieliny i rozpadłych włókien nerwowych i przenoszenia ich do naczyń, lub komórek *epineurium*. Cząsteczki węgla wprowadzone do nerwu (Palmer i wsp. 1961) można wykazać w komórkach Schwanna już po 10 dniach. Nowy kolagen zjawiający się w 8 tygodni od prze-

cięcia nerwu różni się nieco od kolagenu wytwarzanego przez fibroblasty i jest prawdopodobnie produktem aktywności komórek Schwanna, które w warunkach *in vitro* również wytwarzają kolagen (Causey 1961, Murray i wsp. 1960).

Tak więc komórki Schwanna, są komórkami bardzo aktywnymi o szerokich możliwościach działania.

ELEMENTY NERWOWE SKÓRY ZWIERZĄT W PRZEBIEGU KARCINOGENEZY W ŚWIETLE PIŚMIENICTWA

9, 10 dimetyl, 1, 2 benzantracen (DMBA) jest bardzo silnym środkiem rakotwórczym dla zwierząt doświadczalnych. Zauważono (Berenblum 1945), że skóra królika jest specjalnie wrażliwa na DMBA. Pędzłując skórę 1 lub 2% roztworem tego środka w acetonie czy benzenie łatwo i szybko można wywołać nowotwory, których podobieństwo histologiczne do nowotworów złośliwych na ogół nie odpowiada ich stosunkowo łagodnemu przebiegowi klinicznemu (Berenblum 1949, Borum 1965, Klein 1956, Whiteley i wsp. 1951).

Badania elementów nerwowych w okresie indukowania guzów i już po ich wywołaniu dały różne, niekiedy sprzeczne wyniki. I tak u myszy pędzlowanych smołą pogazową (Nakamoto i wsp. 1927) już po tygodniu obserwowano ślady zwyrodnienia w obrębie włókien nerwowych, a po 14 dniach fragmentację, podczas gdy inny zespół badaczy (Yamagiwa i wsp. 1918) pędzłując smołą pogazową uszy królików nie zauważył żadnych zmian w strukturach nerwowych, nawet w momencie, kiedy już rozwinęły się brodawczaki i raki. Obserwowano także proliferację elementów nerwowych skóry właściwej myszy pod wpływem tego samego karcinogenu w 14 dni po pędzlowaniu (Julius 1929, Ludorf 1930).

Świetnie udokumentowane prace (Fitzgeralda i Lavelle'a 1964, 1965, 1966) wykazały, że już na 4 dzień od pędzlowania myszy nasyconym roztworem 20-metylcholantrenu w benzenie włókna nerwowe, pozbawione komórek Schwanna, penetrują do naskórka. Ilość włókien śródskórkowych zwiększa się znacznie po 14 dniach, a po pędzlowaniu terpentyną tylko w nieznacznym stopniu i to po 2 miesiącach od pędzlowania. Pędzlowanie benzenem nie powodowało zmian w obrębie elementów nerwowych skóry. Jednocześnie z penetrowaniem nerwów do naskórka wzrastała liczba włókien nerwowych otaczających mieszki włosowe, które tworzyły dłuższe i bogatsze palisady niż w warunkach prawidłowych, kończąc się opuszkowatymi rozdęciami. Niektóre jednak włókna były zniekształcone i zwyrodniałe.

W guzach wywołanych metylocholanrenem (Sizenko i wsp. 1958) stwierdzono nieliczne, zwyrodniałe elementy nerwowe, których ilość na obwodzie nowotworu była jak gdyby zwiększona.

Metylocholanrenem udawało się nawet wywoływać nerwiako-włókniaki (Rigdon 1951). Wstrzyknięcie DMBA do *perineurium* nerwu kulszowego królika (Causey 1960) powodowało proliferację komórek Schwanna, która zwiększała się szczególnie po uprzednim zgnieceniu nerwu. Po śródskórnym wstrzyknięciu DMBA rozwijały się guzy o charakterze nerwiaków (Klimenko i wsp. 1964).

Istnieją również doniesienia o związku proliferacji elementów nerwowych skóry z przebarwieniami wywołanymi pędzlowaniem DMBA (Epstein i wsp. 1967, Nakai i wsp. 1963). Rozpatruje się przy tym możliwość przekształcania się komórek Schwanna (Mishima i wsp. 1965) i komórek tucznych (Okun 1965) w melanocyty.

W guzach barwnikowych wywołanych DMBA stwierdzono (Mishima i wsp. 1965) dużą aktywność cholinesterazową, a obserwacje w mikroskopie elektronowym (Nakai i wsp. 1963) wykazały obecność wielu zmielinizowanych i niezmielinizowanych nerwów.

Różne są także poglądy dotyczące rozwoju guzów w tkankach odnerwionych. Część autorów uważa, że sympatektomia przyspiesza wzrost nowotworów (Eiger i wsp. 1935, Sołowiew 1958) część jest wręcz przeciwnego zdania (Couland i wsp. 1958, Notik 1958). Po usunięciu zwoju gwiaździstego przeszczep raka Brown-Pearcea do przedniej komory oka królika przyjmował się i wzrastał znacznie gorzej niż w warunkach normalnych (Kajutin 1958). Donoszono także, że po przecięciu nerwów usznych u królika (Itchikawa i wsp. 1935) guzy wywołane na skórze uszu smołą pogazową cofały się. Zabieg ten powstrzymywał również na pewien czas rozwój guzów wywoływanych wszczepianiem wirusów (Petrov 1958). Ostatnio (Pawłowski i wsp. 1967) wykazano jednak, że na całkowicie oderwionym uchu guzy wywoływane metylocholanrenem rozwijały się znacznie szybciej niż na uchu nieodnerwionym.

Należy stwierdzić, że nie ma dotąd ustalonego poglądu na temat związku procesów zachodzących w skórze pod wpływem działania środków rakotwórczych, a reakcją okolicznych elementów nerwowych.

ELEMENTY NERWOWE SKÓRY
W NABŁONIAKACH PODSTAWNOKOMÓRKOWYCH
I RAKACH KOLCZYSTOKOMÓRKOWYCH
W ŚWIETLE PIŚMIENICTWA

Elementy nerwowe w nowotworach ludzkich dotyczących skóry przebadano dokładniej tylko w niektórych guzach sprawiających dolegliwości takich jak nerwiaki (Feyrter i wsp. 1965, Russell i wsp. 1963, Stout

1965) i mięśniaki typu *leiomyoma* (Montgomery i wsp. 1959, Mustakallio i wsp. 1963) oraz w chorobie Recklinghausena (Pawłowski i wsp. 1968, Winkelmann 1960). W pozostałych procesach nowotworowych badania neurohistologiczne prowadzono sporadycznie i w pojedynczych przypadkach, a wyniki ich były bardzo różne.

Obserwowano proliferację włókien nerwowych w obrębie ognisk nabłoniaków podstawnokomórkowych (Itchikawa 1927, Nödl 1962) (Torsujew 1947) i przenikanie ich z głębi guza na obwód, co miało wpływać bezpośrednio na dalszy rozwój nabłoniaka i umożliwiać jego wzrost (Dyszłowej 1962). Upostaciowane zakończenia nerwowe skóry ulegają stopniowemu zwyrodnieniu z objawami wakuolizacji i żyłakowatych rozszerzeń przy jednoczesnym zwiększeniu liczby cienkich włókien rozdzielających się pędzelkowato na końcach; zmiany te traktowane są jako wyraz odnowy.

Podobnie krańcowe poglądy są również reprezentowane w ocenie unerwienia raka kolczystokomórkowego, którego stopień zróżnicowania uzależniany jest od stopnia mielinizacji nerwów w jego obrębie i liczby upostaciowanych zakończeń nerwowych (Kawetskij 1958). Opisywano przenikanie włókien nerwowych między komórki nowotworu (Martynow 1930).

Większość autorów uważa jednak, że nie ma żadnej współzależności między powstawaniem i rozwojem nowotworu a elementami nerwowymi skóry (Joung 1897). W rakach kolczystokomórkowych I i II stopnia Brodersa, podobnie jak w nabłoniakach podstawnokomórkowych włókna nerwowe są spychane przez komórki nowotworowe na obwód, a w głębi guza i w postaciach mniej zróżnicowanych ulegają one rozpadowi (Hermann 1953), Winkelmann 1956). Skupianie się komórek interkalarnych i gwiazdzistych, które jakoby mają należeć do układu wegetatywnego skóry, na granicy ognisk nabłoniaka podstawnokomórkowego stwierdzało wielu autorów (Feyrter 1952, John 1940, Nödl 1962). Przynależność tych komórek do układu nerwowego jest jednak mało prawdopodobna (Pawłowski 1966, Weddell i wsp. 1959, Winkelmann 1967).

Część autorów stoi na stanowisku pośrednim (Czerniachowski 1940, John 1940, Pawłowski 1967) uważając, że elementy nerwowe nie wnikają do nowotworów, ale bardzo długo utrzymują się na ich obwodzie spełniając być może jakieś funkcje obronne.

W zmianach takich jak brodawki zwykle, brodawki łojotokowe, rogowacenie starcze (Winkelmann 1960) nie obserwowano jakichkolwiek zmian w układzie nerwowym skóry. W zmianach zanikowych (Pawłowski 1963) i marskości sromu opisywano zmiany zwyrodnieniowe w obrębie włókien nerwowych, a w rogowaceniu białym nieznaczną ich proliferację (Czerniachowski 1940).

Przegląd piśmiennictwa w zakresie unerwienia nabłoniaków podstawanokomórkowych i raków kolczystokomórkowych w dynamicznym procesie ich powstawania i rozwoju jest bardzo niejednorodny. Stosowane metody były różne, ocena preparatów niejednakowa, a wnioski co do roli elementów nerwowych wyciągano często na podstawie pojedynczych przypadków.

CEL PRACY

Celem przedstawionych badań jest:

1. Ustalenie, czy elementy nerwowe skóry biorą udział w procesach obrony tkankowej i w jaki sposób zmienia się ich układ i obraz histologiczny pod wpływem nowotworu.
2. Prześledzenie ewentualnych różnic w przebiegu karcinogenezy w obrębie skóry prawidłowej nieodnerwionej a odnerwionej całkowicie lub częściowo.
3. Ustalenie podobieństw i różnic unerwienia guzów wywołanych u zwierząt w stosunku do unerwienia nowotworów skóry u ludzi.
4. Ocena elementów nerwowych skóry w zależności od szybkości wzrostu, rozpadu, zróżnicowania nowotworu i reakcji ze strony podścieliska.
5. Określenie *in vitro* bezpośredniego wpływu elementów nerwowych na komórki guza wywołanego DMBA.

MATERIAŁ I METODY

Badania doświadczalne przeprowadzono na królikach w 2 etapach. 1 — wstępny objął 4 zwierzęta rasy „dutch”, 2 — zasadniczy — 15 zwierząt rasy szynszyle (tabela 1). Wszystkie zwierzęta były samcami, w wieku od 5 do 8 miesięcy w chwili rozpoczęcia doświadczenia. Prawą małżowinę uszną u 10 zwierząt odnerwiono całkowicie, u 4 wegetatywnie, u 5 rdzeniowo. Lewa małżowina uszna, której nie odnerwiano, oznaczona jest w tablicy I jako kontrola. Zabieg przeprowadzono w narkozie nembutalowej lub po ogólnym podaniu morfiny i miejscowym znieczuleniu nowokainą, posługując się metodą chirurgiczną opisaną przez Granta i wsp. (1932), a następnie kilkakrotnie ulepszoną (Grant i wsp. 1963, Pawłowski i wsp. 1967, Weddell i wsp. 1951). W czasie zabiegu pobierano jednocześnie wycinki skóry z ucha nieoperowanego. Pędzlowanie obu powierzchni małżowin usznych 2% roztworem 9, 10 dimetyl—1, 2 benzantracenu w benzenie rozpoczynano w 2 tygodnie po zabiegu. U wszystkich zwierząt wykonywano je w telogenowej fazie wzrostu włosa.

W częściach środkowych małżowin usznych oznaczano pole wielkości 3 cm/3 cm, które pędzlowano dwukrotnie w ciągu pierwszego tygodnia,

2 × dziennie w ciągu następnych 14 dni i ponownie 2 × w tygodniu przez następne 2 miesiące. Na pędzlowanie jednorazowe poszczególnego pola używano 0,2 cm³ roztworu DMBA, który równomiernie rozprowadzano pędzelkiem. Biopsje pobierano w znieczuleniu miejscowym nowokainą, lub bez znieczulenia jeśli ucho było całkowicie odnerwione. Pobierano je z powierzchni zewnętrznej obu małżowin w 24, 48 i 72 godziny od pierwszego pędzlowania oraz po 10 dniach. Z obu powierzchni pobierano wycinki z pierwszych przebarwień, pierwszych pojawiających się guzków oraz z brzegów owrzodzeń i rogów skórnych. Ostatnie wycinki przypadły na okres gojenia się i ustępowania zmian.

Dodatkową grupę kontrolną stanowiły 3 króliki, których prawą małżowinę odnerwiano całkowicie i powierzchnie zewnętrzne obu małżowin pędzlowano benzenem w sposób identyczny do opisanego przy stosowaniu DMBA. Biopsje w tej grupie pobierano w 24, 48, 72 godziny, 10 dni i 2 miesiące od pierwszego pędzlowania.

Wszystkie wycinki utrwalano w formaldehydzie Richardsona (1960), a tylko część z poszczególnych grup w płynie Bouina, lub w utrwalczu Hesse i Hollandera. Wycinki utrwalone w formaldehydzie barwiono azotanem srebra (wg metody przytoczonej poniżej), w płynie Bouina — hematoksyliną i eozyną, w utrwalczu Hesse i Hollandera — błękitem toluidyny na komórki tuczne.

Materiał ludzki objął następujące przypadki: 35 nabłoniaków podstawnkomórkowych, 5-rogowacenia starczego, 4-rogów skórnych, 1-rogowacenia poarsenowego, 8-*keratoacanthoma*, 3-rogowacenia ciemnego, po 4- brodawek łojotokowych, pospolitych i płaskich, 5- *epidermodysplasia verruciformis*, 10- choroby Bowena, 18- raków kolczystokomórkowych.

Wycinki pobierano sztancą obrotową w miejscowym znieczuleniu chlorkiem etylu, zwykle z obwodowej części wykwitu. Część biopsji utrwalano w płynie Bouina, a następnie skrawki parafinowe barwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną, a część ich w formaldehydzie Richardsona. Tkankę w płynie Richardsona utrwalano w ciągu 7 dni, a następnie cięto na mikrotomie zamrożeniowym i skrawki grubości 20 μ barwiono azotanem srebra (Richardson 1960).

W myśl przyjętych ogólnie poglądów (Jabonero 1958, John 1950, Ormea 1952, Thies 1959, 1960, Weddell i wsp. 1941) i na podstawie własnych obserwacji (Pawłowski 1963, 1967, 1968) jako cechy zwyrodnienia nerwów skóry przyjęto: 1) zatarcie ich włókienkowej budowy, 2) nieregularne, żyłakowate rozszerzenia wzdłuż przebiegu poszczególnych aksonów, 3) utratę regularnej falistości większych pni nerwowych z niejednakowym wybarwieniem poszczególnych aksonów w nich przebiegających, 4) zwyrodnienie wodniczkowe, 5) oddzielenie się komórek

Schwanna od włókien nerwowych, 6) fragmentaryzację i zwyrodnienie ziarniste.

Jako cechy odnowy i proliferacji traktowano: 1) bardzo liczne włókna nerwowe związane z pojedynczymi komórkami Schwanna, 2) cienkość włókien i ich „pędzelkowaty” układ, 3) trudność prześledzenia włókien odnawiających się na długim odcinku i 4) częste wnikanie proliferujących włókien nerwowych do naskórka.

W mikroskopie elektronowym przebadano 2 guzki wywołane pędzłowaniem roztworem DMBA powierzchni zewnętrznej nieodnerwionego ucha królika, oraz nabłoniaki podstawnokomórkowe (oznaczone w tablicy II numerami 6 i 17). Tkanę do badania w mikroskopie elektronowym utrwalono również w formaldehydzie Richardsona, barwiono trójtlenkiem osmu, zatapiano w bloczki araldytowe i ultra-cienkie skrawki oglądano w mikroskopie elektronowym Zeissa. Obserwacje te były poprzedzane barwieniami azotanem srebra wg Richardsona 1 μ skrawków z poszczególnych bloczków. Dzięki temu dobierano właściwe miejsca dla prześledzenia elementów nerwowych zbliżonych możliwie najbardziej do komórek nowotworu.

Materiał do hodowli przygotowywano następująco: Guz indukowany DMBA nie wykazujący jeszcze cech rozpadu wycinano w warunkach jałowych. Warstwę powierzchniową odrzucano, z tkanki nowotworowej sporządzano fragmenty mniejsze.

Źródłem komórek neurilemmy był pourazowy *schwannoma*. Uzyskiwano go przecinając nerw kulszowy królika. 7—10 dni od przecięcia nerwu na jego obwodowym kikucie wytwarzał się *schwannoma*. Do hodowli pobierano odcinek nerwu wyciętego tuż za guzem. Za pomocą dwóch pincet zegarmistrzowskich ściągano *epineurium*, a następnie dwoma skalpelami rozwłókniano dokładnie nerwy.

Zachowywano warunki maksymalnej jałowości rezygnując z dodawania antybiotyków do podłoża. Do hodowli użyto szkła obojętnego. Szkiełka podstawowe podłoża pokrywano warstwą żelu z kolagenu uzyskanego z ogonów szczurzych wg metody Borsteina (1952).

Eksplantaty umieszczano w odległości 2—15 mm od siebie. Jako podłoże służyła mieszanina surowicy ludzkiej inaktywowanej (20%), wyciąg z 9-dniowych zarodków kurzych (25%), glukozy 0,5% i zbuforowanych roztworów soli (54,5%). Tkanki hodowano do 3 tygodni, zmieniając podłoże dwa razy w tygodniu. Ogółem obserwowano 60 hodowli i dodatkowo 10 hodowli kontrolnych, w których zamiast guza umieszczano skórę zdrową. Obserwacji dokonywano co 24 godziny. Hodowle utrwalano w utrwalaczu Carnoy, przemywając uprzednio trzykrotnie roztworem soli fizjologicznej. Barwiono 1% błękitem toluidyny.

WYNIKI

*Przebieg indukcji nowotworów na uszach królików
w zależności od stopnia i rodzaju odnerwienia małżowiny*

Odczyny zapalne na uszach królików pojawiały się w 24 godziny od pędzlowania bez względu na to, czy pędzlowano DMBA w benzenie, czy samym benzenem. Odczyny na uszach odnerwionych całkowicie i rdzeniowo były silniejsze niż na nieodnerwionych i odnerwionych wegetatywnie, a w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną obserwowano obrzęk komórek podstawnych i tworzenie się pęcherzy podnaskórkowych. Rozległość tych zmian była proporcjonalna do obrazu klinicznego, natomiast naciek zapalny był różnie nasilony, na ogół jednakowo na obu uszach u poszczególnych zwierząt. Naciek umiejscowiony początkowo podnaskórkowo po 48 godzinach od pędzlowania obejmował już i głębsze warstwy skóry właściwej, a po 72 zmniejszał się znacznie i jak gdyby cofał się w głąb skóry, co szczególnie było widoczne w przypadkach po pędzlowaniu samym benzenem.

Liczba komórek tucznych w wycinkach pobieranych po 24, 48 i 72 godzinach nie odbiegała od normy ustalonej na podstawie badań wstępnych, która wynosiła 0—3 komórek na 1 pole widzenia przy powiększeniu okularu $\times 10$, a obiektywu $\times 40$. W wycinkach pobranych z uszu odnerwionych całkowicie lub rdzeniowo elementy nerwowe były niedostrzegalne, pofragmentowane albo było ich bardzo niewiele. W czasie całego doświadczenia nie stwierdzano w ich obrębie cech odnowy.

Niezależnie od rodzaju pędzlowania elementy nerwowe skóry uszu nieodnerwionych i odnerwionych wegetatywnie reagowały bardzo aktywnie i już w 24 godziny później obserwowano liczne włókna wnikające do naskórka (ryc. 1 i 2), co w warunkach prawidłowych występuje nadzwyczaj rzadko. Bezpośrednio pod naskórkiem, w rejonie nacieku zapalnego dochodziło do znacznej proliferacji włókien nerwowych (ryc. 3).

W 48 godzin od pędzlowania większość włókien śródnaskórkowych wykazywała już cechy wyraźnego zwyrodnienia, natomiast głęboko w skórze właściwej elementy nerwowe miały układ prawidłowy (ryc. 4).

Po 72 godzinach od pędzlowania elementy nerwowe uszu nieodnerwionych pędzlowanych samym benzenem były identyczne z kontrolą przed pędzlowaniem, natomiast w obrębie elementów nerwowych uszu pędzlowanych DMBA zachodziły dalsze zmiany polegające na dużej intensyfikacji procesów zwyrodnienia i odnowy, głównie w okolicy podnaskórkowej (ryc. 5), ale i również w głębi skóry właściwej (ryc. 6). Tego rodzaju obrazy powtarzały się w wycinkach pobranych w 10 dni od pierwszego pędzlowania i w okresie pojawienia się przebarwień. W górnej części

skóry właściwej ilościowo zaczynały jednak przeważać komórki Schwanna układające się równolegle do naskórka i otaczające sople naskórkowe wnikające w głąb skóry. Wyraźnie jednak w tym okresie zwiększyła się liczba komórek tucznych, która w niektórych polach widzenia wzrosła nawet do 10.

U królików pędzlowanych tylko benzenem na uchu nieodnerwionym, oprócz przebarwień i zgrubienia naskórka oraz nieznacznych nacieków zapalnych nie stwierdzono w dalszych biopsjach odchyień od stanu prawidłowego w obrębie układu nerwowego skóry.

Tabela 1 jest zestawieniem przebiegu klinicznego zmian wywołanych pędzlowaniem uszu królików roztworem DMBA począwszy od pojawienia się przebarwień aż do ustąpienia zmian.

Wobec tego, że u pierwszych 4 zwierząt obserwacji nie prowadzono do końca, dane dotyczące ich podano jako doświadczenia wstępne.

