

12 4 LUTY 1971



egr 2

STOWARZYSZENIE NEUROLOGÓW I PATOLOGÓW POLSKICH

NEUROLOGIA POLSKA

TOM VIII

1970

ZESZ. 4

WARSZAWA

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

K W A R T A L N I K

Tom VIII

Październik – Grudzień 1970

Nr 4

KOMITET REDAKCYJNY

Maria Dąmbska (Warszawa), *Jerzy Dymecki* (Pruszków), *Andrzej Głuszczyk* (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. Graszczenkow* (Moskwa), *Igor Klatzo*
(Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *William H. McMenemey* (Londyn), *J. Olszew-*
ski (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 LECARSKICH

IRMINA B. ZELMAN

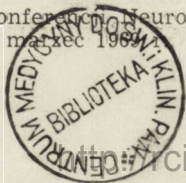
HISTOCHEMIA NEUROLIPIDOZ *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski

Najczęściej spotykanym i równocześnie najbardziej kontrowersyjnym zespołem w grupie neuropatologii jest idiocja amaurotyczna (i. a.). Zespół ten traktowano do niedawna jako genetycznie uwarunkowaną enzymopatię z zaburzeniem metabolizmu gangliozydów i wyróżniano w nim w zależności od okresu wystąpienia pierwszych objawów klinicznych oraz czasu trwania choroby pięć postaci: wrodzoną (Normana i Wooda), dziecięcą (Tay—Sachsa), późnodziecięcą (Bielschowsky—Jańsky), młodzieńczą (Spielmeyera—Vogta albo Battena) i postać późną (Hallervordena—Kufsa). Podział ten, oparty o kryteria kliniczne, znalazł częściowe potwierdzenie w odrębnościach morfologicznych poszczególnych postaci, przede wszystkim w różnym stopniu nasilenia zmian i pewnych predykcjach topograficznych procesu chorobowego (Escolá 1961).

Do poparcia koncepcji patogenetycznej jedności przypadków grupy i. a. przyczyniły się w dużej mierze badania histochemiczne (Diezel 1957, Seitelberger 1957, 1958), zapoczątkowane odkryciem kwasu neuroaminowego i zidentyfikowaniem gangliozydów przez Klenka (1941, 1942). Osiągnięcia ostatniego dziesięciolecia, związane przede wszystkim z dynamicznym rozwojem neurochemii i mikroskopii elektronowej, podważyły w sposób zasadniczy słuszność tych koncepcji. Badania neurochemiczne, przeprowadzone przez różnych badaczy, wykazały zaburzenia metabolizmu gangliozydów jedynie w postaci dziecięcej, natomiast w przypadkach młodzieńczych i późnych oraz w większości przypadków późnodziecięcych nie stwierdzono niewątpliwych i jednoznacznych zmian w zakresie lipidów mózgu. Badania ultrastruktury przeprowadzone na materiale z różnych postaci i. a. wykazały również odrębny charakter morfologiczny organelli występujących w postaci dziecięcej. Terry i wsp. (1962) nazwali je cytoplazmatycznymi ciałami błoniastymi; zostały one uznane za ultra-

* Praca wygłoszona na I Konferencji Neuropatologicznej Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, Warszawa, marzec 1969 r.



strukturalny wykładnik zmian w chorobie Tay-Sachsa. Na Sympozjum Neurolipidoz w Coimbra-Curia w 1967 roku postać dziecięca została niejako oficjalnie wydzielona z grupy i.a. W projektach nowej klasyfikacji neurolipidoz wysuniętych na tym sympozjum do grupy gangliozydoz włączono tylko chorobę Tay-Sachsa i nazwano ją zgodnie z chemicznym charakterem spichrzanego związku G_{M2} gangliozydozą. Pozostałe postaci Svennerholm (1967) pominął zupełnie, a Fredrickson (1968) zaliczył do grupy innych (możliwych) neurolipidoz. Sytuacja nozologiczna późniejszych postaci i.a. jest więc aktualnie nieokreślona, a ich patogeneza zupełnie niejasna. W odniesieniu do tych postaci wysuwane są ostatnio sugestie przyjmujące istnienie nieznanego zaburzenia metabolizmu neuronów z wtórnym gromadzeniem się w ich cytoplazmie związku z grupy lipopigmentów (Zeman, Donahue 1963, Donahue i wsp. 1967). Hipotezę tę wysunięto w oparciu o brak biochemicznego wykładnika zaburzeń metabolizmu gangliozydów, histochemiczne podobieństwo złogów spichrzanych w przypadkach z dłuższym przeżyciem do lipopigmentu oraz stwierdzenie w mikroskopie elektronowym złogów odpowiadających lipofuscynie. Identyfikując spichrzany kompleks, jako lipofuscynę Donahue i wsp. (1967) tłumaczyli jej obecność dwoma możliwymi przyczynami: zwiększonym metabolizmem neuronu i niezdolnością do katalizowania produktów przemiany. To nieznanne zaburzenie metaboliczne tłumaczyłoby w przypadkach z minimalnym uszkodzeniem neuronów obecność ciężkich zespołów klinicznych, gdy z obserwacji morfologicznych wiadomo, że niejednokrotnie bardzo nasilone zwyrodnienie barwikowe nie prowadzi do ujawnienia się żadnych poważniejszych zmian chorobowych.

W klasycznych obserwacjach zwracano już uwagę na niezwykle podobieństwo spichrzanego materiału do barwika ze zużycia. Podobieństwo to było m. in. przyczyną dużych trudności diagnostycznych w obserwacji van Bogaerta (1937). W opublikowanym przypadku autor brał pod uwagę zarówno idiocję amaurotyczną, jak i niezwykle nasilone zmiany barwikowe. Dopiero drugi przypadek z tej samej rodziny z wyraźnymi już zmianami „amaurotycznymi” neuronów przesądził o rozpoznaniu neurolipidozy.

Wiek i czas trwania choroby nie stanowi jednak niezawodnego kryterium rozpoznawczego. W materiale opisanym przez Diezla (1957) znajduje się przypadek 3-letniego dziecka ze zmianami morfologiczno-histochemicznymi w mózgu, odpowiadającymi późnodziecięcej postaci i. a. Z kolei Wolman (1966) wspomina o przypadku 11-letniej dziewczynki ze spichrzaniem w neuronach substancji charakterystycznej dla postaci dziecięcych. Znane są przypadki późnodziecięce (Bernheimer, Seitelberger 1968, Volk

i wsp. 1969) i młodzieńczy (Suzuki i wsp. 1970) ze wzrostem G_{M2} gangliozydu.

Ograniczona możliwość przeprowadzania badań biochemicznych, czy mikroskopowo-elektronowych, dostępnych tylko niewielu specjalistycznym ośrodkom w naszym kraju, skłania do wykorzystania w badaniu neurolipidoz stosunkowo łatwo dostępnej metodyki histochemicznej. Wolman (1966) zwraca uwagę na jej przydatność w różnicowaniu neurolipidoz i podkreśla, że wiele informacji uzyskać można nawet przy oglądaniu skrawków rutynowo zabarwionych, ponieważ lipidy i kompleksy lipidowe różnią się między sobą stosunkiem do rozpuszczalników tłuszczowych i zachowaniem się w stosunku do cytoplazmy.

Celem podjętej pracy było przebadanie morfologiczno-histochemiczne różnych postaci i. a. dla ustalenia odrębności poszczególnych postaci i ewentualnych kryteriów ich różnicowania. Sporadyczność tego typu zaburzeń i w związku z tym duża wartość każdego prawidłowo zweryfikowanego przypadku skłania nas do wyeksponowania metodyki histochemicznej, która może być pomocna w rozpoznawaniu i różnicowaniu neurolipidoz.

MATERIAŁ I METODA

Badanie przeprowadzono na skrawkach formolowych pochodzących z 12 przypadków i. a. zweryfikowanych morfologicznie. W grupie tej w 4 przypadkach rozpoznano chorobę Tay-Sachsa, w 4 — późnodziecięcą postać i. a., w 3 — postać młodzieńczą i w 1 przypadku postać późną. Z każdego przypadku pobierano 3 wycinki: z kory z istotą białą, pnia mózgu i mózdzku. Połowa materiału została zatopiona w parafinie, lustrzane skrawki krajano na mikrotomie mroźniowym. Preparaty barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, metodą Heidenhaina, Kanzler-Arendta, Bielschowsky'ego i sudanem III. Charakter spichrzanego materiału określano w oparciu o następujące testy histochemiczne: barwienie Sudanem czarnym B z kontrolną ekstrakcją alkoholem absolutnym w temperaturze pokojowej i w 60°C, acetonem, eterem, chloroformem-metanolem 1:1 i pirydyną; reakcja PAS z testami kontrolnymi, barwienie błękitem trwałym luxolu wg Klüvera, reakcja PfAS, reakcja z fuksyną karbolową wg Ziehl-Neelsena, barwienie na obecność ciał metachromatycznych wg Hirscha-Pfeiffera, wg Widrum-Kramera i wg metody Feyrtera, barwienie błękitem alcjanowym, reakcja Millona i barwienie czernią amidową 10 B. Ponadto nie barwione skrawki mrożone oglądano w mikroskopie świetlnym i w mikroskopie fluorescencyjnym.