Przebarwienia występowały dość regularnie na obu małżowinach z wyjątkiem kilku zwierząt. Średni okres od I pędzlowania do ich pojawiania się wynosił w doświadczeniu zasadniczym 14 dni zarówno na małżowinie kontrolnej, jak i na małżowinie odnerwionej. Wyraźne różnice były natomiast w czasie pojawiania się guzków. I tak na powierzchni zewnętrznej ucha odnerwionego całkowicie, guzki pojawiały się średnio o 20 dni wcześniej niż po tej samej stronie na uchu nieodnerwionym. Duże różnice były również w czasie pojawiania się guzków na małżowinie odnerwionej rdzeniowo i wegetatywnie, podczas gdy nie było ich na odpowiednich powierzchniach uszu kontrolnych. Na uszach odnerwionych całkowicie (ryc. 7) i rdzeniowo guzy rozwijały się szybciej i szybciej rozpadały niż na uszach odnerwionych wegetatywnie. Swoim obrazem klinicznym przypominały *keratoacanthoma*, w okresie rozpadu raki kolczystokomórkowe, a w okresie gojenia i ustępowania rogi skórne. Rogi te po pewnym czasie samoistnie odpadały pozostawiając na ogół gładkie odbarwione blizny z przebarwieniami na obwodzie. Gojenie i ustępowanie zmian miało charakter bardzo indywidualny i nie miało wyraźnego związku z odnerwieniem. W niektórych przypadkach jednak, zwłaszcza w doświadczeniu wstępnym, na uszach odnerwionych powstawały bardzo rozległe, głębokie owrzodzenia nie wykazujące tendencji do gojenia się.

Obrazy histologiczne guzów w barwieniu hematoksyliną i eozyną odpowiadały rakom kolczystokomórkowym (ryc. 8 i 9). Liczby komórek tucznych od momentu wytworzenia się guza aż do ustąpienia zmian były mniejsze niż w warunkach fizjologicznych, a naciek zapalny różnie i bardzo indywidualnie nasilony.

Elementy nerwowe skupiające się i proliferujące tuż pod naskórkiem we wstępnej fazie karcynogenezy są stopniowo niszczone przez wnikające w głąb skóry właściwej grupy komórek atypowych. Zniszczeniu ule-

Tabela 1. Rozwój i ustępowanie guzów wywołanych DMBA na uszach u królików
Table 1. Growth and disappearance of the tumours induced by DMBA on the rabbits ears
 Doświadczenie wstępne
 Preliminary experiment

Nr No.	Ucho odnerwione całkowicie Denervated Ear				Kontrola Innervated Ear (Control)																		
	powierzchnia zewnętrzną outer surface		powierzchnia wewnętrzną inner surface		powierzchnia zewnętrzną outer surface		powierzchnia wewnętrzną inner surface																
	P.	G.	R.	G/rs W.	P.	G.	R.	G/rs W.															
1	30	57			38	57	71		18	97			42	90									
2	42	76	86		28	66	103		28	82			38	66									
3	28	46	77		18	24			47	85	126		24	73									
4	15	18	28		13	24	31		14	24	61		12	24									
Średnia Average	29	49			24	43			27	72			29	63									
	Doświadczenia zasadnicze Basic experiment								Kontrola Control														
1	14	23	44	117	150	16	19	38	125	175	16	49	79	113	157	16	28	55	97	137			
2		17	31	120	170		25	35	113	183		53	74	135	192		63	80	156	200			
3	13	28	43	63	128	8	25	46	78	128	12	28	55	97	137	11	25	52	82	150			
4		32	44	200	284		28	58	180	217		38	62	180	210		25	46	163	200			
5		25	42	91	137		28	38	125	180		53	83	125	175		35	67	110	157			
6	16	18	25	145	217	10	32	42	158	217	13	47	64	145	200	12	42	54	138	200			
Średnia Average	14	24	38	123	166	11	26	43	130	183	14	44	69	132	178	13	36	59	124	174			
	Ucho odnerwione vegetatywnie Autonomically denervated ear								Kontrola Control														
1	16	36	55	91	157	16	36	49	63	128	19	45	74	113	175	15	45	67	244	280			
2	19	40	67	104	244	19	42	55	244	320	19	48	79	132	210	13	42	64	117	200			
3		13	25		75		10	21	58	91	125	19	30	45	145	260		8	32	52			
4		55	80	150	260		46	80	200									40	64	138	200		
Średnia Average	16	39	67	115		15	36	60	149		19	39	66	130		12	40	62	167				
	Ucho odnerwione rdzeniowo Spinally denervated ear								Kontrola Control														
1	9	18	28	91		12	21	28	104	284	16	36	74	113	192	15	32	59	180				
2		36	57	117			39	69	200			42	83	175			38	74	137	236			
3	15	25	49	97	170	14	25	46	97	180	22	42	63	110	217	19							
4		18	42	69	200	280		23	53	97		31	63	91	110	180		36	56	67	125	244	
5		7	18	28	137	217		7	18	36	163		10	18	58	118	200		12	21	49	83	157
Średnia Average	12	28	46	126		14	31	49	141		20	40	74	125		20	37	62	131				

Objaśnienie.

Explanation.

P — liczba dni od pierwszego pędzlowania do wystąpienia przebarwień.

P — Time (days) from first application of DMBA to the appearance of hyperpigmentation.

G — liczba dni od pierwszego pędzlowania do wystąpienia guzów średnicy 0,5 cm.

G — Time (days) from first application of DMBA to the appearance of tumours — 0,5 cm in diameter.

R — liczba dni od pierwszego pędzlowania do rozpadu guzów.

R — Time (days) from first application of DMBA to ulceration of tumours.

G/rs — liczba dni od pierwszego pędzlowania do początku gojenia tworzenia się rogów skórnych.

G/rs — Time (days) from first application of DMBA to the first sings of healing and cornu cutaneum formation.

W — liczba dni od pierwszego pędzlowania do ustępowania zmian.

W — Time (days) from first application of DMBA to tumours disappearance.

gają początkowo tylko cieńsze, pojedyncze włókna a grubsze pnie są otoczone przez masy komórek nowotworowych. Dookoła tych pni utrzymują się długo pasma tkanki łącznej wolne od komórek nowotworowych (ryc. 10), a oddzielające się od nich komórki Schwanna wchodzą w bezpośredni kontakt z komórkami nowotworu (ryc. 13 i 14).

Elementy nerwowe skupiają się zawsze na obwodzie naciekających mas nowotworu, ale do nich nie wnikają, ograniczając od strony głębokich warstw skóry właściwej ognisko nowotworzenia (ryc. 15). Niekiedy jednak w obrębie samego guza włókna nerwowe ulegają częściowej odnowie (ryc. 11). W miarę wzrostu guza włókna nerwowe rozpadają się na fragmenty, chromatyna jąder komórek Schwanna zbija się w nieregularne pakiety (ryc. 12).

Wolna przestrzeń tkanki łącznej między pniami nerwowymi a komórkami guza zwęża się coraz bardziej, włókna rozpadają się całkowicie, podczas gdy komórki Schwanna zbijają się w pasma i kolumny. Odnowa włókien ustaje i w miarę rozwoju nowotworu i postępu martwicy komórki Schwanna stają się nierozpoznawalne. W okresie gojenia, ustępowania zmian i tworzenia blizny elementy nerwowe skóry są bardzo nieliczne. W głębi skóry rozpoczyna się odnowa, bezpośrednio pod naskórkiem elementów nerwowych zwykle nie udaje się stwierdzić.

Unerwienie skóry w nabłoniakach podstawnokomórkowych

W tabeli 2 zestawiono przypadki nabłoniaków podstawnokomórkowych uwzględniając dane z wywiadów, rutynowych badań histopatologicznych, a szczególnie obserwacje neurohistologiczne.

Na 35 przypadków przebadanych nabłoniaków w 20 wykazano wybitną aktywność elementów nerwowych dookoła ognisk komórek nabłoniaka. W większości przypadków elementy nerwowe głęboko w skórze właściwej wykazywały również zmiany.

Wiek chorego, płeć i umiejscowienie zmiany nie miały wyraźnego wpływu na skupiające się dookoła ognisk nowotworu i leżące nieco głębiej elementy nerwowe skóry. Znacznie większe znaczenie niż okres trwania zmiany i stopień jej przebarwienia miało zaawansowanie martwicy. W rozpadających się tkankach nerwy również ulegały zniszczeniu. W tych przypadkach, w których zmiany trwały dłużej niż 7 lat, elementy nerwowe skóry wykazywały daleko posunięte zmiany zwyrodnieniowe niezależnie od rozległości martwicy.

W obrębie nacieku zapalnego występującego często w skórze właściwej stwierdzano komórki Schwanna powiązane z licznymi, cienkimi włóknami nerwowymi (ryc. 17). Jeszcze głębiej, poniżej nacieku, komórek Schwanna było mniej, ale liczba odnawiających się i proliferu-

Tabela 2. Nabłoniaki podstawnokomórkowe
Table 2. Basal cell epithelioma

Nr No	A	B	C	D	L	M	F	N	G	P	H	K
1	77	♀	policzek cheek	6 m.	-	-	-	+	+	z	$n_1 \sim n_2, I < II$	$n_1 < n_2, I > II$
2	53	♂	nos nose	2 l.	-	-	+++	-	++	p	$n_1 > n_2, I < II$	n_2, I
3	61	♀	czoło forehead	3 l.	-	-	-	+	-	z	(-)	$n_1 > n_2, I > II$
4	46	♂	skroń temple	18 m.	-	-	++	-	+++		(-)	(-)
5	49	♂	policzek cheek	3 l.	+	-	+++	-	++	p	(-)	$n_1 \gg n_2, I > II$
6	59	♂	czoło forehead	4 l.	+	-	-	+	-	p	$n_1 < n_2, I$	$n_1 < n_2, I < II$
7	45	♀	policzek cheek	3 l.	+	-	++	+	++	z	(-)	(-)
8	77	♀	brzuch abdomen	2 l.	-	-	+	+	+++	p	(-)	$n_1 < n_2, I > II$
9	51	♂	czoło forehead	2 l.	-	-	++	-	+		$n_1 \gg n_2, I \sim II$	$n_1 \sim n_2, p$
10	39	♀	skroń temple	18 m.	+	-	-	-	-	p	$n_1 < n_2, I \sim II$	$n_1 < n_2, I \sim II$
11	77	♀	nos nose	3 l.	-	+	++	-	+++		(-)	(-)
12	67	♀	nos nose	rok I year	-	+	++	-	++	p	$n_1 \sim n_2, I \sim II$	$n_1 \sim n_2, I \sim II$
13	59	♀	nos nose	4 m.	-	-	+	+	+++	p	(-)	$n_1 < n_2, II$
14	72	♀	policzek cheek	rok I year	-	-	-	+	-	z	$n_1 > n_2, p$	$n_1 \sim n_2, II$
15	56	♀	nos nose	8 l.	-	-	++	+	++		n_1	$n_1 > n_2, I$
16	76	♀	skroń temple	rok I year	-	-	+++	-	+++	z	(-)	$n_1 \gg n_2, I$
17	64	♀	nos nose	6 m.	-	-	++	-	++	z	$n_1 > n_2, I$	
18	62	♀	o. krzyż. r. sacral.	4 l.	+	-	+	-	-	p	$n_1 > n_2, I \sim II$	$n_1 < n_2, p$
19	66	♂	policzek cheek	7 l.	+	-	++	+	-	z	$n_1 < n_2, I$	
20	84	♂	grzbiet back	2 m.	+	-	-	+	-	z	$n_1 > n_2, I \sim II$	
21	79	♂	powieka eyelid	3 l.	+	+	+	-	-	p	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 > n_2, I > II$
22	52	♀	skroń temple	2 l.	-	-	+++	-	+++		(-)	$n_1 \gg n_2, I > II$
23	73	♂	nos nose	6 m.	-	-	++	-	-	p	$n_1 \gg n_2, p$	
24	66	♀	nos nose	4 m.	-	-	++	-	++	p	$n_1 > n_2, p$	$n_1 \sim n_2, I \sim II, p$
25	58	♀	czoło forehead	rok I year	-	-	+	-	-	z	$n_1 > n_2, I \sim II, p$	$n_1 \sim n_2, I \sim II, p$
26	56	♀	policzek cheek	3 l.	-	-	++	-	-	z	$n_1 > n_2, I > II, p$	$n_1 < n_2, I > II, p$
27	82	♂	pośladek buttock	2 l.	+	-	+	+	-	p	(-)	$n_1 \sim n_2, II, p$
28	70	♀	powieka eyelid	2 l.	-	-	++	-	+++		I	

Nr No	A	B	C	D	L	M	F	N	G	P	H	K
29	54	♂	policzek cheek	rok 1 year	-	+	-	+	-	p	$n_1 \gg n_2, I < II$	$n_1 \sim n_2, p$
30	52	♂	skroń temple	2 l.	-	-	+		++	p	(-)	$n_1 \gg n_2, I$
31	70	♂	szyja neck	3 m.	-	-	+	+	-	p	$n_1 > n_2, I \sim II$	$n_1 \sim n_2, p$
32	43	♀	czoło forehead	10 l.								
33	66	♀	czoło forehead	11 m.	-	-	++	-	+++		(-)	$n_1 > n_2, I$
34	60	♂	grzbiet back	rok 1 year	+	-	+	-	-	p	$n_1 \sim n_2, I < II$	$n_1 < n_2, I < II$
35	60	♂	grzbiet back	2 l.	+	-	++	-	-	p	$n_1 \sim n_2, I \sim II$	$n_1 < n_2, I < II$

Objaśnienia.
Explanations.

A — wiek chorego, — age. B — płeć, — sex. C — umiejscowienie zmiany, — location. D — okres trwania, m — miesiące, l — lata, — duration, m — months, l — years. L — związek zmian z naskórkiem, — connection between the arrangements of basal cell epithelioma and epidermis. M — związek zmian z przydatkami skóry, — connection between the arrangements of basal cell epithelioma and the epidermal appendages. F — naciek zapalny, — inflammatory infiltration. G — martwica, — necrosis. H — elementy nerwowe pozostające w bezpośrednim związku z ogniskami nabłonniaka, — nerve elements stuck to the arrangements of basal cell epithelioma. K — elementy nerwowe nie pozostające w bezpośrednim związku z ogniskami nabłonniaka, — nerve elements without the direct connection the arrangements of basal cell epithelioma.

n_1 — komórki Schwanna, — Schwann cells, n_2 — włókna nerwowe, — nerve fibres.

I — zwyrodnienie, — degeneration, II — odnowa, — regeneration, p — prawidłowe, \sim równowaga, — equilibrium, $<$ przewaga, — over balance, \ll wybitna przewaga, — strong over balance.

jących włókien nerwowych była większa niż w skórze prawidłowej. Pnie nerwowe leżące w pobliżu ognisk komórek nowotworowych obfitowały w komórki Schwanna. Im bliżej ogniska komórek nowotworowych, tym bardziej złożony wydawał się obraz i układ elementów nerwowych, tym większa była przewaga elementów ulegających zwyrodnieniu lub odnowie nad nerwami prawidłowymi. Komórki Schwanna przybierały formy wrzecionowate otaczając całe pęczki odnawiających się włókien (ryc. 16), a niezniszczone jeszcze pnie nerwowe dotykały granicy ogniska nowotworowego (ryc. 19), lub otaczały je. Na ogół ta „bariera” nerwowa ograniczała nowotwór od strony skóry właściwej (ryc. 18), niekiedy otaczała ognisko w całości lub prawie w całości (ryc. 20). Nerwy zbaczały niejednokrotnie ze swego pierwotnego toru, pod kątem prostym w stronę ogniska nabłonniaka, układając się równolegle i stycznie do niego (ryc. 21).

Elementy nerwowe nie penetrują do ogniska nowotworowego, oddzielają je tylko jak gdyby od skóry zdrowej. Te elementy, które obserwowano w obrębie nowotworu zostały w toku rozwoju guza otoczone jego komórkami. Na ryc. 22 — elementy nerwowe w miejscu połączenia się 2 ognisk nabłonniaka.

Dookoła pni nerwowych otoczonych przez nowotwór, obserwowano pasy tkanki łącznej wolne od komórek guza (ryc. 23 i ryc. 25).

W miarę postępu schorzenia pień nerwowy traci swoją zwartość (ryc. 24) i zaczyna ulegać rozpadowi. Komórki guza przerywają jego ciągłość, chociaż komórki Schwanna skupiają się tam, gdzie nowotwór pozostaje w bezpośrednim sąsiedztwie z pniem nerwowym. (ryc. 26 i ryc. 34). Fragmenty nerwów utrzymują się jeszcze przez pewien czas otoczone wąskim pasmem wolnej tkanki łącznej, a następnie znikają całkowicie.

Unerwienie skóry w rogowaceniu starczym

Przebadano 5 przypadków rogowacenia starczego pobierając wycinki z typowych zmian (tablica III). W 4 przypadkach w okolicy podnaskórkowej obserwowano wybitną przewagę odnowy i proliferacji włókien nerwowych nad procesami zwyrodnienia, a jednocześnie bardzo liczne komórki Schwanna (ryc. 27). Pojedyncze włókna nerwowe wydawały się nawet wnikać do naskórka. Głębiej w skórze właściwej procesy uaktywnienia i odnowy stawały się jeszcze wyraźniejsze i pojedyncze komórki Schwanna były związane z licznymi cienkimi włóknami nerwowymi. Obrazy te powtarzały się we wszystkich przypadkach i były niemal jednakowe.

Unerwienie skóry w rogach skórnych

W 4 przypadkach rogów skórnych (tablica III), elementy nerwowe stwierdzono tylko w jednym przypadku, chociaż biopsje pobierano dość głębokie usuwając całą zmianę; w pozostałych nie udało się ich wykazać lub były niemal całkowicie zniszczone, a rozpoznanie komórek Schwanna niepewne.

Unerwienie skóry w rogowaceniu poarsenowym

W jednym badanym przypadku słabo nasilonych zmian (tablica III) wykonano biopsję powierzchowną, styczną do powierzchni skóry. W rejonie podnaskórkowym elementów nerwowych nie było.

Unerwienie skóry w Keratoacanthoma

Elementy nerwowe zarówno bezpośrednio poniżej bujających soplei naskórkowych, jak i głębiej w skórze właściwej wykazywały cechy zwy-

Tabela 3. Różne zmiany skórne połączone z nadmiernym rogowaceniem
Table 3. Different, hyperkeratonic skin lesions

Nr No.	A	B	C	D	F	H	K
Rogowacenie starcze — keratosis senilis							
1	55	♂	skroń temple	2 l.	+++	$n_1 \gg n_2, I > II$	$n_1 < n_2, I > II$
2	61	♂	ręka hand	4 l.	++	$n_1 > n_2, I < II, p$	$n_1 < n_2, I \sim II$
3	57	♂	policzek cheek	2 l.	+++	$n_1 > n_2, I < II$	$n_1 < n_2, I < II$
4	68	♀	policzek cheek	2 m.	+++	$n_1 > n_2, I < II$	$n_1 < n_2, I < II, p$
5	65	♀	p. ramię forearm	2 l.	+	$n_1 > n_2, I < II, p$	$n_1 < n_2, I < II, p$
Rogi skórne — cornu cutaneum							
1	63	♂	policzek cheek	5 m.	+++	(-)	(-)
2	55	♂	ucho ear	4 l.	++	(-)	(-)
3	47	♂	brzuch abdomen	2 l.	++	$n_1 \sim n_2, I < II$	$n_1 > n_2, I \sim II, p$
4	31	♂	warga lip	6 m.	++	$n_1?$	
Rogowacenie poarsenowe — arsenical keratosis							
1	52	♂	tułów trunk	5 l.	++	(-)	
Keratoacanthoma							
1	38	♂	broda chin	2 m.	++	n_1	
2	34	♂	nos nose	4 m.	++	(-)	(-)
3	73	♀	ręka hand	2 m.	++	I	I
4	32	♂	nos nose	4 m.	+	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 > n_2, I > II$
5	37	♀	nos nose	0,5 m.	+++	$n_1?$	$n_1 > n_2, I > II$
6	41	♂	nos nose	3 m.	++	$n_1 > n_2, I > II$	
7	45	♂	policzek cheek	10 m.	+++	(-)	$n_1 > n_2, I$
8	60	♂	nos nose	2 m.	+	(-)	$n_1 < n_2, I$
Rogowacenie ciemne — acanthosis nigricans							
1	68	♀	pachwina groin	rok 1 year	++	(-)	$n_1 > n_2, I > II, p$
2	69	♂	pachwina groin	2 l.	+	$n_1 < n_2, I > II$	p
3	74	♀	pacha axilla	4 l.	++	(-)	

Objaśnienia.

Explanations.

A — wiek chorego, — age. B — płeć, — sex. C — umiejscowienie zmiany, — location. D — okres trwania, m — miesiące, l — lata, — duration, m — months, l — years. F — naciek zapalny, — inflammatory infiltration. H — elementy nerwowe pod naskórkiem, — nerve elements under epidermis. K — elementy nerwowe głęboko w skórze właściwej, — nerve elements deep in the dermis. n_1 — komórki Schwanna, — Schwann cells, n_2 — włókna nerwowe, — nerve fibres, I — zwyrodnienie, — degeneration, II — odnowa, — regeneration, p — prawidłowe pnie nerwowe, — normal nerve trunks.

~ równowaga, — equilibrium, < przewaga, — over balance, \ll wybitna przewaga, — strong over balance.

rodnienia (tablica III). Próby odnowy włókien można było obserwować tylko w przypadkach, w których zmiany miały charakter ustępujący. Nawet w świeżych wykwitach w obecności obfitego nacieku zapalnego elementów nerwowych nie można było dostrzec, a pojedyncze zwyrodniałe pnie nerwowe obserwowano tylko poniżej nacieku.

Unerwienie skóry w rogowaceniu ciemnym

W tablicy III zestawiono również 3 przypadki rogowacenia ciemnego, towarzyszącego w dwóch przypadkach zmianom nowotworowym w obrębie narządów wewnętrznych. Tylko w jednym przypadku w przerosłych brodawkach skórnych stwierdzono obecność dość licznych, pofragmentowanych włókien nerwowych, zaś obraz unerwienia głębokich warstw skóry właściwej nie odbiegał od normy.

Unerwienie skóry w brodawkach łojotokowych pospolitych i płaskich (tabela 4)

W brodawkach, bezpośrednio pod naskórkiem elementów nerwowych albo zupełnie nie było (dotyczy to zwłaszcza brodawek pospolitych i płaskich), albo wykazywały one cechy całkowitego zwyrodnienia, zwykle o charakterze ziarnistym (brodawki łojotokowe). Elementy nerwowe w głębi skóry właściwej były prawidłowe.