WYNIKI

Obraz morfologiczny

Postać dziecięca. Trzy przypadki tej grupy ze zgonem w wieku 15, 18 i 19 miesięcy charakteryzuje najbardziej zaawansowany proces choro-

bowy. Neurony wszystkich struktur są balonowato rozdęte (ryc. 1), ich jądra przemieszczone na obwód i w różnym stopniu zmienione; najbardziej uszkodzone elementy w ogóle nie mają jąder. Komórki nerwowe są albo całkowicie pozbawione tigroidu, albo ziarnistości Nissla widoczne są tylko przyjądrowo. Cytoplazma neuronów na parafinowych preparatach ma wygląd siatkowaty lub piankowaty, często spotyka się w niej puste jamki po wyplukanym materiale. W korze spotyka się neurony o zachowanym kształcie piramidowym i centralnie ułożonym jądrze, ale z bardzo znacznie rozdętymi wypustkami osiowymi (ryc. 2). Wypustki komórek nerwowych spichrzają zarówno w korze, jak i w pozostałych strukturach szarych; w mózdku szczególnie obficie spichrzają dendryty komórek Purkinjego (ryc. 3, 4), zmiany w aksonach występują rzadko. W warstwie ziarnistej rozdęte są także komórki typu Golgi II (ryc. 3). Proces patologiczny nasila się w głębszych warstwach kory. Ubytki komórkowe są znaczne, ale struktura warstwowa jest na ogół zachowana. Odczyny glejowe w strukturach szarych manifestują się przerostem i rozplemieniem astrogleju i mikrogleju z obecnością komórek żernych, pobudzonych i tucznych astrocytów. Spotyka się także neuronofagie w otoczeniu rozpadłych komórek balonowatych. W mózdku przerzedzenie warstwy ziarnistej i przerost gleju Bergmanna występują we wszystkich przypadkach. W istocie białej uszkodzenie mielin z towarzyszącą glejozą włóknistą i brakiem sudanofilnych produktów rozpadu jest zjawiskiem stałym. Towarzyszy mu zstępujące zwyrodnienie dróg piramidowych, widoczne w strukturach pnia. W przypadku z najkrótszym 9-miesięcznym przeżyciem, nasilenie procesu jest wyraźnie słabsze: komórki są mniej rozdęte, ich jądra mniej uszkodzone, a ubytki komórkowe nie tak liczne.

Postać późnodziecięca (zgon pomiędzy 5 i 6 rokiem życia). W grupie tej zmiany neuronalne mają charakter rozlany i występują we wszystkich badanych strukturach. Nasilenie procesu jest jednak mniejsze w porównaniu z poprzednią grupą (ryc. 5, 6, 9, 10). Spotyka się neurony zupełnie lub prawie zupełnie niezmienione i uszkodzone w różnym stopniu, na ogół z przewagą zmian o umiarkowanym natężeniu. Natomiast ubytki komórkowe są bardzo rozległe, zwłaszcza w dolnych warstwach kory, gdzie prowadzą niekiedy do powstania warstwowego stanu gąbczastego. Komórki Purkinjego w mózdku są w większości mniej zmienione, czasem tylko zaokrąglone, ale ich dendryty poza rozdęciem wykazują często zmiany zwyrodnieniowe z tworzeniem srebrochłonnych kul i gwiazdzystych tworów, widocznych w warstwie drobinowej; częściej obserwowano w tej postaci i. a. rozdęcie wypustek osiowych komórek Purkinjego. Zanik warstwy ziarnistej (ryc. 7, 8) stwierdzono w trzech przypadkach, w jednym przypadku — przerzedzenie warstwy ziarnistej i duże ubytki komórek Purkinjego.

Odczyny glejowe w strukturach szarych mają taki sam charakter, jak w poprzedniej postaci. W trzech przypadkach osłonki mielinowe są nieuszkodzone, ale występuje zanik istoty białej i glejoza włóknista. W jednym przypadku spłowienie mieliny można odnieść do współistniejącego pierwotnego procesu zapalnego (przypadek opublikowany przez E. Osetowską i T. Tylicką, 1964).

Postać młodzieńcza. We wszystkich trzech przypadkach (ze zgonem w 9, 12 i 14 roku życia) spichrzanie w neuronach jest znacznie mniej nasilone w porównaniu z grupą poprzednią. Proces ma również charakter rozlany, z tym jednak, że ilość nieuszkodzonych komórek nerwowych jest znacznie większa. Postaci balonowate występują rzadziej; duże różnice w natężeniu zmian stwierdza się nie tylko w obrębie tej samej struktury, ale nawet w obrębie tego samego ugrupowania jądrowego (ryc. 11, 12). Zarówno w korze, jak i w pniu spotyka się obok bardzo zmienionych komórek dosyć liczne prawidłowo wyglądające neurony. W dwóch przypadkach stwierdzono zanik kory i istoty białej. Ubytki neuronów w korze są w nich bardzo rozległe; obok rozsianych zmian występują ogniskowe i warstwowe zgębczenia tkanki. W mózdku stwierdzono znaczne ubytki komórek Purkinjego, z towarzyszącym przerostem gleju Bergmanna. W jednym przypadku stwierdzono zanik warstwy ziarnistej, w dwóch pozostałych jej przerzedzenie. Dendryty i wypustki osiowe komórek Purkinjego wykazują zmiany analogiczne jak opisane w poprzedniej grupie. W jednym z przypadków (opublikowany przez E. Osetowską i E. Jankowską — 1967) obok współistniejącej naczyniakowatości opon będącej przyczyną rozległego krwotoku podpajęczynówkowego i związanego z nim bezpośrednio uszkodzenia tkanki, na specjalną uwagę zasługuje obecność wtętwów śródplazmatycznych w komórkach jądra zębatego i w istocie czarnej (ryc. 13, 14, 15). W jądrze zębatym mają one charakter okrągłych homogennych tworów, barwiących się blado niebiesko fioletem krezyłu (ryc. 13). Natomiast w komórkach istoty czarnej występują one w postaci intensywnie zasadochłonnych konglomeratów wypełniających całe ciało neuronu (ryc. 15).

Postać późna. Przypadek dotyczy 36-letniej kobiety, u której zejście śmiertelne nastąpiło po 24-letnim okresie trwania choroby (przypadek opublikowany przez Seitelbergera i wsp. 1958). Większość neuronów zachowuje kształt prawidłowy, spotyka się jednak we wszystkich warstwach kory pojedyncze, mniej lub bardziej zmienione komórki nerwowe. Neurony wyraźnie rozdęte występują bardzo nielicznie. W mózdku zarówno perikaria, jak i wypustki komórek Purkinjego są w większości prawidłowe i tylko sporadycznie spotyka się rozdęte dendryty. Ubytki komórek Purkinjego są dosyć znaczne, warstwa ziarnista przerzedzona.

W pniu balonowate neurony występują również rzadko i tylko w niektórych ugrupowaniach jądrowych.

BADANIE HISTOCHEMICZNE

Wyniki testów histochemicznych pozwalają na wyodrębnienie dwóch grup, różniących się w sposób istotny charakterem spichrzanego materiału. Pierwsza obejmuje przypadki dziecięce, druga pozostałe postaci i. a. W obu grupach złogi spichrzane w neuronach nie są jednorodne, a stanowią mieszaninę lipidów o różnych właściwościach histochemicznych.

Grupa dziecięca — nieprawidłowe złogi występują w neuronach i w komórkach żernych. W spichrzających neuronach wyróżnić można złogi drobnoziarniste, najobfitsze wypełniające równomiernie ciało komórki, niewielką ilość substancji homogennej oraz złogi gruboziarniste, widoczne tylko po ekstrakcji i dające się wybarwić również na preparatach parafinowych. Dominująca frakcja drobnoziarnista występuje w największej ilości w neuronach kory. Barwi się ona matowo-pomarańczowo sudanem III i szaro-czarno Sudanem czarnym B. Jest łatwo rozpuszczalna i znika ze skrawka już po jednogodzinnej ekstrakcji chloroformem — metanolem, alkoholem absolutnym lub pirydyną. Złogi te wykazują intensywnie dodatnią reakcję PAS (ryc. 17) i z błękitem alcjanowym oraz barwią się metachromatycznie czerwono tioniną wg metody Feyrtera, błękitem toluidyny i kwaśnym fioletem krezyłu (ryc. 18). Testy białkowe (reakcja Millona i z czernią amidową 10 B) są negatywne.

Badanie histochemiczne nie pozwala na określenie własności substancji homogennej, ponieważ nie można jej oddzielić od dominującego w komórce drobnoziarnistego glikolipidu. Po ekstrakcji łatwo rozpuszczalnego kompleksu pozostają w cytoplazmie spichrzających neuronów gruboziarniste złogi, widoczne również na preparatach parafinowych. Złogi te barwią się dodatnio Sudanem czarnym B i błękitem trwałym luxolu, są PAS-negatywne, ortochromatyczne i nie zawierają białka. Frakcja ta występuje obficie w neuronach pnia i mózdzku z tym, że w różnej ilości nie tylko w obrębie poszczególnych ugrupowań komórkowych, ale także w poszczególnych neuronach tej samej struktury. Z reguły jest jej więcej w cytoplazmie mniej uszkodzonych komórek. Zarówno drobno- jak i gruboziarniste złogi są bezbarwne i nie wykazują fluorescencji w świetle ultrafioletowym.

Odmienny charakter histochemiczny mają ziarniste złogi spichrzane w komórkach Golgiego II w mózdzku i makrofagach. Barwią się one intensywnie Sudanem czarnym B i błękitem trwałym luxolu (ryc. 3) za-

równy na skrawkach mrozkowych, jak i parafinowych; są PAS-dodatnie i związane z białkiem.

Grupa późnodziecięca, młodzieńcza i późna — w tej grupie charakterystyczną cechą spichrzanego materiału jest jego znaczna sudanofilia i wybitna odporność na działanie rozpuszczalników tłuszczowych. Ziarniste złogi barwią się dodatnio Sudanem czarnym B i nie dają się wyekstrahować z preparatów w temperaturze pokojowej, ani w 60°C, widoczne też są prawie w niezmienionej postaci na skrawkach parafinowych (ryc. 5, 8). Reakcja PAS jest dodatnia zarówno na mrozkowych jak i parafinowych preparatach (ryc. 6), ale natężenie jej jest znacznie mniejsze niż w postaci dziecięcej. Wyniki badań na metachromazję są różne: większość spichrzających neuronów barwi się fioletowo (tionina, krezył), lub niebiesko (błękit toluidyny). Spotyka się również ortochromatyczny i metachromatyczny materiał w obrębie tej samej komórki, rzadko przeważają w neuronach ziarnistości metachromatyczne. Wyraźnie dodatni wynik reakcji Millona i odczynu z czernią amidową 10 B (ryc. 19) świadczy o obecności białka w spichrzanym kompleksie. Reakcja z błękitem alcjanowym jest w większości przypadków negatywna, w niektórych słabo dodatnia. Część spichrzanego w neuronach materiału wykazuje dodatni wynik reakcji PfAS i barwi się fuksyną karbolową (wg Ziehl-Neelsena), ma żółty lub żółto-brązowy kolor na preparatach niebarwionych i charakteryzuje się żółto-czerwonawą fluorescencją w świetle ultrafioletowym.

Poza trudno rozpuszczalnymi złoгами, w najbardziej rozdętych neuronach występują łatwo rozpuszczalne glikolipidy niezwiązane z białkiem. Ich obecności nie można wykluczyć w pozostałych komórkach nerwowych, ale różnicowanie ich ze względu na obfitość i histochemiczny charakter dominującego kompleksu jest niemożliwe.

Komórki Golgiego II w mózdzku i makrofagi, podobnie jak w poprzedniej grupie, zawierają ziarniste złogi, wybarwiające się intensywnie Sudanem czarnym B i błękitem trwałym luxolu, PAS-dodatnie i związane z białkiem.

Pomiędzy poszczególnymi przypadkami występują duże różnice ilościowe w stosunku do szeregu testów, jednak znaczna sudanofilia, wybitna odporność na działanie rozpuszczalników tłuszczowych i dodatni wynik reakcji na białko należą w tej grupie do stałego obrazu.

Badanie histochemiczne wtętów cytoplazmatycznych w jądrze zębatym wykazało, że ciała te są ortochromatyczne, mają charakter białkowy (dodatni wynik odczynu z czernią amidową i reakcji Millona), barwią się z różnym natężeniem sudanem czarnym B i są negatywne lub słabo PAS-dodatnie.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Morfologicznym wykładnikiem procesu chorobowego we wszystkich postaciach i. a. jest amaurotyczne uszkodzenie komórki nerwowej. Skrajny stopień tych zmian z obecnością maksymalnie rozdętych form balonowatych we wszystkich strukturach szarych występuje w chorobie Tay-Sachsa. W tej postaci i. a. właściwie wszystkie neurony są rozdęte. W pozostałych postaciach obraz morfologiczny zależy od czasu trwania choroby — im późniejszy zgon i im dłuższy przebieg kliniczny — tym nasilenie procesu mniejsze i tym większa liczba neuronów prawidłowych. W przypadkach późnodziecięcych zmiany morfologiczne są najbardziej zbliżone do występujących w chorobie Tay-Sachsa i trudne do odróżnienia na rutynowo barwionych preparatach. W postaci młodzieńczej komórki balonowate w korze spotyka się sporadycznie, chociaż większość neuronów jest w różnym stopniu zmieniona. W postaciach późnych rozdęte komórki nerwowe w korze występują rzadko, nasilenie procesu i formy balonowate spotyka się z reguły w rogu Amona, w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, z predylekcją do niektórych ugrupowań jądrowych. Charakterystyczne dla postaci o dłuższym przebiegu klinicznym jest występowanie prawidłowych i rozdętych neuronów w obrębie jednej struktury (ryc. 11). Dla postaci dziecięcej charakterystyczne jest występowanie w zaawansowanym okresie choroby prawidłowo wyglądających neuronów z rozdętymi, spichrzającymi wypustkami osiowymi (ryc. 2). Obrazów takich nie spotyka się w pozostałych postaciach i. a., chociaż spichrzanie w wypustkach neuronów kory występuje również w postaci późnodziecięcej i młodzieńczej (ryc. 5).

Dendryty komórek Purkinjego spichrzają bardzo obficie w postaci dziecięcej; zmiany w wypustkach przewyższają często natężenie zmian w samych komórkach. W przypadkach późnodziecięcych proces ten jest znacznie mniej nasilony. W postaci Hallervordena-Kufsa zmiany zarówno w perikariach, jak i w dendrytach komórek Purkinjego są nieznaczne. Uszkodzenie warstwy ziarnistej mózdzku występuje we wszystkich postaciach i. a. W chorobie Tay-Sachsa zwykle ma ono charakter przerzedzenia komórek (ryc. 3), w przypadkach późnodziecięcych i młodzieńczych stosunkowo często spotyka się całkowity zanik tej warstwy (ryc. 7).

Ubytki komórkowe w korze, pomimo mniejszego natężenia spichrzania, są znacznie bardziej rozległe w postaci późnodziecięcej i młodzieńczej niż w chorobie Tay-Sachsa. Powodują one często rozległe zgąbczenia tkanki, szczególnie w głębszych warstwach kory, w których zmiany są zawsze bardziej nasilone. Rozlany uogólniony zanik kory i istoty białej charakterystyczny jest dla postaci z dłuższym przebiegiem klinicznym, w prze-

ciwieństwie do choroby Tay-Sachsa, w której w większości przypadków występuje megalencefalia.

Uszkodzenie istoty białej o różnym natężeniu należy do stałego obrazu w postaciach dziecięcych, co jest zresztą wyrazem współistniejącego zaburzenia metabolizmu osłonki mielinowej. W późniejszych postaciach i. a. mielina często jest nieuszkodzona, a rozleglejsze zmiany w większości przypadków są wynikiem działania dodatkowych czynników.

Różne postaci i. a. charakteryzuje odmienny stosunek spichrzanego materiału do barwików tłuszczowych i hematoksyliny żelazistej. Z reguły im późniejsza postać choroby tym intensywniej barwi się sudanem III lub IV i tym słabiej wiąże hematoksylinę. Narastanie sudanofilii w przypadkach z długoletnim przeżyciem przy stosunkowo słabo wyrażonych zmianach komórkowych, zbliża je w obrazie morfologicznym do zwyrodnienia barwikowego. Badania histochemiczne wykazują, że we wszystkich postaciach i. a. spichrzana jest mieszanina lipidów. W spichrzanym kompleksie można wyróżnić dominującą frakcję, a ponadto występujące w niewielkiej ilości inne związki lipidowe. W dziecięcej postaci i. a. przeważa w spichrzających neuronach drobnoziarnisty, metachromatyczny, silnie kwaśny i łatwo rozpuszczalny glikolipid. Po wyekstrahowaniu tego związku pozostają w balonowatych neuronach, trudno rozpuszczalne gruboziarniste złogi PAS-dodatnie, albo wybarwiające się błękitem trwałym luxolu (glikolipidy? fosfolipidy?). Występują one obficie w cytoplazmie mniej uszkodzonych neuronów.

Wyniki testów histochemicznych w przypadkach z dłuższym przeżyciem są w zasadzie bardzo podobne, niezależnie od postaci i. a. Różnice między postacią późnodziecięcą, młodzieńczą i późną wyrażają się ilością złogów spichrzanych w neuronach, a nie odmiennym zachowaniem się ziarnistości lipidowych nagromadzonych w ich cytoplazmie. W tych postaciach i. a. główną frakcją stanowi trudno rozpuszczalny, ortochromatyczny PAS-dodatni i związany z białkiem lipid. Jako cechy dodatkowe tego kompleksu wyliczyć można występujące nie zawsze i nie we wszystkich spichrzających neuronach: własne zabarwienie złogów, pierwotną fluorescencję, obecność nienasyconych wiązań w kompleksie (P_fAS-dodatnia reakcja). Poza tą frakcją występuje w niewielkiej ilości łatwo rozpuszczalny glikolipid; którego obecność łatwiej jest stwierdzić w bardziej rozdętych neuronach.

W świetle przedstawionych wyników nie budzi wątpliwości odmienny charakter złogów neuronalnych w dziecięcej postaci i pozostałych formach i. a. Ta różnica uderza przede wszystkim przy oglądaniu preparatów parafinowych z kory, barwionych Sudanem czarnym B. W postaci dziecięcej widoczne są ogromne komórki z minimalną ilością złogów lipidowych, w postaciach późnodziecięcych, czy młodzieńczych neurony cho-

ciężniej rozdęte wypchane są ziarnistościami, barwiącymi się dodatnio Sudanem czarnym B. Materiał spichrzany w postaci dziecięcej jest intensywniej PAS-dodatni na skrawkach mrozkowych. Wynik tej reakcji w przypadkach i. a. z dłuższym przeżyciem jest słabszy, ale utrzymuje się także na preparatach parafinowych (ryc. 8), podczas gdy łatwo rozpuszczalne złogi w postaci dziecięcej zostają wypłukane w trakcie przeprowadzania materiału.

Na podstawie wyników badań histochemicznych można przyjąć, że substancja spichrzana w neuronach w postaci dziecięcej odpowiada gangliozydom. Gangliozydy stanowią dużą grupę łatwo rozpuszczalnych kwaśnych glikolipidów, których wspólną cechą jest obecność kwasu neuroaminowego w łańcuchu oligosacharydowym. Różnią się one między sobą ilością cząsteczek kwasu neuroaminowego, ilością i rodzajem cukrów, ilością i rodzajem kwasów tłuszczowych. O obecności glikolipidów w spichrzanym kompleksie świadczy dodatni wynik reakcji z Sudanem czarnym B i intensywnie dodatnia reakcja PAS. Kwas neuroaminowy decyduje o kwaśnym charakterze tego związku i odpowiedzialny jest za metachromazję i dodatni wynik reakcji z błękitem alcjanowym.