Unerwienie skóry w epidermodysplasia verruciformis

W tabeli 4 zestawiono przypadki *epidermodysplasia verruciformis*, w których zmiany w obrębie układu nerwowego skóry różniły się wyraźnie między sobą. W przypadku 1, 2 i 5, w których biopsje pobierano z wykwitów na czole i w których obraz histologiczny w barwieniu hematoksyliną i eozyną przypominał w znacznym stopniu chorobę Bowena, stwierdzano przewagę procesów odnowy i proliferacji nerwów pod naskórkiem nad procesami zwyrodnienia. Elementów nerwowych w tym rejonie było dużo, a pnie nerwowe przebiegały równolegle do granicy skórno-naskórkowej lub nawet z nią się stykały. Głębiej w skórze właściwej elementy nerwowe były prawidłowe, zwykle z przewagą procesów odnowy.

W pozostałych przypadkach, gdzie zmiany umieszczone były na grzbietach rąk i swym obrazem klinicznym i histologicznym odpowiadały brodawkom płaskim, elementów nerwowych tuż pod naskórkiem nie udało się wykazać.

Unerwienie skóry w chorobie Bowena

We wszystkich 10 badanych przypadkach (tabela 4) elementy nerwowe podnaskórkowe i umiejscowione głęboko w skórze proliferowały. Procesy odnowy i proliferacji włókien nerwowych były szczególnie wyraźne w zmianach których okres trwania nie przekraczał 2 lat. Elementy nerwowe układały się równolegle lub prostopadle do granicy skórno-naskórkowej, z głębi skóry dochodząc aż pod sam naskórek, a nawet wnikać do niego. Możliwość wnikania elementów nerwowych do naskórka była szczególnie trudna do oceny w przypadkach, w których nieprawidłowe komórki naskórka zniszczyły granicę skórno-naskórkową.

Głęboko w skórze właściwej pnie nerwowe składały się z bardzo licznych, proliferujących włókien i tu, tak samo jak w okolicy podnaskórkowej, uderzał pewien nieład i splątanie, które nie występują w skórze prawidłowej.

Unerwienie skóry w rakach kolczystokomórkowych

Przebadano elementy nerwowe skóry w 18 przypadkach raków kolczystokomórkowych umiejscowionych najczęściej na wargach i nosie, których okres rozwoju wynosił od 3 miesięcy do 10 lat. Stopień złośliwości nowotworów oceniano wg Brodersa w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną, zwracając jednocześnie uwagę na zaawansowanie martwicy i rozległość nacieku zapalnego.

W okolicach bujających sopli naskórka i w bezpośredniej styczności z ogniskami nowotworowymi elementy nerwowe ulegały rozpadowi, a próby odnowy były nieznaczne. Zanim dochodziło do pełnej odnowy włókna, ulegało ono już rozpadowi i fragmentaryzacji. W niektórych przypadkach w ogóle nie udawało się stwierdzić elementów nerwowych w tych okolicach — na ogół były to przypadki raków mało zróżnicowanych lub niezróżnicowanych, trwających długo, z zaawansowaną martwicą. Jądra komórek Schwanna, często wydłużone wrzecionowato, w przypadkach bardziej zróżnicowanych raków tworzyły jeszcze gdzieś linie i kolumny wyraźnie dominując nad ilością przetrwałych włókien nerwowych.

W rakach wysokozróżnicowanych obserwowano fragmenty włókien nerwowych w pobliżu „pereł”, jednakże zachowane w całości lub nieznacznie uszkodzone nerwy były tylko głęboko w skórze właściwej poniżej linii inwazji nowotworu. I tu jednak, proces rozpadu włókien był wyraźnie zaznaczony (ryc. 31). Pnie nerwowe o bardzo wydłużonych jądrach komórek Schwanna, niekiedy przybierających również kształt maczugowaty (ryc. 28 i ryc. 30) ulegały stopniowemu naciekaniu przez komórki nowotworu (ryc. 29).

Tabela 4. Brodawki, *epidermodysplasia verruciformis*, choroba Bowena
 Table 4. *Verrucae*, *epidermodysplasia verruciformis*, *morbus Bowen*

Nr No	A	B	C	D	F	R	H	K
<i>Brodawki lojotokowe — seborrheic keratosis</i>								
1	50	♀	grzbiet back	3 l.	—	+	$n_1 < n_2$, I	p
2	64	♂	nos nose	4 l.	—	+	$n_1 < n_2$, I	p
3	64	♀	skroń temple	20 l.	++	+	(—)	p
4	75	♂	nos nose	2 l.	+	+	(—)	
<i>Brodawki pospolite — verrucae vulgares</i>								
1	37	♀	ręka hand	6 m.	—	+	(—)	(—)
2	16	♀	ręka hand	rok 1 year	—	+	(—)	$n_1 < n_2$, I
3	21	♂	ręka hand	10 m.	++	+	$n_1?$	
4	14	♂	ręka hand	6 m.			(—)	(—)
<i>Brodawki płaskie — verrucae planae</i>								
1	7	♀	ręka hand	3 m.	+	+	$n_1?$	
2	12	♂	ręka hand	6 m.	+	+	(—)	p
3	41	♀	ręka hand	4 m.	—	+	(—)	
4	8	♀	j. ustna or. cave	2 l.	—	+	(—)	p
<i>Epidermodysplasia verruciformis</i>								
1	39	♂	czoło forehead	36 l.	++	+	$n_1 > n_2$, I < II	p
2	28	♀	czoło forehead	25 l.	+	+	$n_1 \sim n_2$, I < II	$n_1 \sim n_2$, I < II, p
3	16	♀	ręka hand		—	+	$n_1 \gg n_2$, I	p
4	35	♀	ręka hand		+	+	(—)	
5	35	♀	czoło forehead		+	+	$n_1 \sim n_2$, I < II	$n_1 \sim n_2$, I < II, p

Nr No	A	B	C	D	F	R	H	K
Choroba Bowena — <i>morbus Bowen</i>								
1	47	♂	tułów trunk	rok 1 year	++	—	$n_1 > n_2, I < II$	$n_1 \sim n_2, II, p$
2	67	♂	ramię arm	6 l.	++	+	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 < n_2, I > II, p$
3	61	♂	pachwina groin	10 m.	+++	—	$n_1 \gg n_2, I \sim II$	$n_1 \sim n_2, II, p$
4	81	♀	skroń temple	18 m.	+++	+	$n_1 < n_2, I < II$	$n_1 < n_2, II$
5	78	♀	grzbiet back	3 l.	—	+	$n_1 > n_2, I \sim II$	
6	59	♀	czoło forehead	2 l.	++	—	$n_1 \gg n_2, I > II$	$n_1 \sim n_2, I \sim II$
7	79	♂	policzek cheek	2 l.	++	+	$n_1 > n_2, I \sim II$	
8	72	♀	policzek cheek	rok 1 year	++	—	$n_1 > n_2, I < II$	$n_1 \sim n_2, II, p$
9	34	♂	prącie penis	4 m.	+++		$n_1 > n_2, I < II$	$n_1 > n_2, I \sim II$
10	75	♂	ucho ear	6 l.	++	+	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 < n_2, I, p$

Objaśnienia.

Explanations.

A — wiek chorego, — age. B — płeć, — sex. C — umiejscowienie zmiany, — location. D — okres trwania, m — miesiące, l — lata, — duration, m — months, l — years. F — naciek zapalny, — inflammatory infiltration. R — granica skórno-naskórkowa, (+) zachowana, (—) przerwana, — dermo-epidermal junction, (+) persistent, (—) destroyed. H — elementy nerwowe tuż pod naskórkiem, — nerve elements under epidermis. K — elementy nerwowe głęboko w skórze właściwej, — nerve elements deep in the dermis.

n_1 — komórki Schwanna, — Schwann cells, n_2 — włókna nerwowe, — nerve fibres. I — zwyrodnienie, — degeneration, II — odnowa, — regeneration, p — prawidłowe pnie nerwowe, — normal nerve trunks.

\sim równowaga, — equilibrium, $<$ przewaga, — over balance, \ll wybitna przewaga, — strong over balance.

Hodowle tkankowe

W 24 godziny po założeniu hodowli obserwowano wywędrowywanie komórek z eksplantatu guza. W hodowli kontrolnej skóry zdrowej nie zauważono wypełzania komórek nabłonkowych przez cały czas doświadczenia. Hodowle te obumierały. W związku z tym przyjęto, że komórki nabłonkowe wypełzające z tkanki guza są komórkami nowotworowymi. Ruch tych komórek był szybki, wyraźnie widoczny przy obserwacji pod mikroskopem, prostoliniowy. Komórki posuwały się w kierunku eksplantatu osłoniaka nie zachowując „contact inhibition”. Zmiany w eksplantacie *schwannoma* obserwowano dopiero w 48—72 godzin od jego umieszczenia na podłożu. Początkowo z eksplantatu ukazywały się wypustki komórek, a za nimi promieniście, na wszystkie strony wypełzały komórki Schwanna (ryc. 32). Fibroblasty i makrofagi były nieliczne.

Tabela 5. Raki kolczystokomórkowe

Table 5. Squamous cell carcinoma

Nr No	A	B	C	D	E	F	G	H	K
1	76	♀	czoło forehead	10 l.	II/III	+++	+++	(-)	(-)
2	63	♀	nos nose	3 l.	II	+++	+++	(-)	(-)
3	44	♂	warga lip	4 l.	I/II	+++	++	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 > n_2, I \sim II$
4	76	♀	czoło forehead	5 m.	II/III	++	+	I	$n_1 > n_2, I > II$
5	67	♀	nos nose	rok	II	++	-	$n_1 > n_2, I$	
6	60	♂	warga lip	6 m.	I/II	+++	+	$n_1 > n_2, I$	
7	75	♀	skroń temple	6 l.	III/IV	++	++	(-)	(-)
8	65	♀	nos nose	3 m.	II	++	++	(-)	
9	57	♂	warga lip	18 m.	II	++	++	I	
10	62	♂	warga lip	3 m.	III	++	-	$n_1 > n_2, I > II$	
11	62	♀	nos nose	3 m.	II/III	++	++	$n_1 > n_2, I$	
12	58	♀	skroń temple	4 l.	III	+++	-	n_1	$n_1 > n_2, I \sim II$
13	68	♂	powieka eyelid	6 m.	II/III	+++	+++	(-)	(-)
14	59	♀	czoło forehead	2 l.	I/II	++	-	I	$n_1 \sim n_2, I > II$
15	80	♀	nos nose	rok	II	+++	+++	(-)	$n_1 \gg n_2, I > II$
16	37	♂	warga lip	3 m.	I/II	+++	+	$n_1 > n_2, I$	
17	63	♀	stopa foot	7 m.	II	++	+	$n_1 > n_2, I > II$	$n_1 \sim n_2, I > II, p$
18	56	♂	brew eyebrow	5 m.	II	++	++	I	$n_1 > n_2, I > II$

Objaśnienia.

Explanations.

A — wiek chorego, — age. B — płeć. — sex. C — umiejscowienie zmiany, — location. D — okres trwania, m — miesiące, l — lata, duration, m — months, l — years. E — stopień złośliwości według Brodersa, — Broder's degree of malignancy. F — naciek zapalny, — inflammatory infiltration. G — martwica, — necrosis. H — elementy nerwowe pozostające w bezpośrednim związku z nowotworem, — nerve elements in connection with neoplasm formations. K — elementy nerwowe nie pozostające w bezpośrednim związku z nowotworem, — nerve elements without connection with neoplasm formations.

n_1 — komórki Schwanna, — Schwann cells, n_2 — włókna nerwowe, — nerve fibres. I — zwyrodnienie, — degeneration, II — odnowa, — regeneration, p — prawidłowe pnie nerwowe, — normal nerve trunks.

\sim równowaga, — equilibrium, $<$ przewaga, — over balance, \ll wybitna przewaga, — strong over balance.

Ruch komórek nowotworowych po ich przebyciu około 2/3 odległości w kierunku osłoniaka ustawał na pewien czas i rozpoczynał ponownie w momencie zbliżania się wypelzających komórek Schwanna. Komórki nowotworowe w bezpośrednie sąsiedztwo tkanki osłoniaka dochodziły w czasie zależnym od wzajemnej odległości eksplantatów. Średnio na pokonanie tej odległości zużywały około 14 dni. Komórki Schwanna wrzecionowate, wydłużone na obwodzie guza, wykazywały znacznie większy polimorfizm w rejonie zetknięcia się z komórkami nowotworu. Traciły ze sobą łączność, otaczały komórki nowotworowe, kierując w ich stronę długie wypustki (ryc. 33). Wypustki te wchodziły w bezpośredni kontakt z błoną komórkową komórek nabłonkowych; komórki nowotworu następnie spychane jak gdyby w jedno miejsce tworzyły konglomeraty, ulegające martwicy i odpadały od podłoża. Wzajemny układ między komórką Schwanna a komórką nowotworu przedstawiony w hodowli tkankowej na ryc. 33 przypomina podobny układ między tymi komórkami w nabłoniku podstawnokomórkowym na ryc. 34.

Obserwacje w mikroskopie elektronowym

Znalezienie właściwego fragmentu tkanki w mikroskopie elektronowym, a więc w tym przypadku granicy ogniska nowotworu napotyka na duże trudności. Dlatego posłużono się metodą oglądania wstępnego cienkich skrawków barwionych azotanem srebra.

Komórki nabłonika podstawnokomórkowego wzajemnie bardzo do siebie podobne wykazywały w cytoplazmie obecność licznych aktywnych mitochondriów. Obserwowane w ich pobliżu komórki Schwanna (ryc. 35) zawierały bardzo liczne niezmielinizowane aksony z długimi, wyraźnymi mezaksonami.

W nowotworach indukowanych DMBA na uszach królików nie udało się znaleźć zachowanych w całości elementów nerwowych — możliwe dlatego, że guzy do badania zostały pobrane w okresie rozpoczynającej się martwicy. Fragmenty komórek przypominających struktury nerwowe i mielinę były niszczone i fagocytowane.

DYSKUSJA

U królików na uszach odnerwionych całkowicie lub rdzeniowo — nowotwory powstawały i wzrastały szybciej, szybciej też ulegały rozpadowi niż na uszach nieodnerwionych lub odnerwionych wegetatywnie. Rozległość zmian była znaczniejsza, a proces miejscowego niszczenia tkanki przez nowotwór daleko głębszy na małżowinach odnerwionych całkowicie lub rdzeniowo.

Zabieg całkowitego lub częściowego odnerwienia prowadzi do zmian w ukrwieniu małżowiny ucha. Po odnerwieniu całkowitym lub wegetatywnym temperatura skóry ucha wzrastała, a naczynia były bardziej wypełnione. Objawy te utrzymywały się wyraźnie około 10 dni i stopniowo ustępowały. W chwili rozpoczynania pędzlowania różnica ciepłoty między uszami nie przekraczała $0,5^{\circ}$. Wiadomo również, że powierzchnia wewnętrzna małżowiny jest u królika w warunkach fizjologicznych znacznie gorzej unerwiona niż powierzchnia zewnętrzna, a unaczynienie obu powierzchni nie różni się wyraźnie między sobą. Szybszy rozwój guzów na powierzchni wewnętrznej niż na zewnętrznej ucha kontrolnego świadczyłby więc o większym wpływie elementów nerwowych niż naczyniowych na powstawanie i wzrost wywołanych nowotworów. Za takim poglądem przemawia również fakt szybszego występowania guzów i ich szybszego wzrostu na małżowinach odnerwionych rdzeniowo w porównaniu do odnerwionych wegetatywnie. Po odnerwieniu rdzeniowym nie obserwowano wzrostu temperatury skóry i naczynia makroskopowo nie były bardziej wypełnione niż naczynia ucha kontrolnego, a mimo to guzy pojawiały się wcześniej na uchu odnerwionym.

Metoda Richardsona jest bardzo czułą i pewną metodą, a jej wartość i selektywność została potwierdzona badaniami porównawczymi w mikroskopie elektronowym (Allenby i wsp. 1966, Pawłowski i wsp. 1967, 1968, Richardson 1960).

Reakcja wczesna ze strony układu nerwowego na jednorazowe pędzlowanie miała charakter nieswoisty. W ciągu pierwszych 72 godzin nie było różnic między układem elementów nerwowych uszu kontrolnych po pędzlowaniu roztworem DMBA w benzenie i po pędzlowaniu samym benzenem, podobnie jak nie było różnic w odczynie ze strony tkanki łącznej. Obserwacje te pokrywają się z doświadczeniami (Allenby i wsp. 1966, Weddell i wsp. 1965), że uraz mechaniczny lub chemiczny naskórka może wywołać natychmiastową proliferację elementów nerwowych tuż pod naskórkiem i ich wnikanie do naskórka. Niecałkowicie pokrywają się natomiast z publikacją Fitzgeralda (1965), który po pędzlowaniu benzenem nie obserwował proliferacji elementów nerwowych. Wykonywał on jednak biopsje dopiero w 4 dni po pędzlowaniu, kiedy układ elementów nerwowych wracał już do stanu wyjściowego.

Na podstawie badań częściowo odnerwionych uszu przekonano się, że zarówno wczesna proliferacja elementów nerwowych po pędzlowaniu, jak i późniejsza ich aktywność dotyczy głównie układu rdzeniowego, bowiem po przecięciu nerwów rdzeniowych tego rodzaju proliferacji nie obserwowano, a rozwój i przebieg nowotworów przypominał ucho odnerwione całkowicie.

Po 72 godzinach od pierwszego pędzlowania DMBA reakcja ze strony układu nerwowego nie ustępowała tak jak po pędzlowaniu samym benzenem, ale nasilała się i chociaż elementy nerwowe zniknęły z naskórka, to ich skupianie się poniżej sopli naskórkowych, na granicy skóry właściwej, przypominające przypadki rogowacenia starczego, choroby Bowen i *epidermodysplasia verruciformis* było charakterystyczne. Jednocześnie z tym drugim jak gdyby etapem reakcji ze strony elementów nerwowych skóry właściwej zwiększała się liczba komórek tucznych i komórek nacieku zapalnego. Ten stan mobilizacji rezerw obronnych skóry utrzymywał się aż do pełnego wykształcenia guza. Następnie kolejno znikwały komórki tuczne, zmniejszał się naciek zapalny, najdłużej zaś utrzymywały się pnie nerwowe, co zresztą stwierdzało się we wszystkich przebadanych nowotworach.

Przebarwienia skóry u królików w miejscach pędzlowania DMBA występowały w jednakowym czasie na uszach odnerwionych i nieodnerwionych. W przebarwionych nabłoniakach komórkowych nie było wyraźnych różnic w układzie elementów nerwowych w stosunku do nabłoniaków, w których przebarwień nie obserwowano.

W rogowaceniu ciemnym i przebarwionych brodawkach łojotokowych elementy nerwowe były nieliczne w przeciwieństwie do rogowacenia starczego, w którym przebarwienia były cechą częstą. W obrazach histologicznych nie obserwowano wyraźnego związku między melanocytami i ich wypustkami a włóknami nerwowymi. Różnicowanie między tymi elementami dzięki walorom barwienia metodą Richardsona było łatwe. Nie nastęrczało również trudności różnicowanie ich z elementami tkanki łącznej, które przy użyciu innych metod barwienia są błędnie interpretowane jako elementy należące do układu nerwowego. Opisy przenikania elementów nerwowych z głębi guza do skóry niezmięnionej (Dyszłowej 1962), przechodzenia włókien nerwowych poprzez komórki nowotworowe (Torsujew 1947), skupiania się komórek interkalarnych i gwiazdzistych należących jakoby do układu nerwowego skóry na obwodzie nowotworów (Feyrter 1952, John, 1940, Nödl 1962), związku proliferacji elementów nerwowych ze zwiększeniem ilości barwnika i wydłużeniem wypustek melanocytów (Jabonero 1958, Nakai 1963, Weddell i wsp. 1950) są głównie wynikiem błędów w utrwalaniu i barwieniu preparatów.

Elementy nerwowe nie tylko dłużej od innych struktur utrzymują się w nowotworze, ale wydaje się, że posiadają również zdolność do ograniczania jego wzrostu, za czym przemawiają obserwacje guzów na uszach odnerwionych i obrazy histologiczne, w których: 1) ogniska nabłoniaków są otoczone całkowicie lub częściowo elementami nerwowymi, 2) między naciekającym nowotworem a dużymi pniami nerwowymi

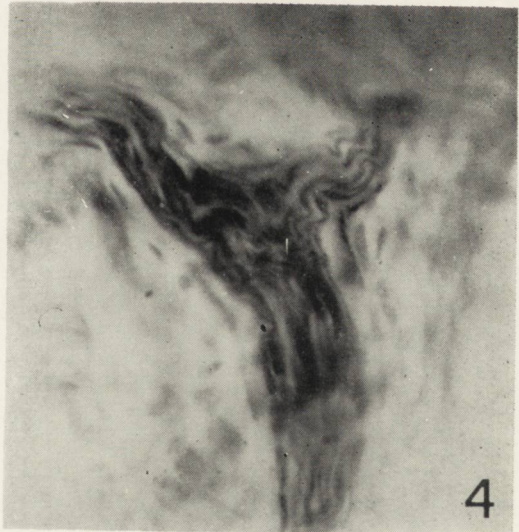
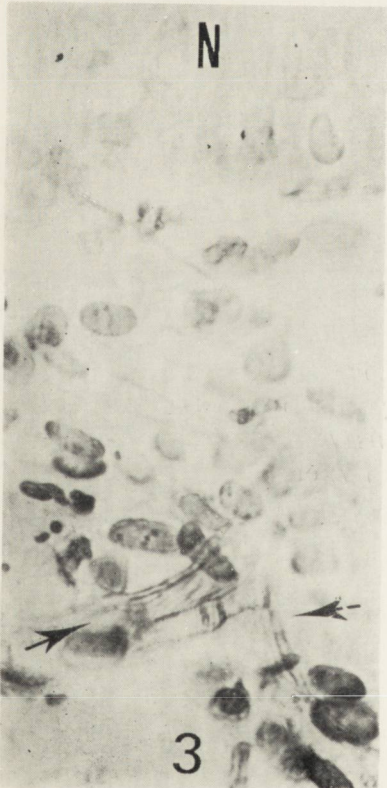
utrzymują się długo wolne pasy nienacieczonej tkanki łącznej, 3) często spotyka się obrazy histologiczne, w których komórki nowotworu nie przekraczają „bariery” wytworzonej z elementów nerwowych, 4) jądra komórek Schwanna skupiają się w miejscach, gdzie komórki nowotworu są najbliższe pnia nerwowego, 5) komórki Schwanna częściowo uwolnione od pnia macierzystego przy rozpadzie włókien stykają się swoimi biegunami z komórkami nowotworowymi, 6) w hodowlach tkankowych komórki Schwanna unieczynnają komórki raka wywołanego DMBA poprzez otoczenie ich wypustkami i zniszczenie, 7) wyżej wymienione spostrzeżenia potwierdzają obrazy w mikroskopie elektronowym.