Diezel (1957) zastosował do badań histochemicznych test Biala, którego dodatni wynik miał wskazywać na obecność kwasu neuroaminowego i tym samym świadczyć o obecności gangliozydów. Jednakże brak jednoznacznych wyników tego testu i krytyczna ocena jego wiarygodności sugeruje, że nie należy przypisywać mu zbyt wielkiego znaczenia przy ocenie charakteru spichrzanego materiału. Gangliozyd, który gromadzi się w postaci dziecięcej i. a. występuje przypuszczalnie w postaci kompleksu, a nie wolnego związku. Badania chemiczne wyizolowanych cytoplazmatycznych ciał błonistych wykazały w nich, poza gangliozydami, między innymi cholesterol, fosfatydy, a także niewielkie ilości białka (Samuels i wsp. 1963). Wolman (1967) stwierdził histochemicznie złogi cholesterolu tylko w przypadkach dziecięcych i traktuje ich obecność jako element wyróżniający chorobę Tay-Sachsa od pozostałych postaci i. a. Materiał spichrzany w przypadkach i. a. z dłuższym przeżyciem wykazuje duże podobieństwo do lipopigmentu (zabarwienie własne, autofluorescencja, odporność na działanie rozpuszczalników tłuszczowych).

Pierwotna koncepcja histochemików sugerowała istnienie tego samego zaburzenia metabolicznego i pierwotne spichrzenie gangliozydu we wszystkich postaciach i. a. (Diezel 1957, Seitelberger i wsp. 1957, 1958). Odmienne własności złogów spichrzanych w postaciach niedziecięcych przypisywano wtórnym zmianom, jakim ulega produkt zaburzonego metabolizmu w cytoplazmie neuronu, przede wszystkim wiązaniu z białkiem. Traktowano to jako proces analogiczny do przemian jakim ulegają sfagocytowane materiały w komórkach żernych. Do przyjęcia takiej koncepcji

przyczyniła się, zdaniem Svennerholma i Sourandera (1966) błędna interpretacja reakcji PAS. PAS-dodatni odczyn spichrzanych złogów został przypisany glikolipidom, gangliozydów, cerebrozydów, łatwo rozpuszczalnym w rozpuszczalnikach organicznych. Tak samo intensywna reakcja PAS po ekstrakcji nie wyklucza obecności glikolipidów, które mogą być wtórnie wiązane z białkiem. Przyczyną PAS-dodatniej reakcji mogą być również produkty utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych. Zaburzenie metabolizmu np. glicerofosfatydów, bogatych w nienasycone kwasy tłuszczowe może prowadzić w następstwie ich utleniania, polimeryzacji i wiązania z elementami tkankowymi do przekształcenia w PAS-dodatnie lipopigmenty. Brak metachromazji i negatywny wynik reakcji z błękitem alcjanowym w i.a. można tłumaczyć związaniem silnie kwaśnych grup kwasu neuroaminowego z białkami, albo — na co wskazują wyniki biochemiczne, brakiem gangliozydów.

Badania ostatnich lat wykazały, że dziecięca postać i.a. nie jest jedynym zaburzeniem metabolizmu gangliozydów. Poza chorobą Tay-Sachsa ze spichrzaniem G_{M2} -gangliozydu, została wyodrębniona G_{M1} -gangliozydoza (Landing i wsp. 1964, O'Brien i wsp. 1965, Suzuki i wsp. 1968, 1970, Roels i wsp. 1970) znana z wcześniejszych doniesień jako choroba Tay-Sachsa lub późnodziecięca i.a. ze spichrzaniem w narządach wewnętrznych, albo jako uogólniona gangliozydoza. Hagberg i wsp. (1965) opisali pojedynczy przypadek wrodzonej postaci i.a. ze spichrzaniem G_{D3} -gangliozydu. Należy się też spodziewać, że dalsze weryfikacje biochemiczne dostarczą wkrótce materiału do wyodrębnienia nowych zespołów chorobowych. Spichrzanie gangliozydu G_{M2} , poza postacią dziecięcą, zostało stwierdzone biochemicznie w pojedynczych przypadkach późnodziecięcej i.a. (Bernheimer i Seitelberger 1968, Volk i wsp. 1969) oraz w przypadku młodzieńczym (Suzuki i wsp. 1970). Obraz kliniczno-morfologiczny odbiega w tych obserwacjach od choroby Tay-Sachsa i aktualnie istnieje problem czy przypadki te stanowią różny fenotypowo obraz tego samego zaburzenia genetycznego czy też są odrębnym zespołem chorobowym.

W grupie bez spichrzania gangliozydów najczęściej opisywana jest postać młodzieńcza, obserwacje późnodziecięce i dorosłe nie są liczne. Van Bogaert (1953) uważa, że część przypadków późnodziecięcych jest w rzeczywistości chorobą Tay-Sachsa o dłuższym przebiegu klinicznym, a pozostałe reprezentują wczesną postać choroby Battena. Tego samego zdania są Donahue i wsp. (1967), którzy grupę i.a. bez spichrzania gangliozydów identyfikują z chorobą Battena i zaliczają do niej poza przypadkami młodzieńczymi, większość przypadków późnodziecięcych i późnych. Pomimo morfologiczno-histochemicznego podobieństwa tej grupy trudno w tej chwili przesądzić czy jest to jednolity zespół chorobowy

czy też takie same lub podobne zmiany są wykładnikiem różnego rodzaju zaburzeń. Rapin i Scheinberg (1968) wyróżnili wśród młodzieńczych przypadków i.a. trzy grupy różniące się przebiegiem klinicznym. Kidd (1967) z kolei opisał przypadek nietypowej młodzieńczej lipidozy charakteryzujący się obecnością cytozomów odrębnych od występujących w chorobie Battena i pozostałych postaciach i.a. Obserwacja przypadku z podobnym zespołem klinicznym (charakterystyczny brak zaburzeń wzroku i zmian na dnie oczu oraz dystonia) i obrazem ultrastrukturalnym skłoniła Elfenbeina (1968) do potraktowania tych przypadków jako odrębny zespół, który nazwał młodzieńczą idiocją dystoniczną. Seitelberger w 1961 r. wyodrębnił odmianę miokloniczną i.a. wyróżniającą się dodatkową obecnością wtrętów śródplazmatycznych przypominających ciała Lafory, występujących przede wszystkim w istocie czarnej, jądrze zębatym, wzgórzu i neuronach *locus coeruleus*. Wtręty te autor nazwał ciałami mioklonicznymi typu białkowego wyróżniając je od mukopolysacharydowych ciał Lafory. W oparciu o analizę 8 przypadków reprezentujących wariant miokloniczny Seitelberger i wsp. (1967) sugerują, że w zespole tym występuje zarówno zaburzenie metabolizmu lipidów, którego wyrazem jest uogólniony proces spichrzania, jak i białek z powstawaniem charakterystycznych tworów w szczególnie podatnych ugrupowaniach komórkowych. W piśmiennictwie opisano też przypadki i.a. ze złogami barwikowymi występującymi w gleju i śródkankowo. Powinowactwo tych złogów do gałki bladej i istoty czarnej było analogiczne jak w chorobie Hallervordena — Spatza (Seitelberger 1961). Przytoczone dane dowodzą, że podobieństwo morfologiczno-histochemiczne nie upoważnia do wyciągania wniosków odnośnie charakteru procesu w przypadkach, w których nie tylko patogenezą, ale i sam typ zaburzeń jest aktualnie zupełnie nieznaną. Wydaje się, że dopiero wielokierunkowe i prowadzone na dużym materiale badania mogą rzucić pewne światło zarówno na całokształt zagadnienia jak i na poszczególne wyniki niektórych badań, których interpretacja przy obecnym stanie wiedzy jest w ogóle niemożliwa.

WNIOSKI

W oparciu o przeprowadzone badania i dane z literatury można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Choroba Tay-Sachsa wyróżnia się morfologicznie i histochemicznie od pozostałych postaci i.a. Różnice te nie dadzą się wytłumaczyć jedynie mniejszą dynamiką procesu chorobowego w przypadkach o dłuższym przebiegu klinicznym.

2. Nie ma podstaw morfologicznych i histochemicznych do podziału postaci niedzięcych na grupy wyodrębniane w oparciu o kryteria kliniczne.

3. Złogi spichrzane w postaci dziecięcej mają charakter kwaśnych i łatwo rozpuszczalnych glikolipidów i histochemicznie odpowiadają gangliozydom.

4. Złogi spichrzane w pozostałych postaciach i.a. są trudno rozpuszczalnym kompleksem lipidowo-białkowym i w większości przypadków wykazują cechy lipopigmentu. Wydaje się, że różnice pomiędzy poszczególnymi obserwacjami w zakresie szeregu testów mogą być spowodowane nie tylko różnym stopniem zaawansowania przemian, ale także odrębnym prekursorem lipopigmentu.

5. W przypadku gangliozydozy o małym natężeniu procesu chorobowego produkty zaburzonej przemiany mogą ulegać wtórnym zmianom w cytoplazmie neuronu, co prowadzi do odrębnych właściwości histochemicznych spichrzanego materiału.

6. Pomimo dużych ograniczeń metodyka histochemiczna może być bardzo przydatnym badaniem, uzupełniającym ocenę morfologiczną i uściślającym rozpoznanie.