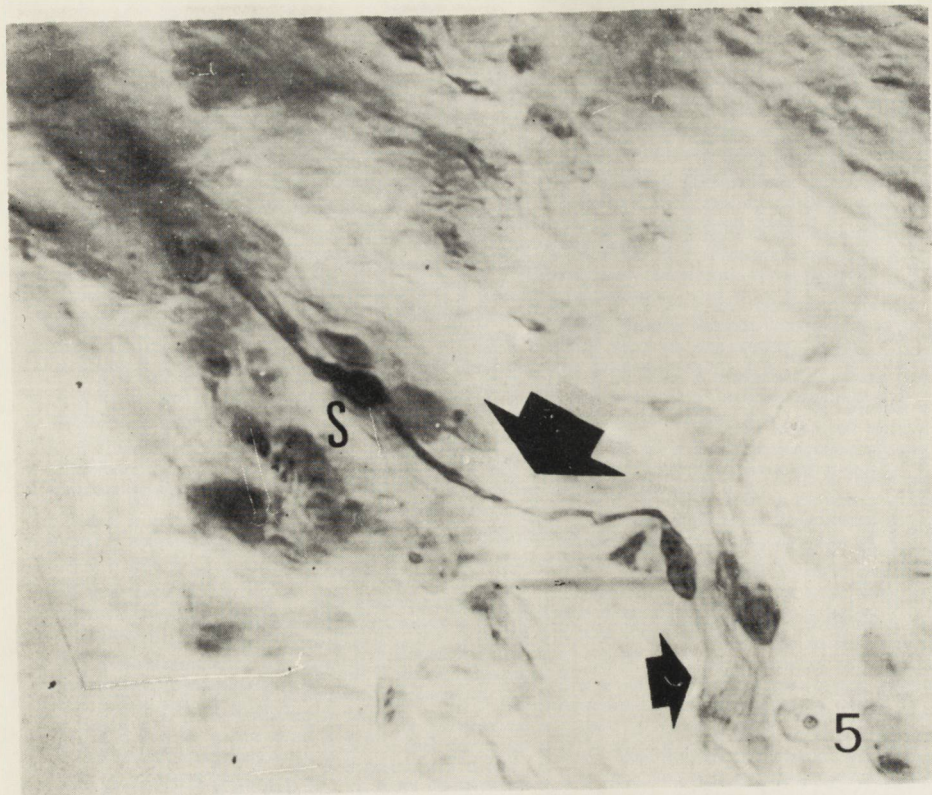
Włókna nerwowe są bardziej wrażliwe na niszczące działanie komórek nowotworowych niż komórki Schwanna. Po zniszczeniu włókien utrzymują się one jeszcze dość długo w liniowych lub kolumnowych układach, a w hodowlach tkankowych wspólnych z komórkami nowotworu indukowanego wydają się przeważać nad nimi. W obserwowanych hodowlach wzajemne oddziaływanie komórki osłonki nerwowej na komórki nowotworowe przebiegało w 2 etapach. I etap — to wypełzanie komórek nowotworu w stronę eksplantatu osłoniaka, II etap — to otoczenie komórek nowotworowych przez komórki Schwanna i prawdopodobnie ich niszczenie.

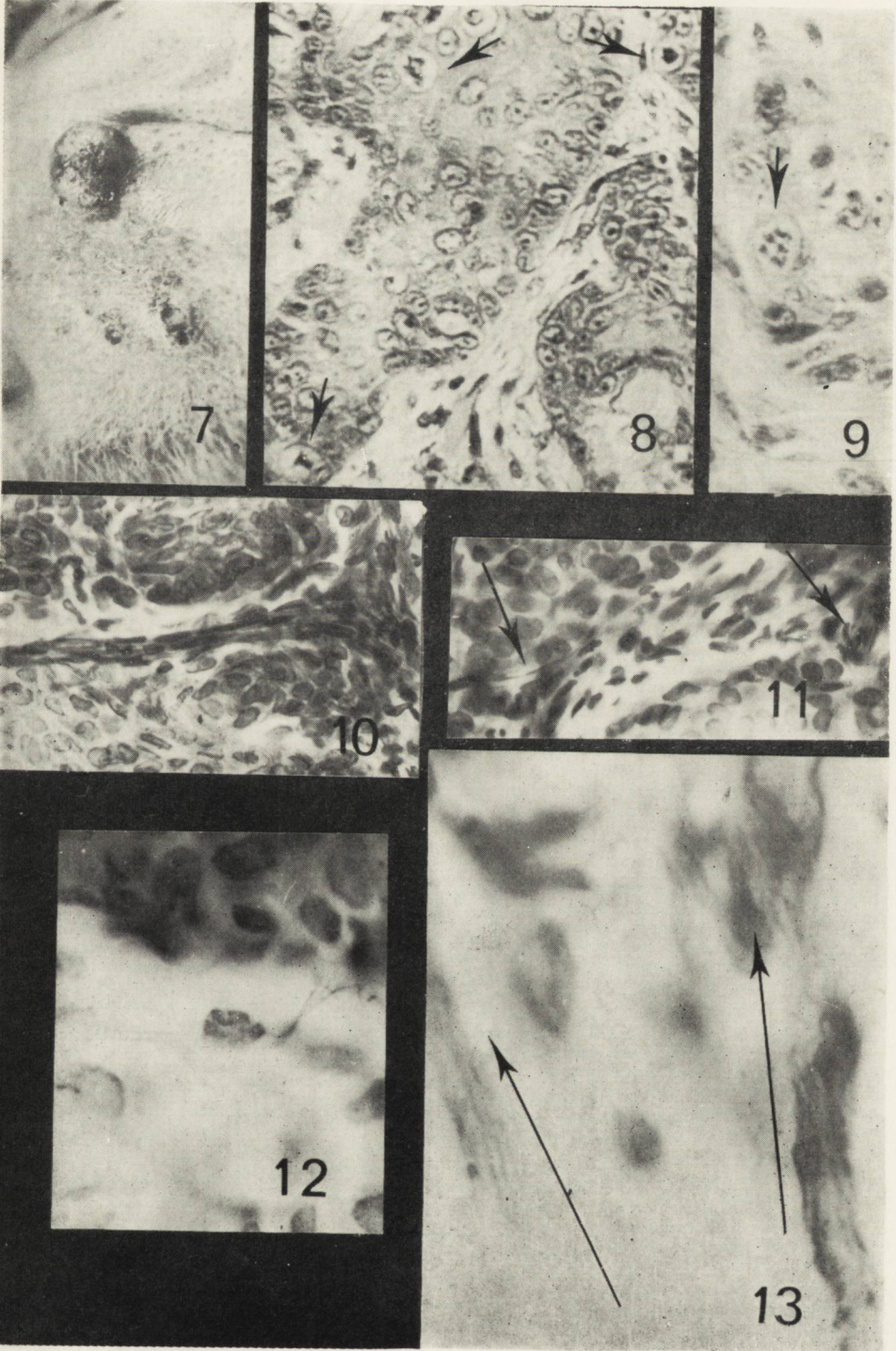
Na podstawie niewielkiej ilości przeprowadzonych doświadczeń wydaje się, że komórki nowotworowe pełzną w stronę drugiego przeszczepe, co jest zjawiskiem typowym (Abercrombi 1957, 1962), niszczenie natomiast komórek nowotworowych w hodowli przez inne komórki nie-nowotworowe może mieć charakter swoisty.

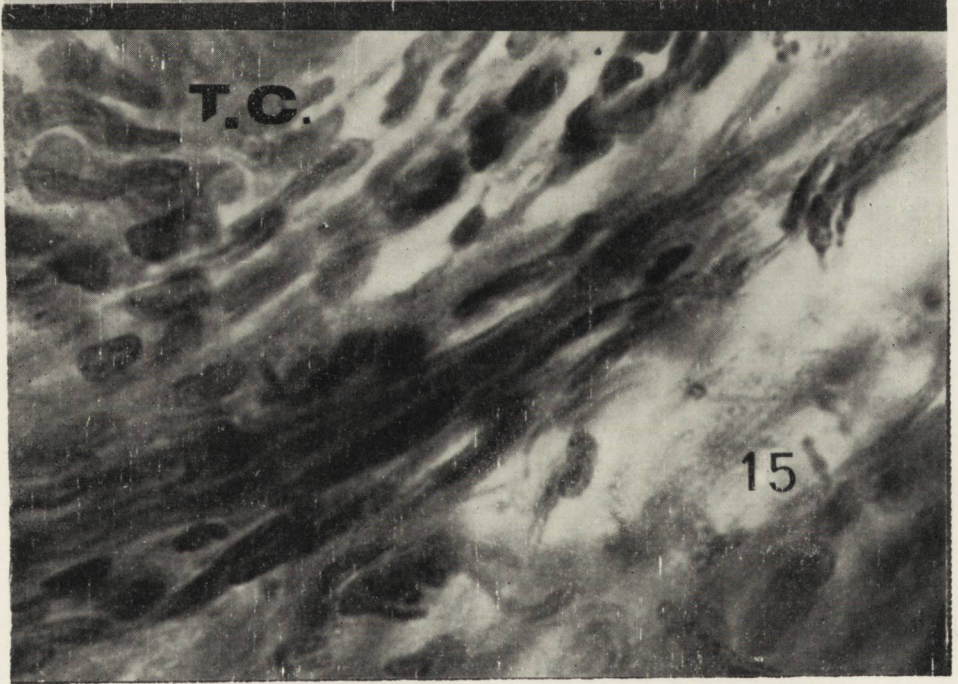
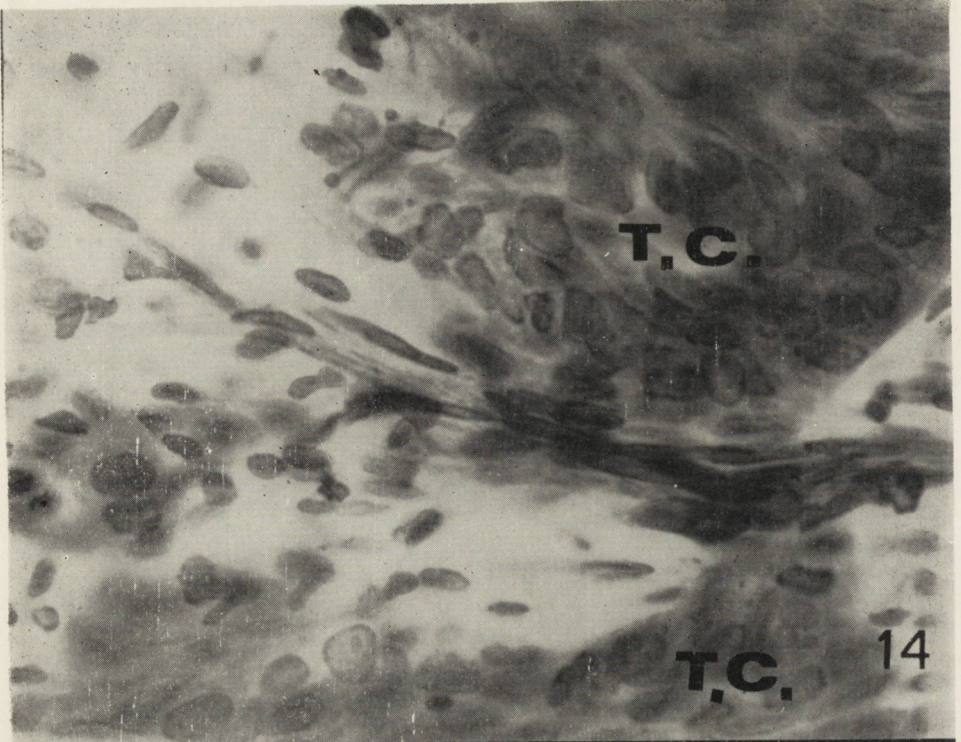
W skórze komórki Schwanna należą do najodporniejszych na działanie nowotworu. Na podstawie obserwacji elementów nerwowych w przebiegu karcynogenezy, materiału biopsyjnego stanów przednowotworowych i nowotworów u ludzi, badań hodowli tkankowych i obrazów w mikroskopie elektronowym wydaje się, że elementy nerwowe skóry aż do swojego całkowitego zniszczenia „reagują” na wszystkie zmiany toczące się w naskórku, a zmierzające do transformacji komórek w kierunku nowotworowym. Ich uaktywnienie występuje również w wypadku obecności komórek nieprawidłowych zbliżonych do naskórkowych w obrębie skóry właściwej. Wydaje się, że nie tylko wzrost indeksu mitotycznego odgrywa rolę w długotrwałym pobudzeniu elementów nerwowych skóry, ale również pojawienie się w naskórku komórek nieprawidłowych takich jakie występują w rogowaceniu starczym i chorobie Bowena.

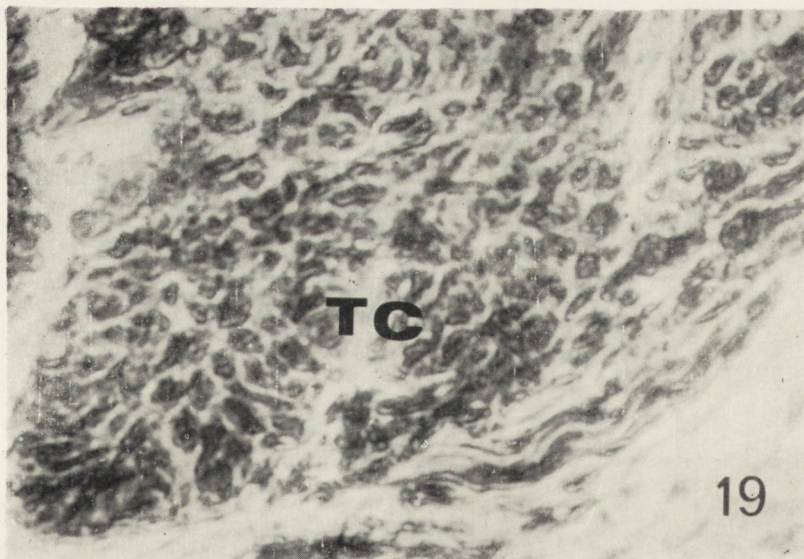
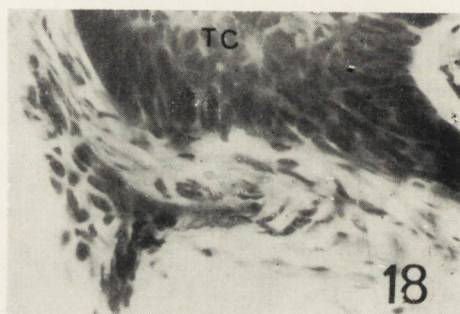
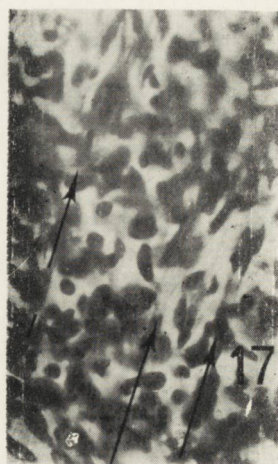
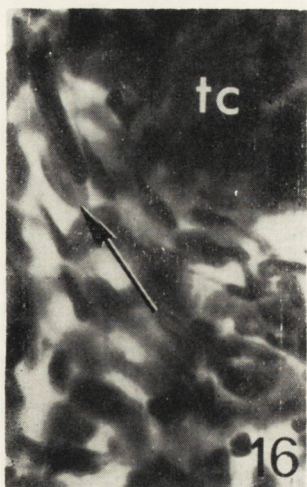
Zmiany w komórkach warstwy podstawnej w brodawkach płaskich i pospolitych nie wyzwalają reakcji elementów nerwowych skóry, natomiast przechodzenie *epidermodysplasia verruciformis* w kierunku

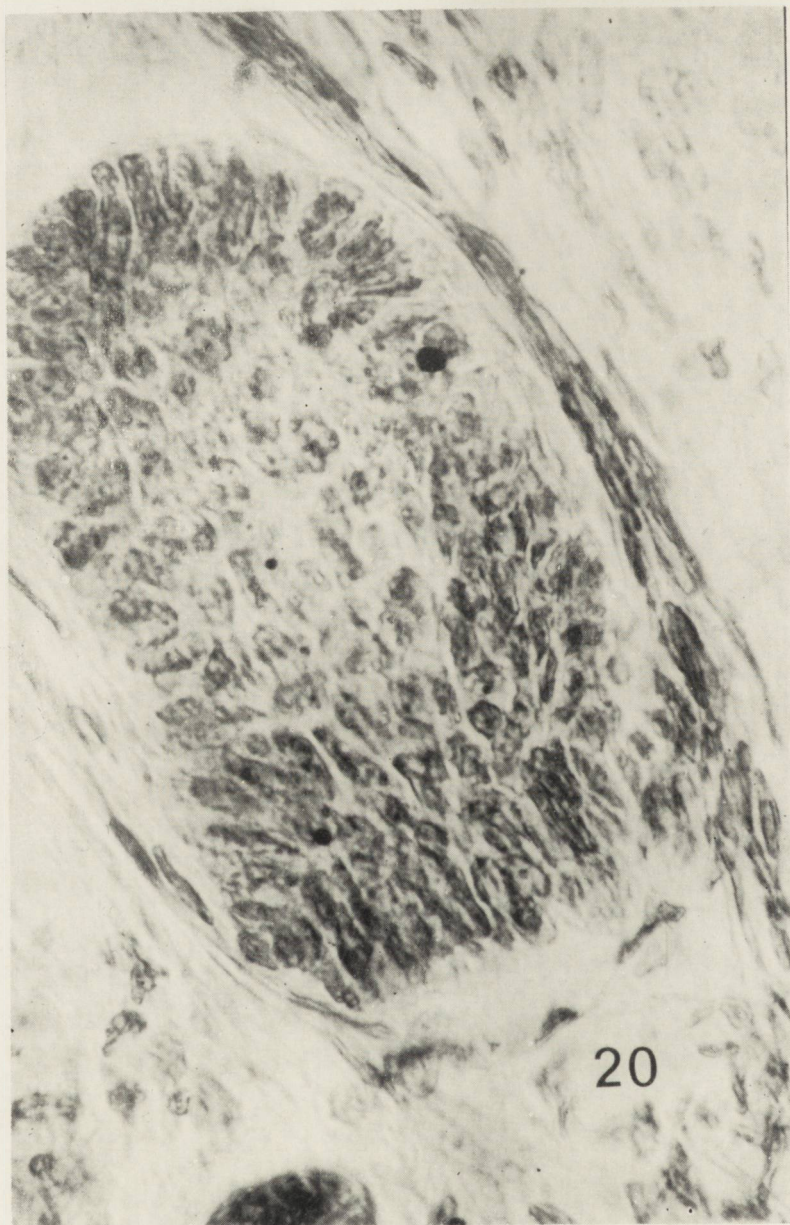


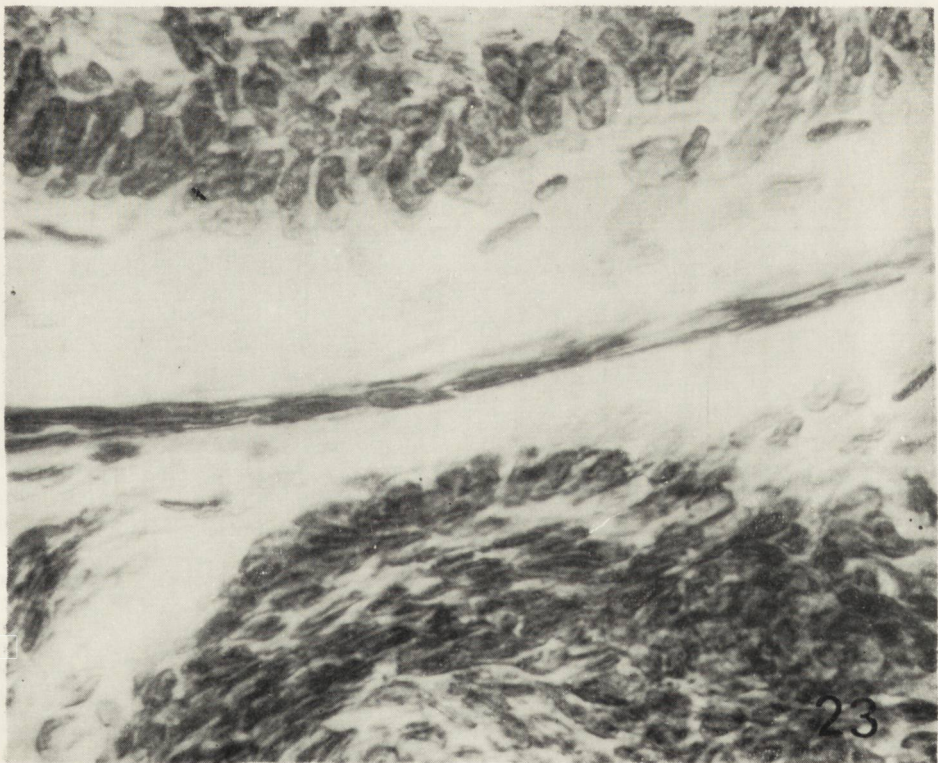
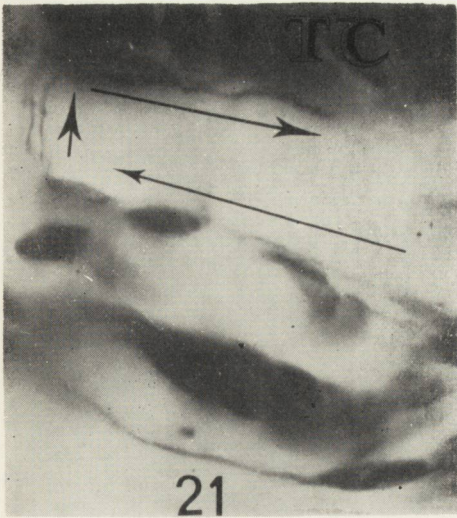


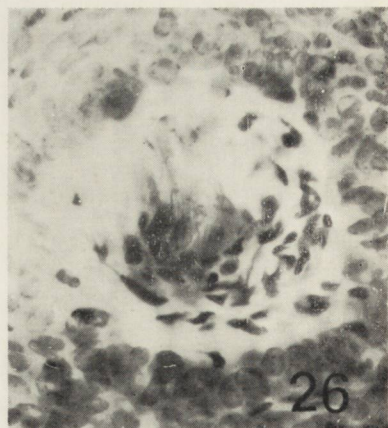
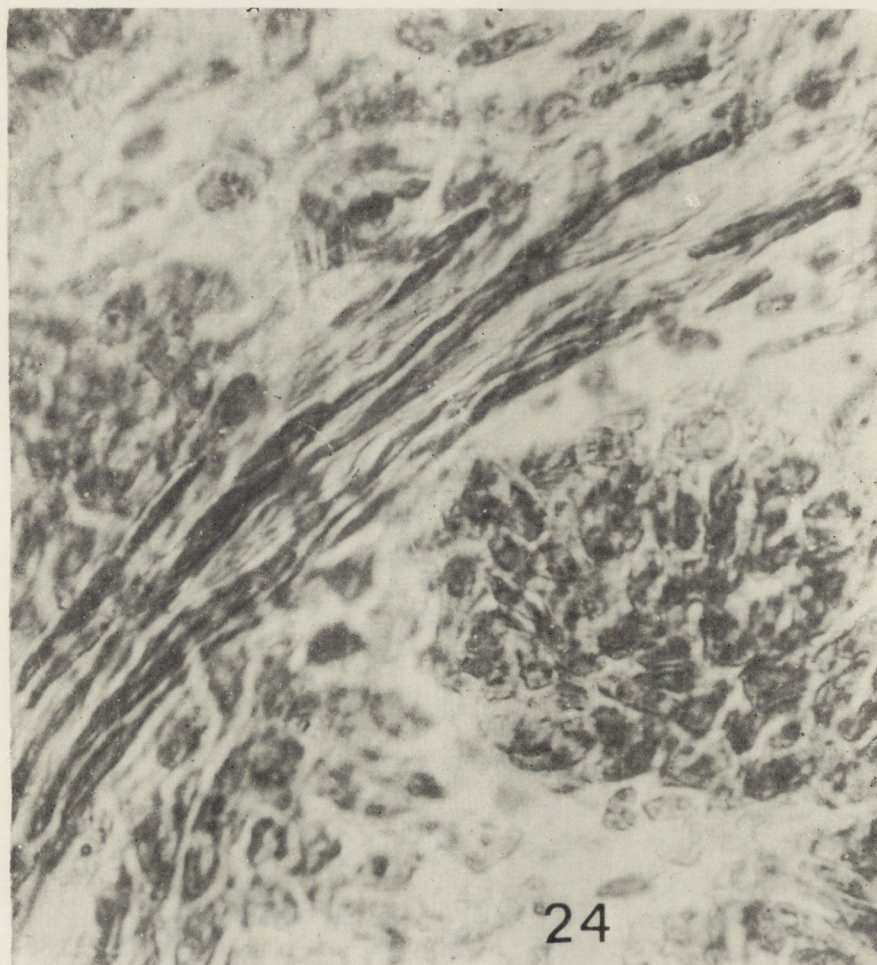


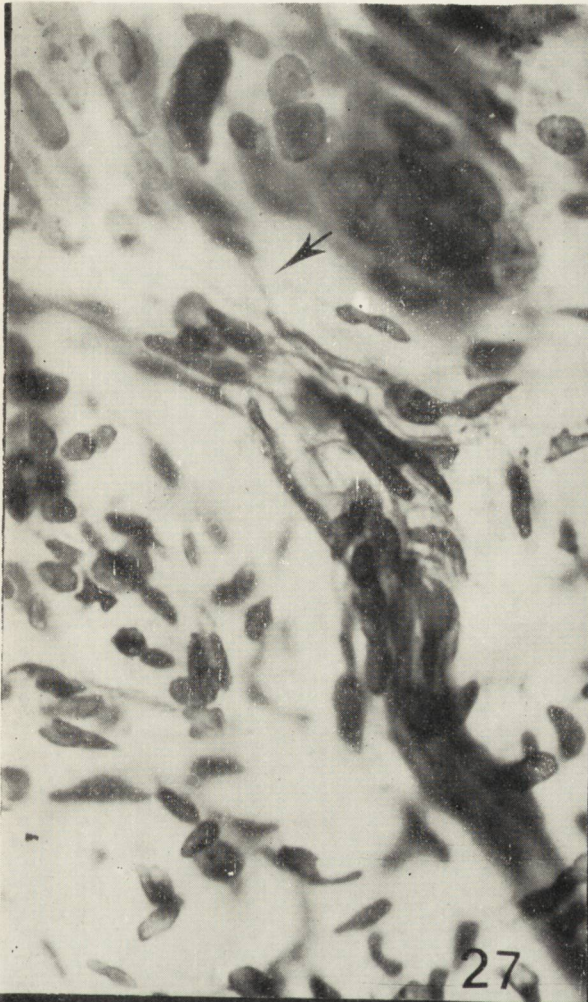


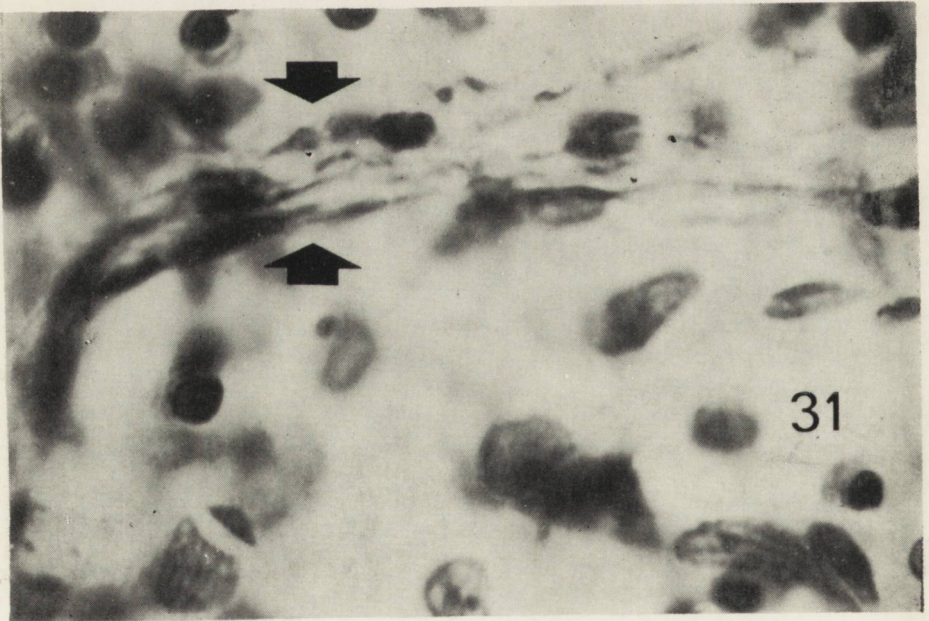
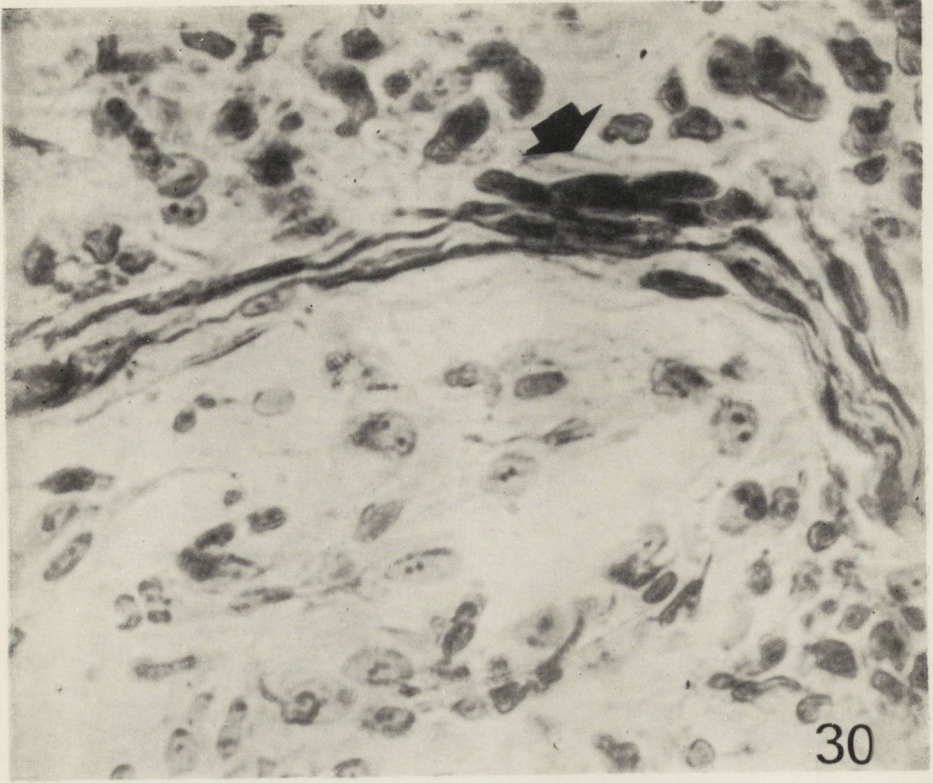


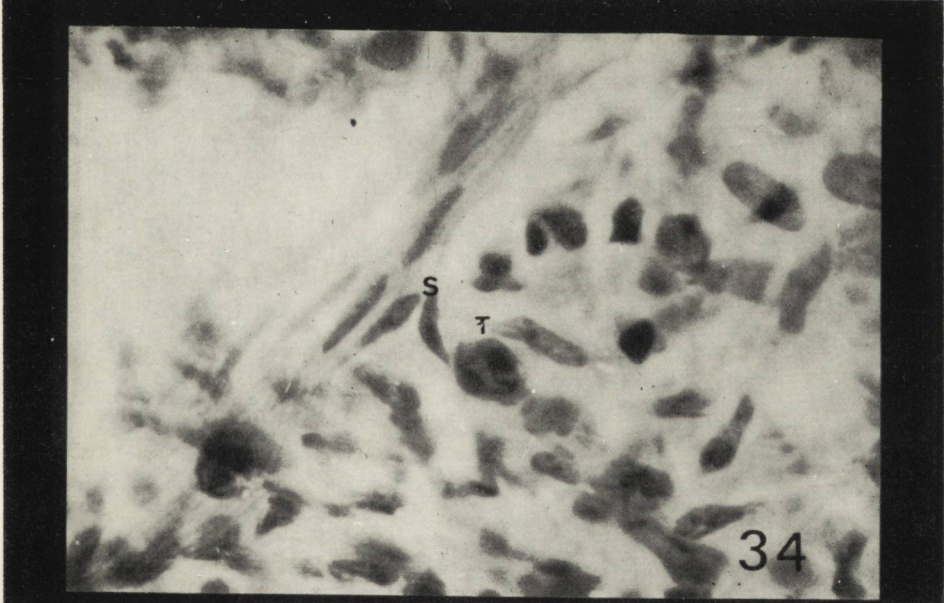
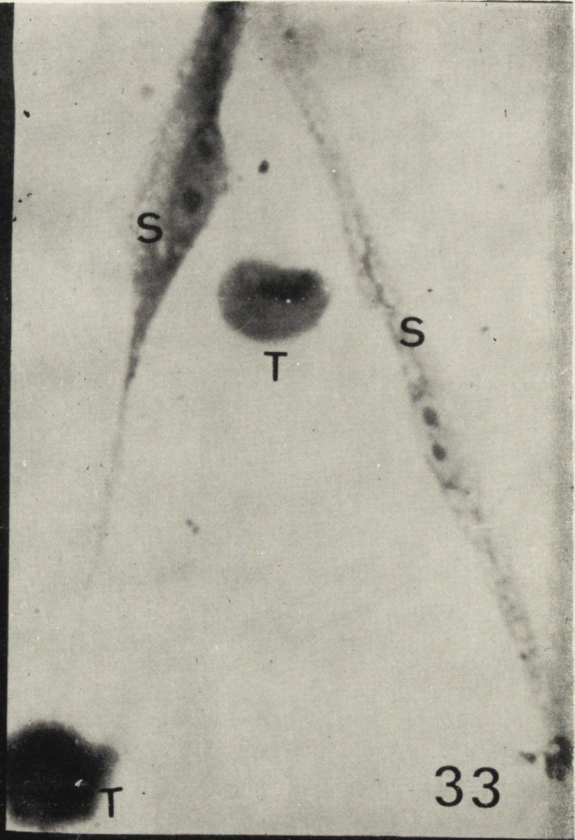














zmian typu choroby Bowena wywołuje ich proliferację i skupianie się na granicy skórno-naskórkowej.

Opierając się na ocenie układu elementów nerwowych należałoby zgodnie z poglądami Chorzelskiego i wsp. (1967) ocenić nowotwory wywołane środkiem karcynogennym u królików jako raki kolczystokomórkowe, mimo często ich łagodnego przebiegu klinicznego. *Keratoacanthoma* u ludzi jest często nie do odróżnienia w rutynowych barwieniach histologicznych od raka kolczystokomórkowego, reakcja ze strony elementów nerwowych skóry różni się jednak znacznie w początkowym okresie rozwoju obu tych guzów. W *keratoacanthoma* odnowę włókien nerwowych obserwuje się dopiero w okresie ustępowania guza, w raku kolczystokomórkowym w początkowej fazie jego wzrostu. Możliwe, że wchodzi tu w grę jakieś, bliżej niezbrane reakcje enzymatyczne.

Bardzo nasilone procesy rogowacenia, takie jakie mają miejsce w rogach skórnych, brodawkach, rogowaceniu ciemnym nie wywołują odczynu ze strony układu nerwowego, a rozwój i rozprzestrzenianie się zmian doprowadzają do całkowitego zniszczenia włókien nerwowych i komórek Schwanna. Rogowacenie ciemne, które w opisanych przypadkach było rewelatorem zmian nowotworowych w narządach wewnętrznych, samo nie ma histologicznych cech bujania złośliwego (Jabłońska 1965) i układ nerwowy skóry w tych przypadkach nie wykazuje charakterystycznego odczynu.

Skóra w obrębie miejsc pędzlowanych u królików DMBA w benzenie, czy samym benzenem na uszach nieodnerwionych wykazuje stan zapalny i bolesność, równoległe do I niespecyficznego etapu proliferacji elementów nerwowych. Bolesność ta stopniowo ustępuje mimo, że w skórze uszu pędzlowanych DMBA proces proliferacji elementów nerwowych trwa. Rogowacenie starcze, choroba Bowena, a nawet rozległe nowotwory skóry nie dają na ogół żadnych dolegliwości, mimo zwiększenia ilości elementów nerwowych. Świadczy to o tym, że proliferujące elementy nerwowe w stanach przednowotworowych i nowotworach nie przewodzą bodźców czuciowych, co zwiększa prawdopodobieństwo spełniania przez nie innych funkcji.

Tą dodatkową funkcją, jak wynika z przeprowadzonych badań, jest udział w reakcji obronnej skóry przed inwazją nowotworu. Nerwy skóry, których komórki macierzyste leżą daleko poza miejscem działania nowotworu i które są otoczone przez cytoplazmę jednych z najbardziej aktywnych komórek ustroju — komórek Schwanna, mają najkorzystniejsze warunki ze wszystkich struktur skórnych do wytwarzania bariery obronnej.

WNIOSKI

1. Unerwienie skóry wpływa na przebieg doświadczalnej karcinogenezy u królika.

a. Na powierzchni wewnętrznej małżowiny ucha królika nowotwory wywołane pędzłowaniem DMBA rozwijają się szybciej niż na lepiej unerwionej powierzchni zewnętrznej.

b. Na małżowinach odnerwionych całkowicie lub rdzeniowo guzy powstają, rozwijają się i rozpadają niemal dwukrotnie szybciej niż na małżowinach nieodnerwionych.

c. Przecięcie nerwów wegetatywnych unerwiających małżowinę uszną nie wpływa wyraźnie na szybkość powstawania i rozwoju nowotworów.

2. Guzy wywołane u królików DMBA przypominają swym przebiegiem klinicznym *keratoacanthoma* a niekiedy rak kolczystokomórkowy. Histologicznie odpowiadają rakowi kolczystokomórkowemu.

3. Reakcja ze strony elementów nerwowych skóry w ciągu pierwszych 48 godzin od pędzłowania DMBA nie jest charakterystyczna.

4. W skórze pędzłowanej DMBA obraz neurohistologiczny odpowiadający rogowaceniowi starczemu i chorobie Bowena u człowieka zjawia się w 3 do 10 dni od pierwszego pędzłowania.

5. Występowanie i nasilenie przebarwień: w procesie karcinogenezy u królików, w nabłoniakach podstawnokomórkowych, rogowaceniui ciemnym, rogowaceniui starczym, brodawkach łojotokowych u ludzi nie pozostaje w związku ze zmianami zachodzącymi w obrębie elementów nerwowych skóry.

6. Nasilenie odczynu zapalnego i zwiększenie ilości komórek tłuszcznych w procesie karcinogenezy przebiega równolegle do procesu uaktywnienia elementów nerwowych aż do momentu wytworzenia guza.

7. Układ elementów nerwowych w guzach wywołanych u królików pędzłowaniem DMBA oraz w rakach kolczystokomórkowych u ludzi zależy od czasu trwania zmiany, postępu martwicy, stopnia złośliwości.

8. Komórki Schwanna w hodowli hamują aktywność komórek nabłonkowych indukowanego nowotworu.

9. W rogowaceniui starczym, w przypadkach *epidermodysplasia verruciformis* przechodzących w chorobę Bowena oraz w chorobie Bowena — komórki Schwanna i włókna nerwowe reagują i proliferują tuż pod naskórką i w mniejszym stopniu głęboko w skórze właściwej.

10. W procesach, w których nie istnieje bezpośrednie zagrożenie rozprzestrzeniania się w skórze właściwej nieprawidłowych komórek pochodzenia nabłonkowego lub w których nadmierne rogowacenie jest cechą dominującą, elementy nerwowe nie biorą udziału w reakcji obronnej.

11. На podstawie badania histologicznego wydaje się, że istnieje możliwość odróżnienia bardzo wczesnej postaci raka kolczystokomórkowego od *keratoacanthoma*.

12. Elementy nerwowe skóry в nabłoniakach podstawnokomórkowych i częściowo także в rakach kolczystokomórkowych, skupiają się на granicy tkanki zmienionej nowotworowo i niezmienionej.

13. Elementy nerwowe skóry nigdy nie wnikają do ogniska nowotworzenia. Ich obecność в obrębie ogniska świadczy о niedawnym połączeniu się 2 lub więcej skupisk komórek nowotworowych в tej okolicy lub ominięciu przez nie так trudnej do zniszczenia struktury jaką jest nerw.

14. Komórki Schwanna i włókna nerwowe biorą czynny udział в механизmie obrонным skóry в карциногенезе doświadczalnej, niektórych stanach przedrakowych у ludzi, chorobie Bowena, nabłoniakach podstawnokomórkowych i в певным stopniu в rakach kolczystokomórkowych.

А. Павловски

РОЛЬ НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КОЖИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, БАЗОЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ ЭПИТЕЛИОМАХ
И СПИНОЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ РАКАХ

Резюме

На основе экспериментальных исследований, проведенных на кроликах, нейростологической картины участков человеческой кожи, наблюдений в тканевых культурах и в электронном микроскопе показано, что клетки Шванна и нервные волокна принимают активное участие в защитном механизме кожи при экспериментальном канцерогенезе, в некоторых предраковых состояниях у людей при болезни Бувина, в базоцеллюлярных эпителиомах и до некоторой степени, в спиноцеллюлярных раках.

У кроликов — опухоли, вызванные смазыванием кожи ДМВА появляются, развиваются и исчезают почти вдвое быстрее на ушных раковинах обезнервленных полностью или спинно-мозговым нарушением, чем на необезнервленных ушных раковинах. Защитную роль выполняют, в основном, нервы кожи, относящиеся к спинно-мозговой системе.

В процессах, в которых не существует непосредственной угрозы распространения в собственной коже ненормальных клеток эпителиального происхождения или в которых чрезмерное ороговевание является доминирующей чертой (кожный рог, *keratoacanthoma*), нервные элементы не принимают участия в защитной реакции. Наоборот, в случае старческого ороговевания, *epidermodysplasia verruciformis*, переходящих в болезнь Бувина — клетки Шванна и нервные волокна реагируют и пролиферируют под эпидермой и, в меньшей степени, глубоко в собственной коже. Активно реагируют также нервные элементы кожи в базоцеллюлярных эпителиомах и в ранних случаях спиноцеллюлярных раков.

A. Pawłowski

THE ROLE OF THE NERVE ELEMENTS OF THE SKIN IN THE COURSE
OF EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS OF BASAL-CELL EPITHELIOMA
AND SQUAMOUS-CELL CARCINOMA

Summary

On the basis of experimental investigations performed on rabbits, neurohistological pictures of human skin biopsies, observations of tissue culture and electron microscope studies it is postulated that Schwann cells and nerve fibres take an active part in the skin defence mechanism in experimental carcinogenesis, some preinvasive stages, in Bowen's disease, basal cell epithelioma and to some degree in squamous cell carcinoma.

In rabbits skin tumours developed owing to the application of DMBA they grew and ulcerated on totally or spinal denervated ears twice as fast as on the control ones. The defence mechanism is particularly connected with spinal nerves.

When there is no direct danger of invasion of the dermis by the atypical cells of epithelial origin or when hyperkeratotic processes dominate (cornu cutaneum, keratoacanthoma), nerve elements do not take part in the defence reaction. On the contrary in cases of keratosis senilis, epidermodysplasia verruciformis, transforming into Bowen's disease and in Bowen's disease — Schwann cells and nerve fibres react and proliferate directly under the epidermis and in smaller extent deep in the dermis. Nerve elements react actively in basal cell epithelioma and in cases of early squamous cell carcinoma.

Neurohistological pictures introduced the possibility to differentiate early cases of squamous cell carcinoma from keratoacanthoma and also to catch the moment when the lesions of verrucose type transform into Bowen's disease in epidermodysplasia verruciformis.