И. В. Зельман

ГИСТОХИМИЯ В ИДИОТИА АМАУРОТИКА

Резюме

Гистохимически исследовали 12 случаев морфологически подтвержденных как разные виды *idiotia amaurotica*. Материал составлял 4 детских случая, 4 позднететских, 3 юношеских и один взрослый случай. Исследования были проведены на замороженных и парафиновых срезах коры, мозгового ствола и мозжечка согласно обычно применяемому методу в невролипидозах. Накапливаемые отложения во всех видах не однородны и составляют смесь липидов с количественно преобладающей одной фракцией. На основании результатов гистохимических тестов можно выделить в группе i.a. две группы: детскую со скоплением легко растворимого, кислого и метакроматического гликолипида, а также группу, включающую остальные виды i.a. В случаях второй группы зернистые липидные отложения трудно растворимы и сохранены в почти не измененном виде на парафиновых препаратах, неметакроматичны и по крайней мере частично связаны с белком. Ряд свойств, как желтовато-коричневая окраска отложений, автофлуоресценция, наличие ненасыщенных связей указывают, что они принадлежат к группе липопигментов. В одном из юношеских случаев добавочно было обнаружено наличие цитоплазматических включений, напоминающих тельца Лафори, но белкового типа в зубчатом ядре, а также обильные отложения базофильных конгломератов в черном веществе. Гистохимическое исследование позволяет отличить болезнь Таи-Захса от остальных

видов i.a. В районе этих последних разницы в результатах отдельных тестов можно объяснять различной степенью окисления и полимеризации предшественников липопигмента. Самые большие диагностические трудности будут доставлять детские формы с продленным клиническим течением. Меньшие повреждения нейронов в этих случаях могут вызывать вторичные изменения накапливаемого вещества в районе нервных клеток и в связи с этим отличающиеся гистохимические свойства накопленных отложений.

I. B. Zelman

HISTOCHEMISTRY OF THE LIPIDOSES

Summary

Twelve cases of amaurotic idiocy were investigated. Frozen and paraffin sections of cerebral cortex, brain stem and cerebellum were examined using histochemical methods commonly applied in neurolipidoses. The material included four infantile, four late infantile, three juvenile cases and one case of a late form. The storage substance is not uniform but it consist of various lipid compounds with one fraction dominating quantitatively. One the basis of histochemical properties of the storage deposits only two groups of cases may be distinguish in the material under study. The first one is infantile amaurotic idiocy (Tay-Sachs disease) in which storage of easy-soluble, acid and metachromatic glycolipid takes place and the second group to which belong all the remaining forms of amaurotic idiocy. In this second group strongly sudanophilic, granular substances are bound with protein and are preserved almost unchanged an the paraffin sections. Some of their properties such as a yellowish colour, autofluorescence, insolubility, acid fastness, the presence of unsaturated bonds suggest that they probably belong to the group of lipopigments. In one case of juvenile amaurotic idiocy the spheroid inclusions of protein-type in nerve cells of the dentate nucleus were found. In addition abundant deposits of basophilic conglomerates were seen in neurons of the substantia nigra. Histochemical investigation makes possible the differential diagnosis between Tay-Sachs disease and the remaining forms of amaurotic idiocy. The differences in the results of particular tests in the second group may be explained by the different degree of oxidation and polymerization of the same lipopigment precursor or differences in chemical character of various precursors. The late infantile cases with ganglioside storage present the greatest diagnostic difficulties on the histochemical ground. The less severe damage of neurons may cause hier secondary changes in the stored substance and in connection with this, different histochemical properties in the deposits.

PIŚMIENICTWO

1. Bernheimer H., Seitelberger F.: Über das Verhalten der Ganglioside im Gehirn bei 2 Fällen von spätinfantiler amaurotischer Idiotie. Wien. Klin. Wschr., 1968, 80, 163—174.
2. Diezel P. B.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide. Springer, Berlin, Göttingen-Heidelberg 1957.

3. Donahue S., Zeman W., Watanabe I.: Electron microscopic observations in Batten's disease. W Inborn Disorders of Sphingolipid Metabolism. S. Aronson i B. Volk, Pergamon Press, New York 1967.
4. Elfenbein B.: Dystonic juvenile idiocy without amaurosis. J. Hopkins Med. Journal, 1968, 123, 205—221.
5. Escolá J.: Über die Processausbreitung der amaurotischen Idiotie im ZNS in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätform gegenüber der Pigmentatrophie. Arch. Psychiat., 1961, 202, 95—112.
6. Fredrickson D. S.: Classification and features of the lipidoses affecting the nervous system. Path. europ., 1968, 3, 121—142.
7. Hagberg S., Hultquist G., Ohman R., Svennerholm L.: Congenital amaurotic idiocy. Acta Paediat. (Uppsala) 1965, 54, 116—130.
8. Kidd M.: An electromicroscopical study of a case of atypical cerebral lipidosis. Acta Neuropath. (Berlin) 1967, 9, 70—78.
9. Klenk E., Langerbeins H.: Über die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn. Ztschr. physiol. Chem., 1941, 270, 185—193.
10. Klenk E.: Über die Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs. Chem. Ber., 1942, 75, 1632.
11. Landing B. H., Silverman F. N., Craig J. M., Jacoby M. D., Lahay M. E., Chadwick D. L.: Familial neurovisceral lipidosis. An analysis of 8 cases of a syndrome previously reported as Hurler variant, pseudo-Hurler disease and Tay-Sachs disease with visceral involvement. Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, 503—522.
12. O'Brien J. S., Stern M. B., Landing B. H., O'Brien J. K., Donell G. N.: Generalized gangliosidosis. Am. J. Dis. Child., 1965, 109, 338—346.
13. Osetowska E., Tylicka T.: Sur une Idiotie amaurotique infantile tardive à sémiologie anatomo-clinique complexe. J. Neurol. Sci., 1964, 1, 361—373.
14. Osetowska E., Jankowska K.: Un cas d'idiotie amaurotique juvénile avec une angiomatose méningo-cérébrale non-calcifiante, J. Neurol. Sci., 1967, 4, 131—140.
15. Rapin I., Scheinberg L. C.: Neuronal storage disorders starting in childhood. Trans. Amer. Neurol. Ass., 1968, 93, 145—157.
16. Roels H., Quatacker J., Kint A., van der Eecken H., Vrints L.: Generalized gangliosidosis — G_{M1} (Landing disease). Morphological study. Europ. Neurol., 1970, 3, 129—160.
17. Samuels S., Korey S. R., Gonatas J.: Studies in Tay-Sachs disease. V. Biochemistry. J. Neuropath. exp. Neurol., 1963, 22, 81—97.
18. Seitelberger F., Vogel G., Stepan H.: Spätinfantile amaurotische Idiotie. Arch. Psych. Z. Neurol., 1957, 196, 154—190.
19. Seitelberger F., Nagy K.: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. Dtsch. Z. Nervenhk., 1958, 177, 577—596.
20. Seitelberger F.: Sonderformen cerebraler Lipoidosen. Histologische und histochemische Befunde. Proc. IVth Intern. Congr. Neuropath. München 1961, Vol. 1, 3—13.
21. Seitelberger F., Jacob H., Schnabel R.: The myoclonic variant of cerebral lipidoses. Inborn Disorders of Sphingolipid Metabolism. S. Aronson i B. Volk. Pergamon Press. New York 1967.
22. Suzuki K., Suzuki K., Chen G.: Morphological, histochemical and biochemical study of systemic late infantile lipidosis (generalized gangliosidosis). J. Neuropath. exp. Neurol., 1968, 27, 15—38.

23. Suzuki K., Suzuki K., Rapin J., Suzuki Y., Ishii N.: Juvenile G_{M2} -gangliosidosis. Clinical variant of Tay-Sachs' disease or a new disease. *Neurology (Minneapolis)* 1970, 20, 190—204.
24. Svennerholm L., Sourander P.: Combined histological and histochemical investigations on brain autopsy material in lipidoses. *Proc. of the Vth Intern. Congress Neuropath. F. Lüthy i A. Bischoff. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966*, 342—349.
25. Svennerholm L.: Sphingolipidoses. *Symposium w Coimbra-Curia. Cyt. wg: E. Osetowska: Nowe klasyfikacje lipidoz mózgu. Neuropatologia Polska*, 1968, 6, 87—102.
26. Terry R., Korey S., Weiss M.: Electron microscopy of the cerebrum in Tay-Sachs disease. *Cerebral Sphingolipidoses. Academic Press, New York 1962*, 49—56.
27. Van Bogaert L., Boremans P.: Über eine adulte sich bis in präsenium hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psych.*, 1937, 159, 136—157.
28. Van Bogaert L.: Evolution de nos connaissances sur les neuropilidoses dites phosphatidiques. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. VI Ser.*, 1953, 18, 9—47.
29. Volk B., Adachi M., Schneck L., Seifer A., Kleinberg W.: G_5 -gangliosidose variant of systemic late infantile lipidosis. *Arch. Pathol.*, 1969, 67, 393—403.
30. Wolman M.: *Handbuch der Histochemie. Bd. V-Lipidy. Graumann i Neumann, Springer, Berlin, Göttingen-Heidelberg 1964.*
31. Wolman M.: Histochemistry of the lipidoses. *Proc. of the Vth Intern. Congress Neuropathol. Lüthy F. i Bischoff A. Excerpta Med. Foundation, Amsterdam 1966.*
32. Zeman W., Donahue S.: Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. *Acta Neuropathol. (Berlin) 1963*, 3, 114—119.