PIŚMIENICTWO

1. Abercrombie M., Ambrose E. J.: The surface properties of cancer cells. *Cancer Res.*, 1962, 22, 525—548.
2. Allenby C. F., Palmer, E., Weddell G.: Changes in the dermis of human hairy skin resulting from stripping the keratinized layer off epidermis. *Zeit. f. Zellforsch.*, 1966, 69, 566—572.
3. Barenblum I. — DMBA as a highly potent carcinogen for the rabbit skin. *Cancer Res.*, 1945, 5, 265—268.
4. Barenblum I.: The carcinogenic action of DMBA on the skin and subcutaneous tissues of the mouse, rat, and guinea pig. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1949, 10, 167—178.
5. Borum K.: Skin carcinogenesis and hair growth in mice. *Ann. Ital.* 1965, 19, 229—247.
6. Cajal R. S.: The mechanism of development of intraepithelial sensory and special sense nerve terminations. In: *Studies on vertebrate neurogenesis* (Trans. L. Buth). Ch. Thomas, Springfield Ill, 1960.
7. Causey G.: *The cell of Schwann* E. and S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London 1960.
8. Chorzelski T., Kostanecki W., Bosse K.: Badania histologiczne guzów wywołanych u myszy miejscowym stosowaniem metylcholantrenu. *Przeg. Derm.*, 1967, supl. do t. 14, 131—136.

9. Fitzgerald M. J. T.: The double-impregnation silver technique for nerve fibers in paraffin sections. *Quart. J. Micr. Sci.*, 1964, 105, 359—361.
10. Fitzgerald M. J. T., Lavelle S. M.: Epidermal innervation in methylcholanthrene — painted mouse skin. *Nature*, 1965, 206, 107—108.
11. Fitzgerald M. J. T., Lavelle S. M.: Response of murine cutaneous nerves to skin painting with methylcholanthrene. *Anat. Rec.*, 1966, 154, 617—626.
12. Grant R. T., Bland E. F., Camp P. D.: Observations on the vessels and nerves of the rabbit's ear with special reference to the reaction to cold. *Heart*, 1932, 16, 69—102.
13. Grant R. T., Thompson R. H. S.: Cholinoesterase and the nerve supply to blood vessels in the rabbit's external ear. *J. Anat. Lond.*, 1963, 97, 7—22.
14. Jabłońska S.: Stany rzekomonowotworowe. *Przeg. Derm.*, 1967, supl. do t. 14, 3—II.
15. John F.: Querschnitt durch neurohistologische Ergebnisse an der gesunden und kranken Haut des Menschen. *Arch. Dermat. u. Syph.*, 1950, 191, 515—526.
16. Montagna W. A.: *The Structure and Function of Skin*, 2nd ed. New York Academic Press, 1962.
17. Montgomery H., Winkelmann R. K.: Smooth muscle tumors of the skin. *A. M. A. Arch. Dermat.*, 1959, 79, 32—40.
18. Mustakallio K. K., Levonen E., Niemi M.: Histochemical studies on cutaneous leiomyomatosis. *Brit. J. of Derm.*, 1963, 75, 60—69.
19. Nakai T., Rappaport H.: A study of the histogenesis of experimental melanotic tumors resembling cellular blue nevi. *Amer. J. Path.*, 1963, 43, 175—179.
20. Palmer E., Rees R. J. W., Weddell G.: The phagocytic activity of Schwann cells. *Proc. of the Anat. Soc. of Gr. B. and Irl.* 1961, Nov. 49—53.
21. Pawłowski A.: Odczyn układu nerwowego skóry na rozrost komórek nowotworowych. *Przeg. Derm.*, 1967, supl. do t. 16, 95—99.
22. Pawłowski A., Weddell G.: The lability of cutaneous neural elements. *Brit. J. of Derm.*, 1967, 79, 14—19.
23. Pawłowski A., Weddell G.: Induction of tumors in denervated skin. *Nature*, 1967, 213, 1234—1236.
24. Richardson K. C.: Studies on the structure of autonomic nerves in the small intestine, correlating the silver impregnated image in light microscopy with permanganate — fixed ultrastructure in electron microscopy. *J. Anat. Lond.*, 1960, 94, 457—473.
25. Weddell G., Zander E.: A critical evaluation of methods used to demonstrate tissue neural elements, illustrated by reference to the cornea. *J. Anat.*, 1950, 84, 168—195.
26. Weddell G., Pallie W., Palmer E.: Studies on the innervation of skin. *J. Anat. Lond.*, 1955, 89, 162—188, 318—342.
27. Weddell G., Cowan M. A., Palmer E.: Psoriatic skin. *Arch. Derm.*, 1965, 91, 253—266.
28. Winkelmann R. K.: *Nerve Endings in Normal and Pathologic Skin*. Ch. C. Thomas Publ., 1960.
29. Zelickson A. S.: *Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin*. Lea and Febiger, Phila 1967.

Pełne piśmiennictwo obejmuje 134 pozycje, z których ze względów technicznych podano tylko 29. Pozostałe pozycje u autora.

Adres autora: Klinika Dermatologiczna AM, Warszawa, ul. Koszykowa 82.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Włókno nerwowe wnikające do naskórka (N). Mażowina uszna nieodnerwiona. 24 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 1000 ×.

Fig. 1. Nerve fibre penetrating into epidermis (N). Nondenervated ear 24 hr after application of DMBA. × 1000.

Ryc. 2. Włókna nerwowe wnikające do naskórka. Mażowina uszna odnerwiona wegetatywnie. 24 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 2000 ×.

Fig. 2. Nerve fibres penetrating into the epidermis. Ear after vegetative denervation, 24 hr after application of DMBA. × 2000.

Ryc. 3. Cienkie proliferujące włókna nerwowe (strzałki) w nacieku podnaskórkowym. N — naskórek. Mażowina uszna nieodnerwiona. 24 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 800 ×.

Fig. 3. Thin proliferating nerve fibres (arrows) in infiltration under the epidermis. N. — epidermis. Nondenervated ear 24 hr after application of DMBA. × 800.

Ryc. 4. Prawidłowy pień nerwowy głęboko w skórze właściwej. Mażowina uszna nieodnerwiona. 48 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 800 ×.

Fig. 4. Normal nerve trunk deep in the dermis. Nondenervated ear 48 hr after application of DMBA. × 800.

Ryc. 5. Zwyródnienie (strzałka górna) i odnowa włókien nerwowych (strzałka dolna). S — zwyrodniała komórka Schwanna. Mażowina uszna nieodnerwiona. 72 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 1000 ×.

Fig. 5. Degeneration (upper arrow) and regeneration of the nerve fibres (lower arrow). S — degenerated Schwann cell. Nondenervated ear 72 hr after application of DMBA. × 1000.

Ryc. 6. Zwyródniałe włókna nerwowe w obrębie nacieku w skórze właściwej. Mażowina uszna nieodnerwiona. 72 godz. po pędzlowaniu DMBA. Pow. 1500 ×.

Fig. 6. Degenerated nerve fibres within the infiltration in the dermis, nondenervated ear 72 hr after application of DMBA. × 1500.

Ryc. 7. Guz na powierzchni wewnętrznej mażowiny usznej odnerwionej całkowicie. 38 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 1 : 2.

Fig. 7. Tumour on inner surface of the totally denervated ear 38 days after first application of DMBA. 1 : 2 magn.

Ryc. 8. Obraz histologiczny guza wywołanego DMBA. Sople naskórka wnikają w głąb skóry właściwej, granica skórno-naskórkowa miejscami przerwana. Liczne figury podziału, miejscami nieprawidłowe (strzałki). W otoczeniu mas nowotworowych tylko nieznaczny odczyn zapalny. Barwienie H-E. Pow. 400 ×.

Fig. 8. Histological picture of tumour induced by DMBA. The epidermis shows irregular downward proliferation, basement membrane partly destroyed. Numerous mitotic figures, partly atypical (arrows). Around tumour tissue only a slight inflammatory infiltration. Staining with H-E. × 400.

Ryc. 9. Komórki nabłonka wykazują wyraźne cechy atypowe, liczne figury podziału w obrębie jednej komórki, podziały nieprawidłowe o cechach kariorexis (strzałka). Barwienie H-E. Pow. 600 ×.

Fig. 9. Epithelial cells show conspicuous atypical features, numerous mitotic figures inside one cell with features of karyorrhexis (arrow). Staining with H-E. × 600.

Ryc. 10. Pień nerwowy z bardzo licznymi komórkami Schwanna między dwoma ogniskami komórek nowotworowych. Mażowina uszna nieodnerwiona, powierzchnia zewnętrzna. 28 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 400 ×.

Fig. 10. Nerve trunk with very numerous Schwann cells between two foci of neoplastic cells. Nondenervated ear, outer surface, 28 days after first application DMBA. × 400.

Ryc. 11. Zwyródnienie (strona lewa) i odnowa włókien nerwowych (strona prawa) w obrębie tworzącego się guza, wywołanego na powierzchni zewnętrznej mażowiny usznej nieodnerwionej. 38 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. × 400.

Fig. 11. Degeneration (left side) and regeneration of the nerve fibres (right side) within growing tumour induced on the outer surface of nondenervated ear 38 days after first application of DMBA. × 400.

Ryc. 12. Zmiany zwyrodnieniowe w obrębie komórki Schwanna i włókien nerwowych poniżej linii naciekającego nowotworu. Powierzchnia zewnętrzna małżowiny usznej odnerwionej wegetatywnie. 130 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 600 X.

Fig. 12. Degenerative changes in Schwann cell and nerve fibres below the line of tumour invasion. Outer surface of the vegetative denervated ear 130 days after first application of DMBA. X 600.

Ryc. 13. Liczne włókna nerwowe (strzałki) i pojedyncze komórki Schwanna w pobliżu ogniska nowotworowego. Małżowina uszna nieodnerwiona, powierzchnia zewnętrzna. 180 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 1000 X.

Fig. 13. Numerous nerve fibres (arrows) and few Schwann cells in neighbourhood of the neoplasm focus. Outer surface of nondenervated ear 180 days after first application of DMBA. X 1000.

Ryc. 14. Rozpadający się pień nerwowy między dwoma ogniskami komórek nowotworowych (T. C.). Z lewej strony bezładnie pomieszane komórki osłonki nerwowej z komórkami nowotworu. Małżowina uszna nieodnerwiona, powierzchnia zewnętrzna, wycinek z dużego guza. 70 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 1500 X.

Fig. 14. Decomposing nerve trunk between two foci of neoplastic cells (T. C.). On the left — neurilemmal cells and cells of the tumour incoordinately mixed together. Outer surface of nondenervated ear, biopsy taken from the large tumour 70 days after the first application of DMBA. X 1500.

Ryc. 15. Elementy nerwowe ulegające zwyrodnieniu ograniczają od strony głębokich warstw skóry właściwej ognisko nowotworzenia (T. C.). Rozpadający się guz na powierzchni zewnętrznej małżowiny usznej nieodnerwionej. 120 dni po pierwszym pędzlowaniu DMBA. Pow. 1500 X.

Fig. 15. Degenerating nerve elements limit the neoplasm focus (T. C.) from the side of the deep dermis. Necrotising tumour from outer surface of nondenervated ear 120 days after first application of DMBA. X 1500.

Ryc. 16. Na obwodzie ogniska nabłoniaka podstawokomórkowego (tc) wrzecionowate komórki Schwanna (strzałka) związane z bardzo licznymi włóknami nerwowymi. Pow. 400 X.

Fig. 16. On the periphery of basal cell epithelioma concentric arrangement (tc) — spindle shaped cells of Schwann (arrow) in connection with very numerous nerve fibres. X 400.

Ryc. 17. Naciec komórkowy wokół niewidocznego na zdjęciu ogniska nabłoniaka, składający się głównie z komórek Schwanna. Liczne cienkie włókna nerwowe o cechach odnowy. Przypadek nr 14. Pow. 400 X.

Fig. 17. Cell infiltration around invisible focus of basal cell epithelioma consisting mainly of Schwann cells. Numerous fine nerve fibres with features of regeneration. Case No. 14. X 400.

Ryc. 18. Widełkowato rozgałęziony pień nerwowy, obfitujący w komórki Schwanna ogranicza, od strony głębokich warstw skóry właściwej, ognisko nabłoniaka. Przypadek nr 2. Pow. 400 X.

Fig. 18. Forked nerve trunk, rich in Schwann cells, delimitates the concentric arrangement of cells in the epithelioma (tc) from the deeper dermis. Case No. 2. X 400.

Ryc. 19. Pień nerwowy przylega do ogniska nabłoniaka (TC). Komórki nowotworu nie przenikają głębiej do skóry właściwej poza „barierę” nerwową. Przypadek nr 25. Pow. 800 X.

Fig. 19. Nerve trunk adherent to the concentric arrangement of basal cell epithelioma (TC). Neoplastic cells do not penetrate deeper into the skin beyond the nerve „barrier”. Case No. 25. X 800.

Ryc. 20. Ognisko złożone z komórek nabłoniaka otoczone jest ze wszystkich stron elementami nerwowymi. Przypadek nr 35. Pow. 1500 X.

Fig. 20. Concentric arrangement of basal cell epithelioma is surrounded by nerve elements. Case No. 35. X 1500.

Ryc. 21. Pojedyncze włókna nerwowe zbaczają w stronę ogniska nabłoniaka i układają się równolegle i stycznie do niego (strzałki). Włókna najbliższe nowotworu (TC) wykazują cechy zwyrodnienia. Przypadek nr 10. Pow. 1500 X.

Fig. 21. Single nerve fibres change their course in the direction of basal cell epithelioma (TC) and take a horizontal and contiguous position (arrows). Fibers nearest to neoplasm formation show features of degeneration. Case No. 10. $\times 1500$.

Ryc. 22. Strzałki wskazują na miejsce w którym doszło do połączenia dwu ognisk nabłoniaka. Przemawia za tym obecność włókien nerwowych w obrębie ogniska oraz znaczna ilość elementów nerwowych na obwodzie. Przypadek nr 9. Pow. 400 \times .

Fig. 22. Arrows point to the place where 2 groups of neoplastic cells have joined. It is evidenced by the presence of nerve fibres in the focus (tc) and on its border. Case No. 9. $\times 400$.

Ryc. 23. Pień nerwowy między dwoma ogniskami komórek nabłoniaka. Po obu stronach nerwu ubogo komórkowy pas tkanki łącznej. Przypadek nr 34. Pow. 1500 \times .

Fig. 23. Nerve trunk between two groups of neoplastic cells, surrounded by zone of connective tissue free from tumour cells. Case No. 34. $\times 1500$.

Ryc. 24. Początek rozpadu pnia nerwowego w ognisku nabłoniaka. Komórki Schwanna liczne wydłużone. Przypadek nr 26. Pow. 1500 \times .

Fig. 24. Beginning of nerve trunk degeneration in basal cell epithelioma. Numerous spindle-shaped Schwann cells. Case No. 26. $\times 1500$.

Ryc. 25. Początek rozpadu pnia nerwowego między dwoma skupieniami komórek nowotworowych. Przypadek nr 17. Pow. 1000 \times .

Fig. 25. Beginning of nerve trunk degeneration between two foci of basal cell epithelioma. Case No. 17. $\times 1000$.

Ryc. 26. Ostatni etap niszczenia elementów nerwowych przez komórki nabłoniaka. Fragmenty włókien i komórek Schwanna otoczone całkowicie przez nowotwór, ale jeszcze oddzielone od niego rąbkami wolnej przestrzeni. Przypadek nr 1. Pow. 400 \times .

Fig. 26. Last stage of degenerating process takes place. Fragments of axons and Schwann cells surrounded by neoplastic cells are still separated from it by a zone free from tumour cells. Basal cell epithelioma. Case No. 1. $\times 400$.

Ryc. 27. Rogowacenie starcze. Przypadek nr 2. Pień nerwowy z głębi skóry dochodzi tuż pod naskórek, gdzie jego włókna proliferują i prawdopodobnie wnikają do naskórka. (strzałka). Pow. 1500 \times .

Fig. 27. Keratosis senilis. Case No. 2. Nerve trunk from the deep dermis passing towards the epidermis. Proliferating nerve fibres probably penetrate into the epidermis (arrow). $\times 1500$.

Ryc. 28. Rak kolczystokomórkowy. Przypadek nr 14. Zwracają uwagę maczugowate i nadmierne wydłużone komórki Schwanna (strzałki). Pow. 1500 \times .

Fig. 28. Squamous cell carcinoma. Case No. 14. Note club-like and spindle shaped Schwann cells (arrows). $\times 1500$.

Ryc. 29. Rak kolczystokomórkowy. Przypadek nr 3. Głęboko w skórze właściwej, na granicy penetrowania nowotworu, dobrze zachowany pień nerwowy. Komórka nowotworowa (strzałka) rozpoczyna proces jego niszczenia. Pow. 1000 \times .

Fig. 29. Squamous cell carcinoma. Case no 3. Well preserved nerve trunk, deep in the dermis, on the border of cancer cells infiltration. Tumour cell (arrow) invades a nerve trunk. $\times 1000$.

Ryc. 30. Skupienie komórek Schwanna (strzałka) w miejscu, w którym pień nerwowy przebiega najbliższej zgrupowania komórek raka. Przypadek nr 10. Pow. 1500 \times .

Fig. 30. A group of Schwann cells (arrow) at the site where the nerve trunk is in the greatest proximity to the infiltrating tumour cells. Case No. 10. $\times 1500$.

Ryc. 31. Daleko posunięte procesy destrukcyjne w pniu nerwowym (strzałki). Rak kolczystokomórkowy. Przypadek nr 10. Pow. 1500 \times .

Fig. 31. Far advanced processes of destruction in a nerve trunk (arrows). Squamous cell carcinoma. Case No. 10. $\times 1500$.

Ryc. 32. 14-dniowa hodowla komórek Schwanna. Strzałki oznaczają kierunek wypływania komórek. Pow. 400 \times .

Fig. 32. 14-days tissue culture of Schwann cells. The arrows indicate direction of their movement. $\times 400$.

Ryc. 33. Długa cienka wypustka komórki Schwanna (S) dochodzi do komórki nowotworowej (T). Hodowla 14-dniowa. Pow. 2000 X.

Fig. 33. Long thin process of the Schwann cell (S) in touch with tumour cell (T). 14-day tissue culture. X 2000.

Ryc. 34. Pień nerwowy ulega zniszczeniu. Komórka Schwanna (S) kieruje się jednym ze swoich biegunów w stronę komórki nowotworowej (T). Nabłoniak podstawnokomórkowy. Przypadek nr 9. Pow. 1000 X. Obraz przypomina układ hodowli tkankowej.

Fig. 34. Degenerating nerve trunk. The Schwann cell (S) is turning towards the tumour cell (T). Basal cell epithelioma. Case No. 9. X 1000. This picture is similar to the arrangement which takes place in tissue culture.

Ryc. 35. Komórki Schwanna z licznymi aksonami niezmielinizowanymi i jednym zmielinizowanym (M) w pobliżu komórki nabłoniaka (TC). W prawym rogu dolnym wypustka fibroblastu. Pow. ca. 40 000 X.

Fig. 35. Schwann cells with numerous nonmyelinated axons and a myelinated one (M) in the neighbourhood of the tumour cell (TC). Basal cell epithelioma. Fibroblastic elongated process in right, low corner. X 40 000.

KRONIKA

STOWARZYSZENIA NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

Tematyka i program posiedzeń naukowych Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, które odbyły się w ciągu roku 1969 —

25 styczeń

- Z. Adamczewska, T. Wróblewska (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Lipidy mózgu w doświadczalnym alergicznym zapaleniu mózgu.
- H. Jędrzejowska, L. Iwanowski (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa). Przypadek obrzęku mózgu u chorego z nowotworem gałki ocznej z przerzutem do kręgosłupa.

22 marzec

- A. Mazurowa, A. Kurnatowska, W. Papierz, A. Łęgiński (II Klinika Chorób Wewnętrznych, Zakład Biologii i Parazytologii i Zakład Anatomii Patologicznej AM, Łódź). Patomorfologia zmian oponowo-mózgowych w przebiegu uogólnionego zakażenia. *Cryptococcus neoformans*.
- M. Dąbska, Z. Kraśnicka, M. J. Mossakowski (Zespół Neuropatologii CMD i K PAN, Warszawa). Rola tkanki łącznej w powstawaniu wad rdzenia kręgowego — typu status dystrophicus.

26 kwiecień

- S. Stefanko, J. Kałuża (Pracownia Patologii Neurochirurgicznej PAN, Kraków). Obraz cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego w chorobach nowotworowych układu nerwowego.
- J. Wisławski (Klinika Neurochirurgii AM, Warszawa). Nowotwory o budowie mięsaka i glejaka wielopostaciowego w jednym obszarze guza.
- S. Stefanko (Klinika Neurologiczna AM, Kraków). Opis anatomo-kliniczny przypadków choroby Foix-Alajouanine (myelomalacia angiodysgenetica).

31 maj

- M. Wender, H. Filipek-Wender (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Metabolizm białkowy guzów mózgu.
- M. Mossakowski (Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa). Sprawozdanie z Sympozjum Neuropatologicznego Krajów Naddunajskich w Wiedniu.
- M. Marciniak (Zespół Neuropatologii CMD i K PAN, Warszawa). Ciężka encefalopatia alkoholowa. Korelacje kliniczno-morfologiczne.

28 czerwiec

- J. Rafałowska (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa). Przypadek encefalopatii podkorowej, pochodzenia prawdopodobnie naczyniowego.
- M. Wender, H. Filipek-Wender (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Metabolizm aminokwasów guzów mózgu.

27 wrzesień

- J. Kulczycki, W. Parafiniuk, E. Barełkowski (Klinika Neurologiczna PAM, Szczecin). Postępujące zmiany naczyniowe w mózgu niemowlęcia.
- A. Wajgt (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Zmiany naczyniopochodne w przypadku leczenia elektrowstrząsem zespołu psychiatrycznego po zatruciu tlenkiem węgla.
- M. Śniatała (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Z zagadnień ultrastrukturalnej cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego.

25 październik

- J. Kałuża (Pracownia Patologii Neurochirurgicznej PAN, Kraków). O stanach zębaczniowopodobnych w doświadczalnym obrzęku mózgu.
- A. Wajgt (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Niektóre problemy metodyczne wywoływania encefalopatii cyjankowych w świetle własnych spostrzeżeń.
- H. Szydłowska (Pracownia Patologii Neurochirurgicznej PAN, Kraków). Barwienie osłonek mielinowych przy użyciu metod wykazujących białka.

29 listopad

- M. Kozik (Klinika Neurologiczna AM, Poznań). Schorzenie neurocytów w świetle badań autoradiograficznych.
- J. Karkos (Pracownia Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Pruszków). Przypadek encefalopatii talowej.
- A. Jędrzejewska, L. Iwanowski (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa). Rzadka postać encefalopatii z odczynem mikrogleju u chorej z długoletnią cukrzycą.

KAZIMIERZ GAJKOWSKI, WITOLD SIEIŃSKI, JERZY PTASIŃSKI

DWA PRZYPADKI RAKOWATOŚCI OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH *

Klinika Neurologiczna IKP WAM w Warszawie
Kierownik: doc. dr med. T. Domżał
Zakład Anatomii Patologicznej IKP WAM w Warszawie
p. o. kierownik: dr med. F. Kuczyński

Przerzuty nowotworów do ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się często, jednakże główne umiejscowienie w oponach miękkich mózgu i rdzenia kręgowego z klinicznym zespołem oponowym należy do rzadkości. Dotychczas opisano w literaturze około 150 takich przypadków. Rozpoznanie sprawy chorobowej może nastęrczać duże trudności, o czym świadczą przedstawione poniżej przypadki.

Przypadek 1. Chory S. F. lat 54, lekarz, nr hist. chor. 2578/63. Przyjęty do szpitala w dniu 7.V.1963 r. ze skargami na bóle i zawroty głowy, upośledzenie łaknienia, ogólne osłabienie, pobolewanie okolicy łędźwiowej, spadek na wadze. Dolegliwości rozpoczęły się przed 10 tygodniami. W ciągu tego czasu stracił na wadze 6,5 kg. Badaniem przedmiotowym w narządach wewnętrznych nie stwierdzono odchyleń od normy. Badanie neurologiczne również nie wykazało zmian. Chorego poddano obserwacji na oddziale wewnętrznym, gdzie wykonano szereg badań pomocniczych (morfologia krwi, OB, badanie moczu, zdjęcia rtg klatki piersiowej, przewodu pokarmowego, czaszki oraz EEG), z których żadne nie wykazało istotnych odchyleń. Stan chorego w szpitalu pogarszał się, bóle głowy nasilały się, pojawiły się wymioty i dwojenie obrazów przy patrzeniu w prawo. Ciepłota ciała prawidłowa. W 8-ym dniu pobytu w szpitalu stwierdzono dyskretne objawy prawostronne i chwiejny chód. Wykonano obustronną angiografię mózgową, która nie wykazała zmian w układzie naczyniowym. Wobec pogarszania się stanu chorego, wykonano odmę czaszkową frakcjonowaną, która ujawniła znacznego stopnia symetryczne wodogłowie wewnętrzne. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono nieznaczne podwyższenie białka oraz niewielką pleocytozę limfocytzną. Powtórne badanie EEG wykazało spowolnienie rytmu podstawowego oraz uogólnione zmiany patologiczne. Ze względu na narastające objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i pogarszanie się stanu ogólnego, przeniesiono chorego do Kliniki Neuro-

* Przypadki przedstawione na zebraniu Oddziałów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurochirurgicznego w Warszawie — 19.XII.1968 r.

chirurgicznej WAM, gdzie wykonano podpotyliczną kraniotomię zwiadowczą, guza nie stwierdzono. Stan zdrowia pacjenta ulegał dalszemu pogorszeniu. 12.VI. 63 r. stracił przytomność, później wystąpiły objawy zapalenia płuc i 16.VI.63 r. chory zmarł, nie odzyskując przytomności.

Badanie anatomopatologiczne: Poza wodogłowiem wewnętrznym i niewielkim obrzękiem mózgu, brak zmian makroskopowych w mózgu i oponach. W oskrzeli górnego płata płuca lewego ogniskowe pogrubienie ściany i guz wielkości orzecha włoskiego o nieregularnych obrysach, spoisty, białoszary, który mikroskopowo okazał się wysoko zróżnicowanym rakiem gruczołowym, oskrzelopochodnym. Badanie mikroskopowe mózgu wykazało: rakowatość opon miękkich mózgu i mózdzku z ich zapaleniem surowiczym, liczne mikroskopowej wielkości przerzuty raka do kory i istoty białej mózgu. Ponadto stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, trzustki i nadnerczy, odoskrzelowe zlewne zapalenie płuc, drobne ogniska rozmiękania i wybroczyny okołonaczyniowe podwysciółkowe, zmiany zwyrodnieniowe w narządach mięszzowych i średnio nasiloną miażdżycę.

Przypadek 2. Chory J. K. lat 46, oficer. Nr hist. chor. 7827/68. Przyjęty do szpitala w dniu 30.VIII.1968 r. ze skargami na bóle głowy w okolicy potylicznej, nudności, wymioty i senność. Objawy te nasilały się przy ruchach głowy. Dolegliwości rozpoczęły się w tydzień przed przybyciem do szpitala. W wywiadzie: nadciśnienie tętnicze miernego stopnia od 1954 r., choroba wrzodowa dwunastnicy ze zmianami radiologicznymi w postaci zniekształcenia opuszki dwunastnicy bez niszy wrzodowej od 1952 r. Badaniem przedmiotowym w zakresie narządów wewnętrznych nie wykryto odchyień od stanu prawidłowego. Badaniem neurologicznym stwierdzono: sztywność karku na trzy palce, dodatni objaw Koerniga. Na dzień oka rozpoczynający się obrzęk tarcz nerwów wzrokowych. Badania laboratoryjne nie wykazały istotnych zmian. Nakłucie łądźziowie wykazało podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego do 370 mm słupa wody. W płynie mózgowo-rdzeniowym: białko — 102 mg⁰/_o, odczyny globulinowe dodatnie, cytoza — 65 mm³, w tym 80⁰/_o limfocytów, cukier — 33 mg⁰/_o. EEG wykazało nieznaczne rozlane zmiany patologiczne z przewagą po stronie prawej.

Wobec pogarszania się stanu ogólnego i narastania ciśnienia śródczaszkowego bez podwyższonej ciepłoty, wykonano angiografię kręgową i szyjną, która wykazała prawidłowy układ naczyń śródczaszkowych. Następnie wykonano odnę komorową, która wykazała nieznaczne poszerzenie komór zwłaszcza lewej. Odnę dopełniono drogą nakłucia łądźziowego i uwidoczniło prawidłowy obraz wodociągu Sylwiusza i komory czwartej. W płynie komorowym: białko — 46 mg⁰/_o, cytoza — 66 mm³; w tym 80⁰/_o limfocytów. Powtórne nakłucie łądźziowe wykazało wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego do 800 mm słupa wody, białko — 82 mg⁰/_o, cukier — 33 mg⁰/_o, cytoza — 66 mm³. Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego metodą Sayka wykazało obecność komórek atypowych (ryc. 1). W dniu 19.IX.1968 r. nastąpił zgon.

Badanie anatomopatologiczne nie wykazało zmian makroskopowych w mózgu poza niewielkim obrzękiem i pogrubieniem opon, niedużym

wodogłowiem wewnętrznym. Poza tym stwierdzono: ogniska osteolityczne w trzonie trzeciego kręgu piersiowego i drugiego lędźwiowego, pogrubienie i zrosty opony twardej i miękkiej w dolnym odcinku piersiowym z ich białoszarym zabarwieniem na przekroju oraz ogniskowe zmleczenie opony miękkiej w wyższych odcinkach. Na krzywiźnie większej żołądka nisza wrzodowa o średnicy 1,5 cm, o lekko wzniesionych brzegach. W miejscu niszy i w jej otoczeniu na przestrzeni kilku centymetrów ściana żołądka znacznie pogrubiała, twarda, białoszara, zrosnięta z siecią. Badanie mikroskopowe pozwoliło na rozpoznanie: raka anaplastycznego, częściowo wałeczkowo-komórkowego, włóknotwórczego, wywodzącego się z wrzodu przewlekłego krzywizny większej żołądka (ryc. 2) z przerzutami do trzeciego kręgu piersiowego i drugiego lędźwiowego z miejscowym naciekaniem opony twardej i korzonków rdzeniowych (ryc. 3), rakowatość opon miękkich rdzenia kręgowego, mózdzku i mózgu (ryc. 4) z zajęciem tkanki naczyniówkowej sklepienia komory III (ryc. 5), pojedynczy tworzący się przerzut do mózgu (ryc. 6), przerzuty do trzustki, węzłów chłonnych jamy brzusznej i mikroskopowej wielkości przerzut do wątroby. Ponadto okołoogniskowy odczyn glejowy i obrzęk mózgu i rdzenia oraz mięszkowe, odczynowe zapalenie wątroby i średnio nasilona miażdżyca.

OMÓWIENIE

Reasumując w przedstawionych przypadkach rozpoznano rakowatość opon mózgu i rdzenia w przebiegu raka odoskrzelowego płuc w jednym i raka żołądka w drugim przypadku. Należy podkreślić, że przyżyciowe rozpoznanie choroby było bardzo trudne. W drugim przypadku obraz kliniczny przemawiał za zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego z objawami oponowymi. Nawet makroskopowe badanie anatomiczne nie wykazało zmian tłumaczących obraz kliniczny. Tylko w jednym przypadku badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego ujawniło obecność komórek atypowych, a przy obniżonym poziomie cukru w płynie, bezgorączkowym przebiegu, nasuwało podejrzenie rakowatości opon, mimo braku objawów ogniska pierwotnego. Spadek cukru w płynie mózgowo-rdzeniowym tłumaczy się dużym zużyciem przez komórki nowotworowe oraz mechaniczną blokadą bariery krew-płyn (de Vita, Canellos 1966, Goldving, Harford 1947). Jednak bezgorączkowy przebieg, narastający zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego z objawami oponowymi, niewielka cytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym z obniżeniem poziomu cukru powinny nasuwać podejrzenie rakowatości opon.

W każdym takim przypadku należy wykonać cytologiczne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które może pozwolić na przyżyciowe rozpoznanie rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych.

Herman i Courville (1965) przedstawili przegląd piśmiennictwa, obejmującego 146 przypadków rakowatości opon miękkich, z którego wynika, że najczęściej występuje ona w raku żołądka, płuc i sutka. Większość raków, dających przerzuty do opon — to raki nisko zróżnicowane, śluzotwórcze (Herman, Courville 1965). Obie te cechy wykazał rak żołądka, natomiast rak oskrzelopochodny był wysoko zróżnicowany, również śluzotwórczy. Jak już podkreślano, opony miękkie mózgu i mózdzku w rozlanej rakowatości nie wykazują wyraźnych zmian makroskopowych (Hawkins, Brown 1963). Badanie mikroskopowe wykazało w obu przypadkach typowy obraz rakowatości opon miękkich. Komórki nowotworowe zgromadzone były najliczniej w bruzdach, a na powierzchni zakrętów układały się często tylko w 1—2 warstwy. Stąd brak zmian makroskopowych. Płytkie naciekanie przestrzeni Virchowa-Robina stwierdzono tylko wokół nielicznych naczyń. W obu przypadkach komórki te wykazywały zdolność tworzenia śluzu. Ta cecha komórek nowotworowych być może sprzyja ich wszczepianiu w oponach (Herman, Courville 1965). O ile w pierwszym przypadku w oponach miękkich obecne były miernie obfite nacieki zapalne, to w drugim nie stwierdzono komórkowego odczynu zapalnego. Ponieważ stan zapalny nie zawsze towarzyszy nacieczeniu opon, słuszną wydaje się nazwa rakowatość opon niż stosowana również, rakowate zapalenie opon (Fischer-Williams i wsp. 1955).

Autorzy dotychczasowych doniesień rozpatrując ewentualne drogi przedostawania się komórek nowotworowych do opon miękkich mózgu (Herman, Courville 1965, Grain, Karr 1955, Fischer-Williams i wsp. 1955, Stefanko, Retinger 1963, Hawkins, Brown 1963) biorą przede wszystkim pod uwagę możliwość naciekania wzdłuż nerwów i naczyń obwodowych do opon rdzenia kręgowego z wtórnym zajęciem opon miękkich mózgu. Tłumaczy to częstość dodatnich wyników badań cytologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego (Hawkins, Brown 1963, Fischer-Williams i wsp. 1955, Herman, Courville 1965, Tourtellotte i wsp. 1963, de Vita, Canellos 1966). Niekiedy rakowatość opon miękkich powstaje — być może — wskutek rozsiewu drogą tętniczą bezpośrednio do opon lub za pośrednictwem spłotów naczyńiówkowych (Dixon i wsp. 1946).

Stwierdzone w drugim przypadku przerzuty w trzonach dwóch kręgow, miejscowe nacieczenie opony twardej, naciekanie wzdłuż korzonków i naciekanie samych korzonków rdzeniowych, znacznie bardziej obfite nacieczenie opon miękkich rdzenia kręgowego, wskazuje na wtórne

zajęcie opon miękkich mózgu. Stąd z kolei nacieki mogły rozprzestrzeniać się na spłot naczyniówkowy sklepienia komory III. W obu przypadkach nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych opon mózgu.

К. Гайковски, В. Сеиньски, И. Птасиньски

ДВА СЛУЧАЯ КАНКРОЗНОСТИ СПИННО-МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК

Резюме

Авторы описывают два случая канкрозности спинно-мозговых оболочек при бронхопроизводном раке и раке желудка, обращая внимание на трудности диагноза болезни.

В обоих случаях усиливались признаки повышенного внутричерепного давления с небольшим цитозом в спинно-мозговой жидкости. Течение болезни было безлихорадочным. Цитологическое исследование показало присутствие в жидкости атипических клеток, что дало возможность прижизненного диагноза канкрозности спинно-мозговых оболочек. Макроскопическое исследование с точки зрения анатомопатологии не выявило изменений, объясняющих клиническую картину. Микроскопическое исследование в обоих случаях выявило типичную картину канкрозности мягких оболочек.

K. Gajkowski, W. Sieński, J. Ptasiński

TWO CASES OF CARCINOMATOSIS OF CEREBRO-SPINAL MENINGES

Summary

Two cases of carcinomatosis of the cerebrospinal meninges are described, occurring in the course of bronchogenic and gastric carcinoma. Attention is drawn to the diagnostic difficulties in this condition.

In both cases symptoms of progressively increasing intracranial pressure were observed with slight cytolysis in the cerebrospinal fluid. The disease occurred without fever. In one of the cases described there were distinct meningeal symptoms, and the sugar level in the cerebrospinal fluid was depressed. Cytological examination of the fluid revealed the presence of atypical cells, so that it was possible to diagnose carcinomatosis of the meninges in the living individual. Macroscopic anatomopathological examination did not indicate any changes which would explain the clinical picture. Microscopic studies demonstrated in both cases a typical pattern of carcinomatosis of the leptomeninges.

PIŚMIENNICTWO

1. Dixon Joly B. Y. G., Sutcliffe A., Kerr M., Sharpe E.: Meningitis carcinomatosa: A report on two cases. *Brain*, 1946, 69, 223.
2. Fischer-Williams M., Bosanguet F. D., Daniel P. M.: Carcinomatosis of the meninges. A report of three cases. *Brain*, 1955, 78, 42—58.

3. Grain G. D., Karr J. P.: Diffuse leptomeningeal carcinomatosis. Clinical and pathological Characteristics. *Neurology*, 1955, 5, 706—722.
4. Goldving S., Harford C. G.: Effect of leucocytes and bacteria on glucose content of cerebrospinal fluid in meningitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, 75, 669—672.
5. Hawkins D., Brown D.: Meningeal carcinomatosis. *Canad. Med. Ass. J.*, 1963, 88, 225—228.
6. Herman D. L., Courville C. B.: Pathogenesis of meningeal carcinomatosis. Report of a case secondary to carcinoma of cecum via perineural extension; with a review of 146 cases. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1965, 30, 107—117.
7. Stefanko S., Retinger M.: Rakowatość opon miękkich mózgu. *Neuropat. Pol.*, 1963, 2, 243—247.
8. Tourtellotte W. W., Quan K. C., Haerer A. F., Bryan E. R.: Neoplastic cells in the cerebrospinal fluid. Report of a cases of metastatic melanoblastoma. *Neurology*, 1963, 13, 866—868.
9. Vita de V. T., Canellos G. P.: Hypoglycorrachia in meningeal carcinomatosis. *Cancer*, 1966, 19, 691—694.

Adres autorów: Klinika Neurologiczna IKP WAM, Warszawa 60.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Liczne komórki rakowe w rozmazie płynu mózgowo-rdzeniowego. W cytoplazmie niektórych komórek wodniczki. H-E. Pow. 1350×.

Fig. 1. Numerous cancer cells in smear of cerebrospinal fluid. Vacuoles visible in cytoplasm of some cells. H-E. × 1350.

Ryc. 2. Fragment anaplastycznego utkania raka żołądka. W błonie podśluzowej widoczne rozsiane komórki nowotworowe oraz rozplem włóknistej tkanki łącznej. H-E. 250×.

Fig. 2. Fragment of anaplastic texture of gastric cancer. In submucosal membrane disseminated tumour cells are visible and proliferation of fibrous connective tissue. H-E. × 250.

Ryc. 3. Naciek raka w korzonku rdzeniowym. H-E. Pow. 250 x.

Fig. 3. Cancer infiltration in spinal root. H-E. × 250.

Ryc. 4. Komórki rakowe w oponach miękkich w bruzdzie rozdzielającej dwa zakręty mózgu. Liczne wodniczki wewnątrzcytoplazmatyczne. Brak nacieczenia warstwy drobinowej kory. H-E. Pow. 250×.

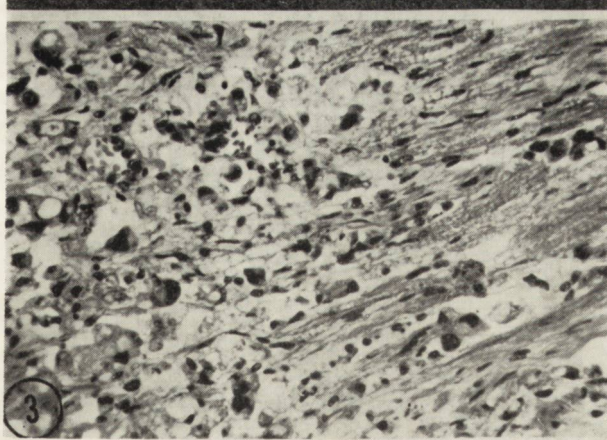
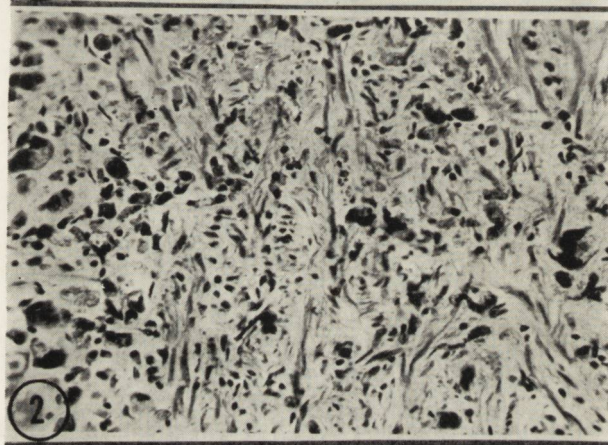
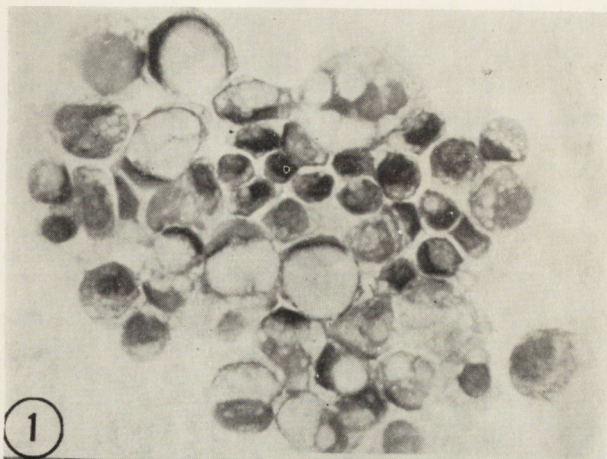
Fig. 4. Cancer cells in pia mater in the sulcus separating two brain gyri. Numerous intracytoplasmic vacuoles. No infiltration of the molecular layer of the cortex. H-E. × 250.

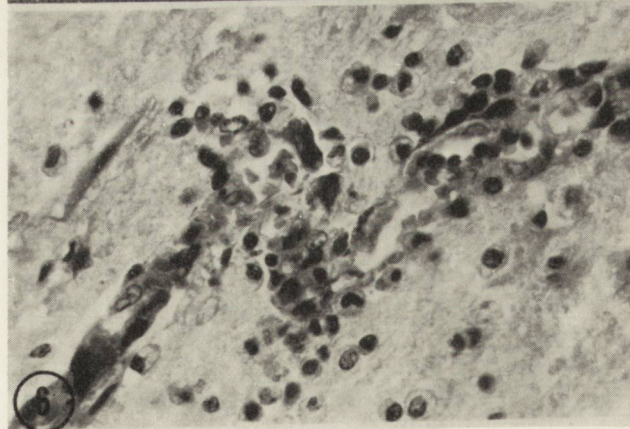
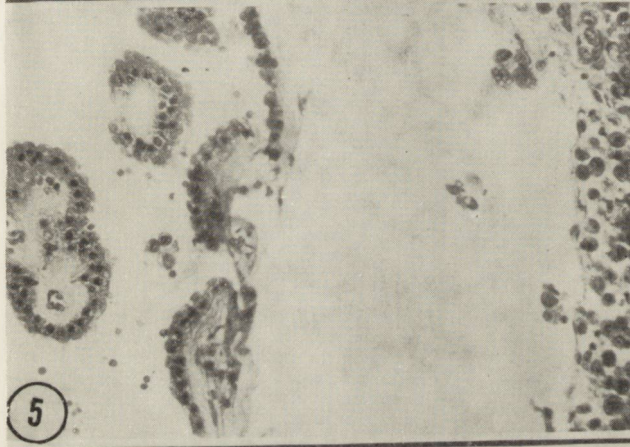
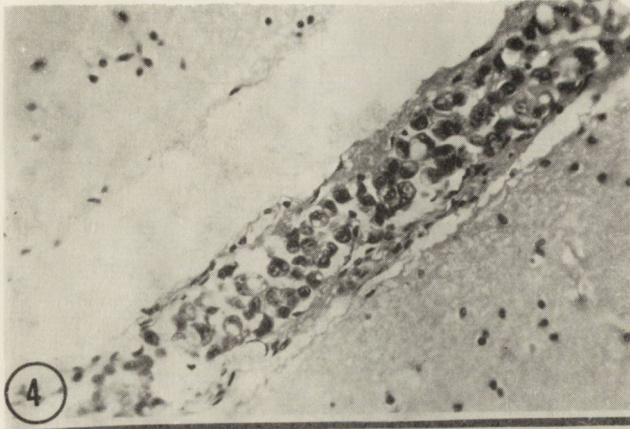
Ryc. 5. Naciek w splocie sklepienia komory III. H-E. Pow. 80×.