Adres autorki: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. Warszawa, Dworkowa 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Postać dziecięca. Balonowato zmienione neurony. W cytoplazmie widoczne puste przestrzenie po wypłukanych złożach. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 1. Infantile amaurotic idiocy (i.a.i.). Typically ballooned neurons. In the cytoplasm empty spaces after paraffin embedding. Cresyl violet. × 400.

Ryc. 2. Postać dziecięca. Neurony w korze. Obok postaci balonowatych widoczna komórka o kształcie piramidowym z rozdętą wypustką osiową. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

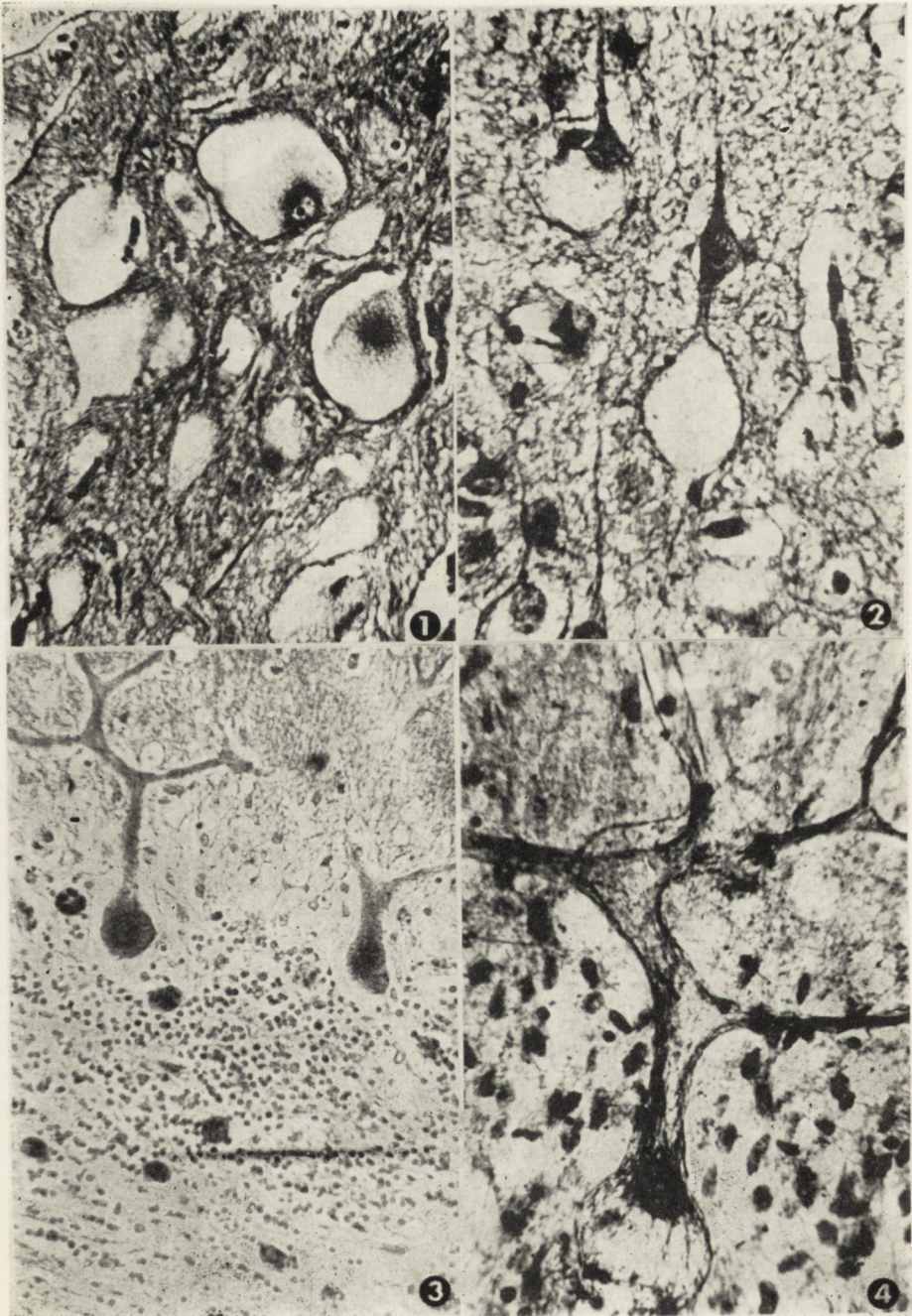
Fig. 2. Infantile amaurotic idiocy. Axonal storage of the lipid substances in cerebral cortex. Beside balloon-like neurons. Cresyl violet. × 400.

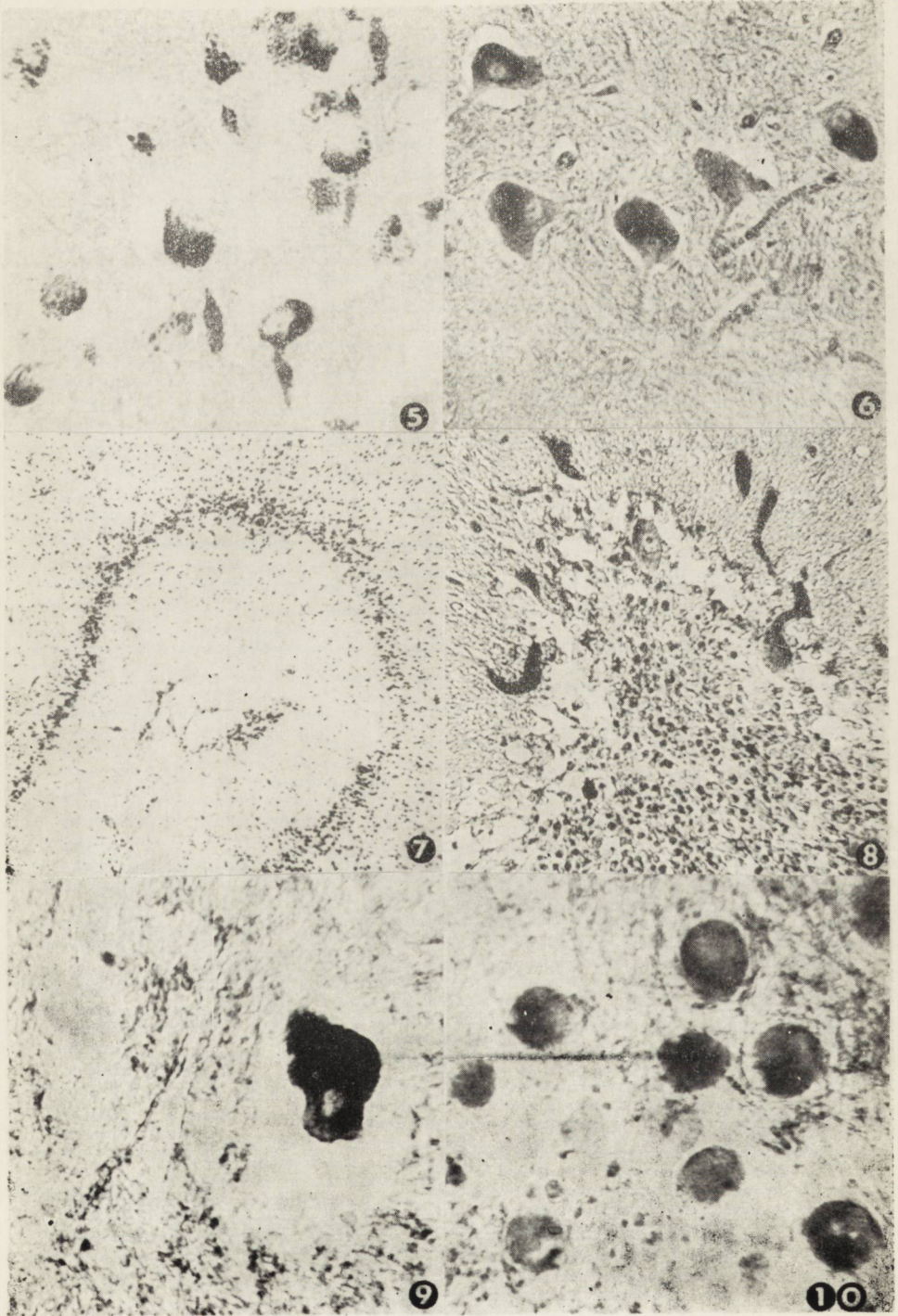
Ryc. 3. Postać dziecięca. Komórki Purkinjego stosunkowo mało uszkodzone, ale o wyraźnie rozdętych dendrytach. Warstwa ziarnista przerzedzona. Spichrzające komórki Golgiego II barwią się intensywnie błękitem trwałym luxolu. Met. Klüvera. Pow. 200 ×.

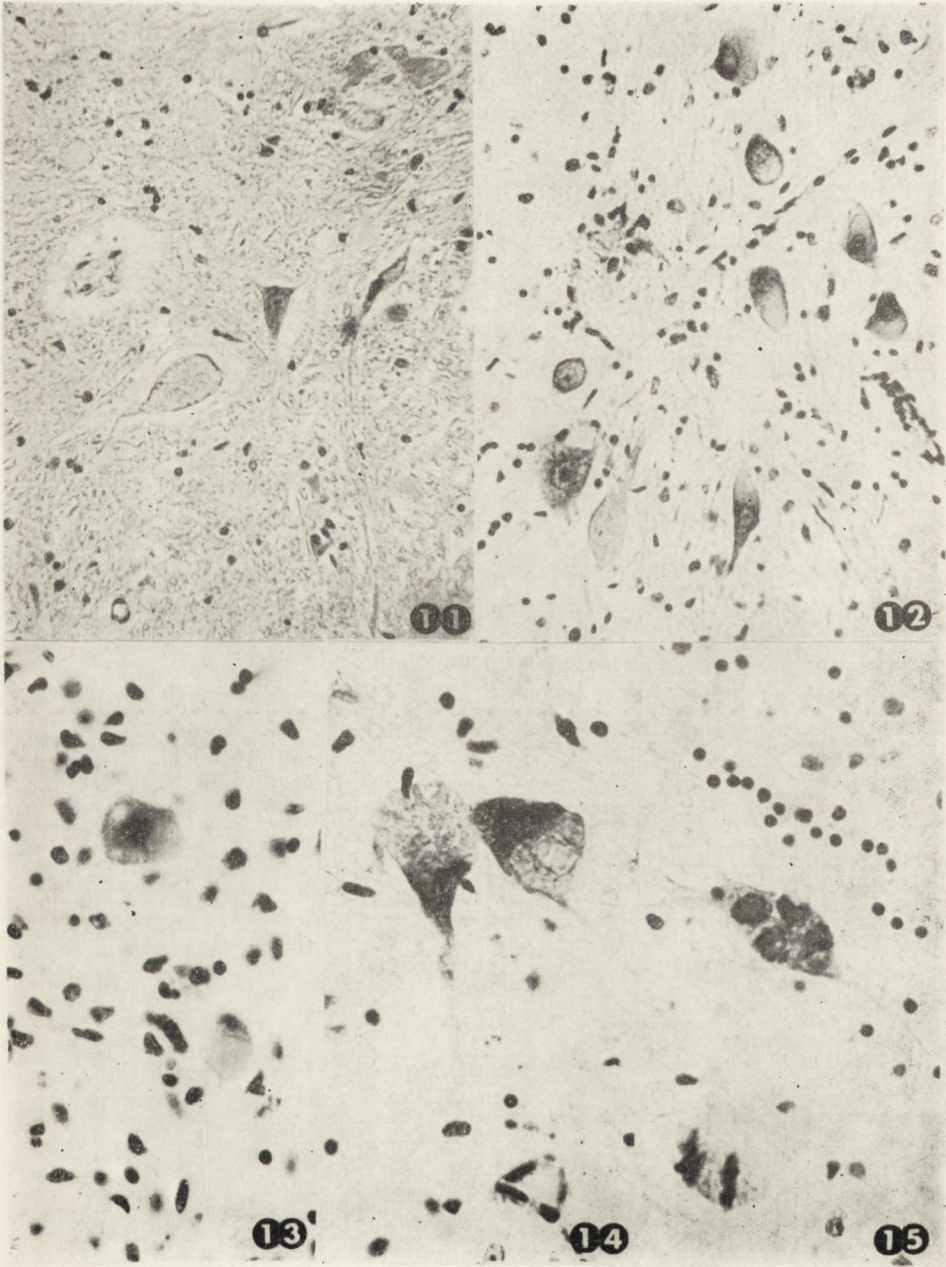
Fig. 3. Infantile amaurotic idiocy. Purkinje cells with distinctly dilated processes. Granular layer rarefied. Golgi II cells stain intensively with luxol fast blue. Staining after Klüver. × 200.

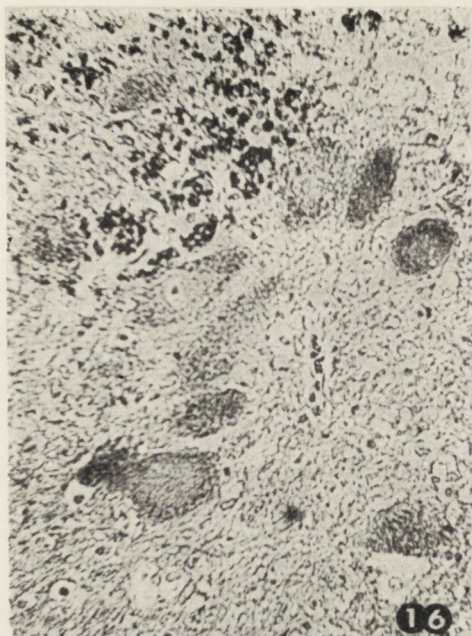
Ryc. 4. Postać dziecięca. Rozdęta komórka Purkinjego, jądro przemieszczone na obwód. Spichrzanie w dendrytach. Met. Bielschowsky'ego. Pow. 400 x.

Fig. 4. Infantile amaurotic idiocy. Distended Purkinje cells body. Swelling is present in the dendrites. Staining after Bielschowsky. × 400.

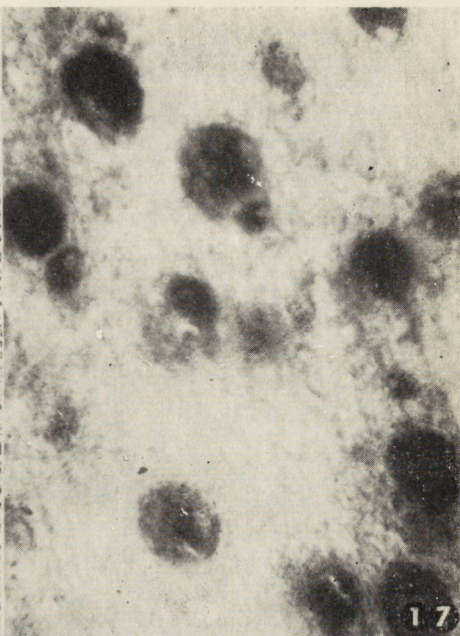




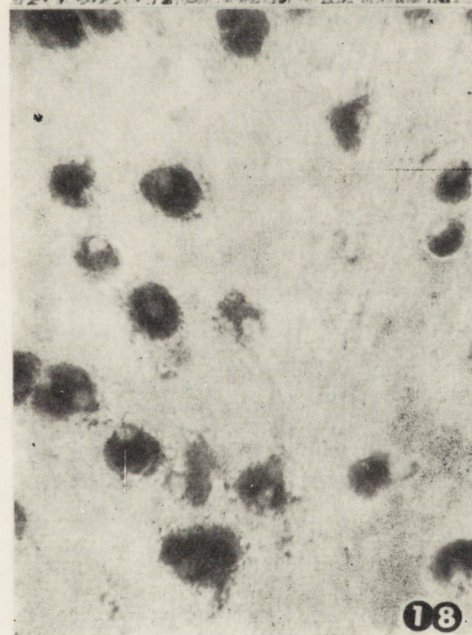




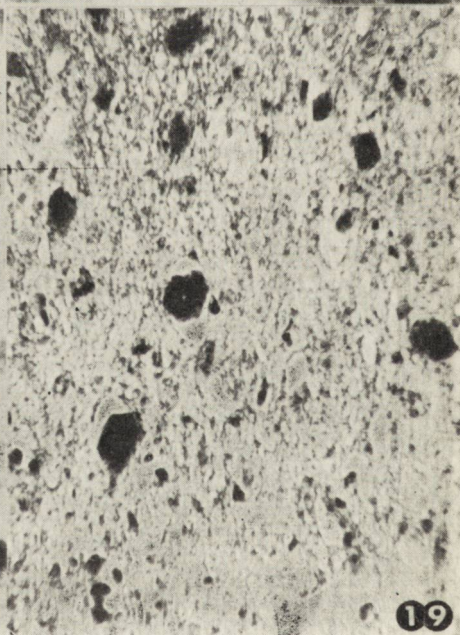
16



17



18



19

Ryc. 5. Postać późnodziecięca. W neuronach kory i odchodzących od nich wypustkach widoczne ziarniste złoże lipidowe. Barw. Sudanem czarnym B. Pow. 200 ×.

Fig. 5. Late infantile amaurotic idiocy. Cerebral cortex showing abundant lipid accumulation in neurons and their processes. Sudan black B staining. × 200.

Ryc. 6. Postać późnodziecięca. Spichrzające neurony w opuszce. W cytoplazmie widoczne złoże PAS-dodatniej substancji. Met. PAS. Pow. 200 ×.

Ryc. 6. Postać późnodziecięca. Spichrzające neurony w opuszce. W cytoplazmie substance. PAS-staining. × 200.

Ryc. 7. Postać późnodziecięca. Zanik warstwy ziarnistej mózdzku, ubytki komórek Purkinjego i przerost gleju Bergmanna. H-E. Pow. 60 ×.

Fig. 7. Late infantile idiocy. Total cortical atrophy of the cerebellum loss of Purkinje cells. Bergmann glial cells increased in number. Hematoxylin-eosin. × 60.

Ryc. 8. Postać późnodziecięca. Ten sam przypadek, co na ryc. 7. W dendrytach komórek Purkinjego widoczne są złoże barwiące się intensywnie sudanem czarnym B. Pow. 200 ×.

Fig. 8. Late infantile amaurotic idiocy. The same case as in Fig. 7. The processes of Purkinje cells loaded with granular material stain intensively with Sudan black B on section. × 200.

Ryc. 9. Postać późnodziecięca. Neuron ruchowy w opuszce. Cytoplazma komórki wypełniona złożami barwiącymi się intensywnie Sudanem czarnym B. Preparat mrozikowy. Pow. 400 ×.

Fig. 9. Motor neuron in brain stem slightly enlarged. Deposits in cytoplasm stain intensively with Sudan black B. Frozen section. × 400.

Ryc. 10. Postać dziecięca. Preparat mrozikowy. W cytoplazmie balonowatych neuronów złoże substancji barwiącej się dodatnio Sudanem czarnym B. Pow. 200 ×.

Fig. 10. Infantile amaurotic idiocy. Material stored in ballooned neurons stains positively with Sudan black B. Frozen section. × 200.

Ryc. 11. Postać młodzieńcza. Rozdęta komórka nerwowa w opuszce. Obok niej prawidłowy neuron. H-E. Pow. 200 ×.