Fig. 5. Infiltration in plexus of 3rd ventricle roof. H-E. × 80.

Ryc. 6. Przenikanie pojedynczych komórek raka przez ścianę naczyń mózgu. Zaznaczony odczyn glejowy. H-E. Pow. 360×.

Fig. 6. Penetration of single cancer cells through wall of cerebral vessel. Pronounced glial reaction. H-E. × 360.





ROMAN TURCZYNOWSKI

ANALIZA ZGONÓW Z POWODU „UDARU”
U MIESZKAŃCÓW MIASTA CHOJNA
W LATACH 1766—1825

Klinika Ftyzjatryczna PAM w Szczecinie
Kierownik p. o.: dr med. Józef Kisielewicz

Miasto Chojna, położone w południowej części województwa szczecińskiego, w XVIII wieku znajdowało się na terenie tzw. Nowej Marchii i było uważane za najważniejsze miasto tej ziemi. Leżało ono na skrzyżowaniu ważnych dróg handlowych, wiodących z Pomorza do środkowych Niemiec oraz z Wielkopolski do ziem wieleckich. Miejscowość ta otoczona była murami obronnymi i podmiejskimi ogrodami, które powstały w miejscu istniejącego poprzednio rowu i wału obronnego.

Warunki mieszkaniowe mieszczan były dobre. W obrębie miasta znajdowało się około 425 domów mieszkalnych, zamieszkałych średnio przez 6—7 osób każdy.

Opieka lekarska była także dobra, ponieważ leczeniem ludności zajmowali się: powiatowy medyk, miejski fizyk, lekarz wolno praktykujący, chirurg oraz cyrulicy. Leki dla chorych sporządzała apteka na podstawie recept lekarzy i cyrulików. Istniejące kąpielisko miejskie zatrudniało dodatkowo cyrulika, który wykonywał drobne zabiegi chirurgiczne. Poza murami miasta znajdowały się dwa szpitale na 25 łóżek, co na owe czasy było wielkim osiągnięciem. W szpitalach obok chorych przebywali także starcy, wymagający opieki (Keyser 1939, Krug 1797, Wedekind 1848).

Miasto Chojna liczyło dnia 1.I.1766 roku 2256 mieszkańców, a w dniu 31.XII.1825 — 4320. (Krug 1797, Rejestry kościelne parafii Chojna). Przyrost ludności miasta zależał w większej części od imigracji ludności okolicznych wsi (1194 osoby — 57,8%), aniżeli od przyrostu naturalnego, który był niski i wyniósł 870 osób (42,2%).

Dla uzupełnienia charakterystyki miasta chcę podać niezbędne dane demograficzne, odnoszące się do Chojny. W okresie od 1.I.1766 do 31.XII.1825 urodziło się w tym mieście 6129 dzieci, zanotowano 5259

zgonów i 1388 ślubów. Przyrost naturalny był niski i wynosił w ciągu 60 lat 870 osób. Obliczony wskaźnik urodzeń wynosił 33,5‰, wskaźnik zgonów 28,7‰, wskaźnik przyrostu naturalnego 4,8‰ oraz wskaźnik zawartych małżeństw 7,6‰.

Porównałem dane z lat 1766—1825 z danymi obecnymi (Rocznik Statystyczny 1965) odnoszącymi się do województwa szczecińskiego i stwierdziłem, że przy mniejszym wskaźniku zawartych małżeństw (obecnie 8,6‰), wskaźnik urodzeń był w porównaniu z obecnym (16,6‰) dwukrotnie wyższy. Równocześnie wskaźnik zgonów był bardzo wysoki i przewyższał 5,7 razy dane obecne (5‰); natomiast wskaźnik przyrostu naturalnego był 2,4 razy niższy niż obecnie (11,6‰).

Wojewódzkie Archiwum Państwowe w Szczecinie posiada księgi metrykalne parafii ewangelickiej miasta Chojny od 1581 roku. Mają one duże znaczenie przy obliczaniu danych demograficznych. Rozporządzenie wydane przez króla pruskiego z dnia 16.XI.1764 roku, opublikowane w „*Novum Corpus Prussico-Brandenburgensium praecipue Marchicarum*” zdecydowało o wartości ksiąg metrykalnych jako źródła informacji z zakresu medycyny. Ten akt prawny ma duże znaczenie, gdyż nakazuje odnotowywać w osobnej rubryce przyczynę każdego zgonu i zawiera wykaz chorób, jakie należy uwzględniać jako przyczyny śmierci (*Novum Corpus Const. Pruss.* 1766, Turczynowski, Kisielewicz 1968). Dzięki wprowadzeniu w życie tego rozporządzenia w roku 1766, można było na podstawie ksiąg metrykalnych miasta Chojny dokonać analizy przyczyn zgonów mieszkańców w okresie od 1766—1825 (Rejestry kościelne parafii Chojna).

Należy nadmienić, że pruska instrukcja w sprawie prowadzenia ksiąg metrykalnych stała się wzorem dla podobnego aktu w Austrii, gdzie w 1784 ogłoszono „*Unversal Względem Metryk, Chrztu, Ślubów i Pogrzebów*” (Turczynowski, Kisielewicz 1968).

Z ksiąg metrykalnych parafii ewangelickiej miasta Chojny wybrałem 5259 akt zgonów z lat 1766—1825. Akta zgonów uwzględniały zgodnie z zarządzeniem z r. 1764 (*Novum Corpus Const. Pruss.* 1766, Turczynowski, Kisielewicz 1968) następujące rubryki: imię, nazwisko, imiona rodziców, płeć, zawód, wiek, przyczynę zgonu, datę zgonu i pogrzebu.

Przy analizie zgonów zachowałem XVIII-wieczną terminologię lekarską, opierając się na dziełach van Swieten (1775) i na *Compendium medicum auctum* (1767), ponieważ ściśle określenie tych przyczyn według obecnego mianownictwa lekarskiego nie było możliwe.

Najczęstszą przyczyną zgonów były suchoty (tabela 1), z powodu których zmarło 755 osób, co stanowiło 14,4% umieralności względnej. Wskaźnik zgonów obliczony na 10 000 ludności był wysoki i wynosił 41,3.

Tabela 1. Zgony, umieralność względna i wskaźnik zgonów u mieszkańców miasta Chojna w latach 1766—1825

Rodzaj choroby	Liczba zgonów	Umieralność względna w %	Wskaźnik zgonów na 10 tysięcy ludności
Suchoty	755	14,4	41,3
Choroba płuc	702	13,4	38,4
U d a r	486	9,2	26,6
Konwulsja	390	7,4	21,3
Starość	373	7,1	20,4
Inne schorzenia	2553	48,5	139,4
R a z e m	5259	100,0	287,4

Drugie miejsce w częstości zgonów przypadło chorobom płucnym, na które zmarły 702 osoby (tj. 13,4%). Wskaźnik zgonów był także wysoki i dał liczbę 38,4 na 10 000 ludności.

Trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów zajmował „udar”, który stanowił przyczynę śmierci u 486 osób (tj. 9,2%). Wskaźnik zgonów z powodu „udaru” był również wysoki i wynosił 26,6 na 10 000 mieszkańców.

Następne pozycje w tabeli zgonów zajmowały konwulsja (390 zgonów — 7,4%) i starość (373 zgony — 7,1%).

Z powodu wyżej wymienionych pięciu przyczyn zgonów zmarło ogółem 2706 osób, co stanowiło 51,5% umieralności względnej.

Z pozostałych przyczyn zmarły 2553 osoby (tj. 48,5%).

Jak wspomniałem poprzednio, trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów mieszkańców miasta Chojny zajmował „udar” (tabela 2). W latach 1766—1825 to rozpoznanie jako przyczyna zgonu figuruje w 486 aktach metrykalnych. Zgonów osób płci męskiej było 252 (51,9%), a płci żeńskiej — 234 (48,1%).

Tabela 2. Zgony wg płci i wieku z powodu udaru u mieszkańców miasta Chojna w latach 1766—1825

Wiek zmarłych	L i c z b a z g o n ó w			Umieralność względna w %	Wskaźnik zgonów na 10 tys. ludności
	mężczyźni	kobiety	ogółem		
2 dni — 4 lat	86	86	172	35,4	9,4
5—39 lat	38	32	70	14,4	3,9
40—102 lat	128	116	244	50,2	13,3
R a z e m	252	234	486	100,0	26,6

Między tymi liczbami nie stwierdza się statystycznie znamiennej różnicy ($t=0,8$; $0,5 < P < 0,3$).

Akta zgonów z powodu „udaru” podzieliłem na 3 grupy, a mianowicie: na zgony u osób od 2 dni do 4 lat (172 zgony — 35,4%), zgony od 5 do 39 lat (70 osób — 14,4%) oraz zgony od 40 do 102 lat (244 osoby — 50,2%).

Wskaźnik zgonów z powodu „udaru” u mieszkańców miasta Chojny wynosił 26,6 na 10 000 ludności i był wyższy od wskaźnika zgonów z powodu tej choroby (17,6/10 000) stwierdzanego w XVIII wieku na Pomorzu Zachodnim dla ogółu ludności miejskiej i wiejskiej tego obszaru.

Różnicę tę należy tłumaczyć gorszymi warunkami pracy w mieście aniżeli na wsi na przełomie XVIII/XIX wieku oraz gorszymi warunkami życiowymi.

W roku 1965 na terenie naszego kraju z powodu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego zmarły 9993 osoby (Rocznik Demograficzny, 1968). Wskaźnik zgonów wynosił 3,2 na 10 000 ludności. Analizując zgony według wieku, stwierdza się, że w wieku do lat czterech zmarło 97 osób (1%), w wieku od 5 do 39 lat — 390 osób (4%) oraz w wieku powyżej 40 lat — 9506 osób (95%). Obliczony wskaźnik zgonów z powodu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego w grupie wieku powyżej 40 lat wynosił 3 na 10 000 mieszkańców.

Pod rozpoznaniem suchoty rozumiano w XVIII wieku różne schorzenia, prowadzące do wyniszczenia, a nie tylko gruźlicę. Rozróżniano m. in.: suchoty miodowe, wątrobowe, nerwowe, pęcherzowe, nerkowe, jelitowe i płucne.

Konwulsja według dzisiejszych pojęć oznaczała tężec, tężyczkę, oraz inne schorzenia, w których drgawki były jednym z objawów chorobowych.

„Udar” (*Compendium medicum* 1767, van Swieten 1775) rozpoznawano, gdy nastąpiła nagła śmierć. Bezsprzecznie większość przypadków w wieku 40 lat i powyżej odpowiada dzisiejszemu rozpoznaniu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego, część zaś zaliczylibyśmy dzisiaj do zawałów serca lub innych schorzeń.

Ponieważ obecnie notuje się tylko 5% zgonów z powodu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego w wieku do lat 39, możemy przypuszczać, że w wieku XVIII występowała podobna prawidłowość. Wobec powyższego 44,8% zgonów z powodu „udaru” w wieku do lat 39 należy zaliczyć do innych przyczyn, prowadzących do nagłej śmierci, a tylko około 5% do uszkodzeń naczyń ośrodkowego układu nerwowego.

Porównanie wskaźnika zgonów z powodu „udaru” w wieku powyżej 40 lat w latach 1766—1825 (13,3 na 10 000) ze wskaźnikiem zgonów z powodu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego w tej samej grupie wieku z 1965 roku (3,0 na 10 000) wykazało, że wskaźnik zgonów

z powodu „udaru” był 4,4 razy większy od wskaźnika uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego.

Na zakończenie przytaczam tabelę nr 3, z której wynika, że od III—V oraz od X—I było więcej zgonów z powodu „udaru”, aniżeli w pozostałych miesiącach. Najmniej zgonów było we wrześniu.

Tabela 3. Zgony wg miesięcy z powodu udaru u mieszkańców miasta Chojny w latach 1766—1825

Prze- ciętna miesię- czna	Wskaźnik — przeciętna miesięczna — 100											
	M i e s i ą c e											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
40	<u>106</u>	91	<u>109</u>	<u>133</u>	<u>104</u>	94	81	84	67	<u>114</u>	<u>114</u>	<u>104</u>

Podobne zależności stwierdza się obecnie przy zgonach z powodu uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego, gdzie również najmniej zgonów stwierdza się w miesiącu wrześniu, a najwięcej od III—V oraz od XI—I.

Z powodu mało precyzyjnego mianownictwa chorób w XVIII i XIX w., przeprowadzone przeze mnie porównania mogą mieć jedynie charakter orientacyjny.

WNIOSKI

1. „Udar” zajmował trzecie miejsce wśród przyczyn zgonów u mieszkańców miasta Chojna w latach 1766—1825. Z powodu „udaru” zmarło 486 osób, co stanowi 9,2% umieralności względnej. Wskaźnik zgonów z powodu „udaru” był wysoki i wynosił 26,6/10 000.

2. Wskaźnik zgonów z powodu „udaru” w wieku powyżej 40 lat w latach 1766—1825 (13,3 na 10 000) był 4,4 razy wyższy od wskaźnika uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego w roku 1965 (3,0 na 10 000).

3. Stwierdza się podobieństwo w układzie ilościowym zgonów w poszczególnych miesiącach z powodu „udaru” i uszkodzenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego.

Р. Турчиновски

АНАЛИЗ СМЕРТНЫХ СЛУЧАЕВ ВСЛЕДСТВИЕ УДАРА (ИНСУЛЬТА) СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ХОЙНА В 1766 — 1825 Г.Г

Резюме

Автор проанализировал 5.259 актов смерти среди населения евангелического прихода гор. Хойна за период времени с 1.I.1766 г. до 31.XII.1825 г. и констати-

рвал, что наиболее частыми причинами смерти населения были: чахотка, легочные заболевания и удары. Вследствие удара умерло 486 человек, что составляло 9,2‰ относительной смертности. Среди лиц мужского пола было 252 (51,9‰), а среди лиц женского пола — 234 (48,1‰) смертных случаев. Коэффициент смертных случаев вследствие удара был высокий и составлял 26,6 на 10.000 населения.

Акты смерти по поводу удара автор подразделил на три группы, а именно: на смертные случаи в возрасте от 2 дней до 4 лет (172 чел — 35,4‰), в возрасте от 5 до 39 лет (70 чел — 14,4‰), в возрасте от 40 до 102 лет (244 чел — 50,2%).

Сопоставление показателя смертей вследствие удара в возрасте свыше 40 лет в период времени от 1766—1825 гг (13,3 на 10.000 населения) с показателем смертей вследствие повреждения сосудов центральной нервной системы в той же самой группе в возрасте с 1965 г (3,0 на 10.000 населения) показало, что показатель смертей вследствие удара был в 4,4 раза выше показателя смерти вследствие повреждения сосудов центральной нервной системы.

Распознавание удара обозначало в XVIII и XIX веках внезапную смерть вследствие различных причин: поэтому лишь 5‰ смертей по поводу удара в возрасте до 39 лет, по всей вероятности, было вызвано повреждением сосудов центральной нервной системы, остальные смертные случаи имели иную этиологию.

Анализ смертных случаев по месяцам обнаружил подобные кривые для случаев вследствие удара и для повреждения сосудов центральной нервной системы.

Ввиду слабо прецизионной номенклатуры болезней в XVIII и XIX столетиях, проведенные автором сопоставления могут иметь единственно лишь ориентировочный характер.

R. Turczynowski

ANALYSIS OF DEATHS DUE TO APOPLEXY AMONG THE INHABITANTS OF THE TOWN CHOJNA IN THE PERIOD 1766—1825

Summary

The author analyzed 5,259 death certificates in the protestant parish of the town Chojna covering the period Jan. 1, 1766 — Dec. 31, 1825. It was found that the most frequent causes of death among the population were: tuberculosis, pulmonary diseases and apoplexy. Owing to the latter cause 486 persons died, this amounting to 9.2 percent of the relative mortality. Among them 252 (51.9‰) were men and 234 (48.1‰) women. The index of deaths of apoplexy was high reaching 26.6 per 10,000 inhabitants.

The certificates of death of apoplexy were divided into three groups: deaths at the age of 2 days to 4 years (172 persons — 35.4‰), deaths at the age of 5 to 39 years (70 persons — 14.4‰) and deaths at the age of 40 to 102 years (244 persons — 50.2‰).

Comparison of the index of deaths of apoplexy of individuals aged 40 years or more for the period 1766—1825 (13.3 for a 10,000 population) with the index of deaths due to impairment of the vessels of the central nervous system in the

same age group for the year 1965 (3.0 per 10 000) indicated that the index of the former deaths was 4.4 times higher than that of the latter.

In the XVIII and XIX century a diagnosis of apoplexy was applied to sudden deaths due to various causes; therefore it is probable that only 5 percent of the deaths in the age group below 39 attributed to apoplexy were caused by lesions of the vessels of the central nervous system. In the remaining cases the etiology must have been different.

Analysis of the deaths according to the particular months gave similar curves for apoplexy and impairment of the vessels of the central nervous system.

In view of the low precision in the terminology of diseases in the XVIII and XIX centuries, the comparative studies performed may only be considered as orientational.

PIŚMIENICTWO

1. Compendium medicum auctum to iest: krotkie zebranie i opisanie chorób ... Częstochowa, 1767.
2. Keyser E.: Deutsches Städtebuch ... T. I. Kohlhammer Verlag, Stuttgart—Berlin, 1939.
3. Krug L.: Topographisch — Statistisch — Geographisches Woerterbuch der saemmtlichen preussischen Staaten, ... T. IV. Halle, 1797.
4. Novum corpus constitutionum prussico-brandenburgensium praecipue marchicarum. T. III, 507, Berlin, 1766.
5. Rejestry kościelne parafii Chojna (Koenigsberg Nm.) nr 13—24 i 176. WAP. Szczecin.
6. Rocznik demograficzny 1945—1966, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 1968.
7. Rocznik Statystyczny 1965. Warszawa, 1965.
8. Swieten van G.: Erlaeuterungen der Boerhaavischen Lehrsaetze von Erkenntniss und Heilung der Krankheiten. Frankfurt und Leipzig, 1755—1775.
9. Turczynowski R., Kisielewicz J.: Księgi metrykalne jako źródło wiadomości o przyczynach zgonów w dawnych stuleciach. Arch. Hist. Med. 1968, 31, 213.
10. Wedekind E. L.: Geschichte der Neumarck Brandenburg ... Berlin und Kuestrin, 1848.

Adres autora: Klinika Ftizjatryczna PAM, Szczecin, ul. Arkońska 4.

SPIS TREŚCI

I. Wald: Aspekty genetyczne chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego . . .	135
M. Wender: Współczesny stan badań biochemicznych nad zwyrodnieniowymi chorobami układu nerwowego . . .	145
J. Kulczycki, J. Giergielewicz: Zwyrodnienie oliwkowo-mostowo-mózdzkowe z zajęciem prążkowiec i rdzenia kręgowego . . .	161
E. Tarnowska-Dziduszko: Obraz neuropatologiczny zaniku oliwkowo-mostowo-mózdzkowego . . .	169
A. Taraszewska, Z. Zaleska-Rutczyńska: Wodogłowie wrodzone u myszy szczepu BN i C ₅₇ BL . . .	177
B. Goetzen: Vascularisation interne du mésencéphale et de la protubérance chez l'homme . . .	187
L. Iwanowski, J. Rafałowska: Przypadek krwawienia śródściennego na tle miażdżycy w naczyniach mózgowych u młodego mężczyzny . . .	201
A. Pawłowski: Rola elementów nerwowych skóry w przebiegu doświadczalnej karcinogenezy, nabłoniaków podstawnokomórkowych i raków kolczysto-komórkowych . . .	205
K. Gajkowski, W. Sieński, J. Ptasiński: Dwa przypadki rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych . . .	241
R. Turczynowski: Analiza zgonów z powodu „udarów” u mieszkańców miasta Chojna w latach 1766—1825 . . .	247

СОДЕРЖАНИЕ

Вальд: Генетические аспекты дегенеративных заболеваний нервной системы . . .	135
Вэндэр: Современное состояние биохимических исследований над дегенеративными заболеваниями нервной системы . . .	145
Кульчицкий, Гергелевич: Оливо-пункто-церебеллярная дегенерация с распространением на corpus striatum и спинной мозг . . .	161
Тарновска-Дзидушко: Невропатологическая картина оливо-пункто-церебеллярной атрофии . . .	169
Тарашевска, Залеска-Рутчиньска: Врожденная гидроцефалия у мышей линии 6Н и C ₅₇ BL . . .	177
Гетцен: Внутренняя васкуляризация среднего мозга и моста человека . . .	187
Ивановски, Рафаловска: Случай интрамурального кровоизлияния в артериосклеротических мозговых сосудах у молодого человека . . .	201
Павловски: Роль нервных элементов кожи при экспериментальном канцерогенезе, базоцеллюлярных эпителиомах и спиноцеллюлярных раках . . .	205
Гайковски, Сейнски, Птасиньски: Два случая канкрозности спинно-мозговых оболочек . . .	241
Турчиновски: Анализ смертных случаев вследствие удара (инсульта) среди жителей города Хойна в 1766—1825 гг. . . .	247

CONTENTS

I. Wald: Genetic aspects of degenerative affections of the nervous system	135
M. Wender: The contemporary state of biochemical studies in degenerative diseases of the nervous system	145
J. Kulczycki, J. Giergielewicz: Olivo-ponto-cerebellar degeneration involving the corpus striatum and spinal cord	161
E. Tarnowska-Dziduszko: Neuropathological picture of olivo-ponto-cerebellar atrophy	169
A. Taraszewska, Z. Zaleska-Rutczyńska: Congenital hydrocephalus in mice of the BN and C ₅₇ BL strains	177
B. Goetzen: Vascularisation interne du mésencéphale et de la protubérance chez l'homme	187
L. Iwanowski, J. Rafałowska: The case of intramural hemorrhage in arterio-sclerotically changed cerebral vessels of a young man	201
A. Pawłowski: The role of the nerve elements of the skin in the course of experimental carcinogenesis of basal-cell epithelioma and squamous-cell carcinoma	205
K. Gajkowski, W. Sieiński, J. Ptasiński: Two cases of carcinomatosis of cerebro-spinal meninges	241
R. Turczynowski: Analysis of deaths due to apoplexy among the inhabitants of the town Chojna in the period 1766—1825	247

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. Towarowa 28.

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.

Egzemplarze zdezaktualizowane można nabyć w Punkcie Wysyłkowym Prasy Archiwalnej „Ruch” — Warszawa, ul. Nowomiejska 15/17, na miejscu lub na zamówienie za zaliczeniem pocztowym.