Fig. 11. Juvenile amaurotic idiocy. Swollen neuron in brain stem, next to it unchanged nerve cell. Hematoxylin-eosin. × 200.

Ryc. 12. Postać młodzieńcza. Spichrzanie w neuronach jądra zębatego. Neuro-nofagia w otoczeniu rozpadającej się komórki nerwowej. Fiolet krezyłu. Pow. 200 ×.

Fig. 12. Juvenile amaurotic idiocy. Storage cells in dentate nucleus are visible. Storage-neuronophagia around disintegrating neuron. Cresyl violet. × 200.

Ryc. 13. Postać młodzieńcza. Wtręty śródplazmatyczne, przypominające ciała Lafory w neuronach jądra zębatego. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 13. Juvenile amaurotic idiocy. Protein type myoclonus bodies in dentate nucleus. Cresyl violet. × 400.

Ryc. 14. Ten sam przypadek, co na ryc. 13. Neurony istoty czarnej. Prawie cała cytoplazma komórek wypełniona jest złożami, tworzącymi konglomeraty. H-E. Pow. 400 ×.

Fig. 14. The same case as in Fig. 13. Neurons in substantia nigra. Nearly whole cytoplasm is filled with multiple cytoplasmic inclusions. Hematoxylin-eosin. × 400.

Ryc. 15. Ten sam przypadek, co na ryc. 13. Złoże w istocie czarnej w barwieniu met. Klüvera. Pow. 400 ×.

Fig. 15. The same case as in Fig. 13. Basophilic deposits in substantia nigra. Staining after Klüver. × 400.

Ryc. 16. Postać dziecięca. Sudan czarny B po zatopieniu preparatów w parafinie. W cytoplazmie neuronów widoczne tylko pojedyncze ziarenka lipidowe. Pow. 400 ×.

Fig. 16. Infantile amaurotic idiocy. Sudan black B on paraffin section. Only single sudanophilic granules are visible in cytoplasm of distended neurons after paraffin embedding. × 400.

Ryc. 17. Postać dziecięca. Intensywnie dodatnia reakcja PAS w neuronach na preparacie mrozkowym. Pow. 400 ×.

Fig. 17. Infantile amaurotic idiocy. Intensive PAS-positive reaction of the storage substance on frozen section. × 400.

Ryc. 18. Postać dziecięca. Przypadek ze zgonem w 9 miesiącu życia. Widać wyraźnie mniejsze uszkodzenie neuronów w oliwie. Komórki nerwowe barwią się fioletem krezylu wg Hirscha-Peiffera metachromatycznie czerwono. Pow. 200 ×.

Fig. 18. Infantile amaurotic idiocy. Case of child which died in 9th month of life. Distinctly less distended neurons in olive. Cytoplasmic deposits stain intensively red with acid kresyl violet. Frozen section. Staining after Hirsch-Peiffer. × 200.

Ryc. 19. Postać młodzieńcza. Substancja spichrzona w neuronach barwi się intensywnie czernią amidową 10 B. Pow. 200 ×.

Fig. 19. Juvenile amaurotic idiocy. Substance stored in neurons stains intensively positive with amido black 10 B. × 200.

MARIA DĄMBSKA

NEUROPATHOLOGIA CHOROBY SYROPU KLONOWEGO

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski

Zagadnienie oceny i interpretacji zmian powstających w układzie nerwowym w przebiegu chorób dziedziczno-rodzinnych charakteryzujących się zaburzeniami w metabolizmie aminokwasów jest szczególnie aktualne w okresie, w którym postęp badań biochemicznych pozwolił na wykrycie nowych jednostek chorobowych tego typu. Ponadto zestawienie w każdym nowym przypadku wyników badań klinicznych i biochemicznych z obrazem neuropatologicznym może okazać się pomocne w ustaleniu patomechanizmu uszkodzeń tkanki nerwowej, który dotąd nie jest ostatecznie wyjaśniony.

W ostatnim okresie mieliśmy możliwość wykonać badanie układu nerwowego w pierwszym rozpoznanym klinicznie w Polsce przypadku choroby syropu klonowego. Skłania nas to do szerszego przedyskutowania neuropatologii tego schorzenia.

Istotą choroby syropu klonowego opisaną przez Menkesa w 1954 roku (Menkes i wsp. 1954) jest blok metaboliczny dziedziczony recesywnie autosomalnie (Woody i Hancock 1963, Dancis i wsp. 1965) i prowadzący do zaburzenia przemiany ketoanalogów trzech aminokwasów: leucyny, izoleucyny i waliny (Hooft i wsp. 1966). W plazmie krwi poziom tych aminokwasów jest podwyższony, wydzielanie ich ketokwasów w moczu zwiększone, ponieważ w białych ciałkach krwi upośledzona jest tlenowa dekarboksylacja wymienionych alfa-keto-aminokwasów (Menkes 1962, Menkes i wsp. 1965). Nazwa schorzenia pochodzi od zapachu moczu przypominającego zapach syropu klonowego, stwierdzanego zwykle już w pierwszych dniach życia dziecka. Wtedy występują również objawy kliniczne, głównie wskazujące na uogólnione uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (Diezel i Martin 1964, Hooft i wsp. 1966), a mianowicie zmienne zaburzenia napięcia mięśniowego, upośledzenie odruchu ssania, zaburzenie połykania ze zniesieniem odruchów podniebiennych, następnie napady drgawek. Ponadto stwierdza się powiększenie wątroby

i śledziony. Niemowlęta cechuje zmniejszona odporność; do zgonu dochodzi zwykle przed końcem trzeciego miesiąca życia, najczęściej z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych, w czasie którego nasilają się objawy choroby podstawowej. U nielicznych chorych o dłuższym przeżyciu do 2 i do 8 lat okoliczności zejścia śmiertelnego były podobne.

W pewnych przypadkach to dłuższe utrzymanie dzieci przy życiu uzyskano przy pomocy leczenia dietą pozbawioną składników, których przemiana jest zaburzona. Tego typu oddziaływanie przez długi okres jest jednak trudne, bo w grę wchodzi aminokwasy bardzo istotne dla bilansu białkowego ustroju (Swyderman i wsp. 1964, Diezel, Martin 1964, Schmidt i wsp. 1965, Peiffer, Solcher 1966). Może się też zdarzyć, że objawy choroby pojawiają się wyjątkowo późno, prawdopodobnie gdy blok metaboliczny jest mniej kompletny i ujawnia się dopiero pod wpływem dodatkowego czynnika obciążającego np. choroby gorączkowej (Kiil, Rokkones 1964).

Przewaga objawów neurologicznych w całokształcie obrazu klinicznego skłoniła licznych autorów do szczegółowych badań ośrodkowego układu nerwowego w ponad 30 opublikowanych dotąd przypadkach. Stwierdzone przez nich objawy nie stanowią zespołu charakterystycznego, podobnie jak i w innych chorobach należących do tej grupy enzymopatii (Menkes 1962, van Bogaert 1962). Można je porównać z szerzej już znanymi zmianami w fenylketonurii (Zelman i wsp. 1967). Ostatnio Martin, van Bogaert i Guazzi (1968) zestawili obraz neuropatologiczny w zespole Lowe'a, chorobie syropu klonowego i przypadku cystyno-lizynurii z karłowatością, znajdując w nich elementy uderzająco podobne.

W mózgach zmarłych na chorobę Menkesa najczęściej opisywanym objawem jest upośledzenie mielinizacji, przedstawiające obraz opóźnienia powstawania osłonek rdzennych, a nie ich rozpadu. Dla stopnia tego opóźnienia w czasie nie udaje się ustalić jakichś ogólnych prawideł (Menkes 1962). Badania biochemiczne przeprowadzone przez Menkesa i wsp. (1965) u dziecka 12-dniowego nie pozwoliły na rozpoznanie zaburzeń w chemicznej strukturze lipidów istoty białej, ustaliły natomiast zwiększenie zawartości wody w mózgu. Prensky i wsp. (1968) na podstawie porównawczych badań biochemicznych potwierdzili to spostrzeżenie, znajdując jednocześnie niewielkie obniżenie ogólnej ilości lipidów większe w zakresie cerebrozydów i lipoproteidów. Wyniki te potwierdzają obserwacje morfologiczne zaburzeń syntezy mieliny w chorobie syropu klonowego. W nadmiernie uwodnionej, źle mielinizującej się istocie białej widać obrzmienie komórek glejowych (Menkes i wsp. 1965, Martin 1966). W następstwie dochodzi do tworzenia się stanu gąbczastego, który jest objawem stale powtarzającym się w tej jednostce chorobowej. Niekiedy znajdowano ponadto opóźnienie migracji neuronów i zaburzenia dojrze-

wania pod postacią niezgodnego z wiekiem przetrwania przykomorowych gniazd macierzy (Schmidt i wsp. 1965, Diezel i Martin 1964, Peiffer, Solcher 1966). Martin, Norman (1967) opisali wyjątkowy przypadek, w którym choroba syropu klonowego współistniała z mikrogyrią. Autorzy pozostawiają owartym zagadnienie, czy jest to przypadkowe współistnienie dwóch spraw chorobowych u jednego osobnika, czy wynik działania tego samego genu patologicznego w dwu fazach rozwoju. W przypadkach o dłuższym przeżyciu zanotowano istnienie wtórnych uszkodzeń w dojrzałych już strukturach szarych. Zgąbczenia obejmowały w nich poza istotą białą również zwoje podstawy i głębsze warstwy kory. U dziecka, u którego pojawienie się objawów choroby i śmierć nastąpiły w wieku 8 lat, istota biała była dobrze zmielinizowana, natomiast istniały wyraźne uszkodzenia neuronów, szczególnie w warstwie ziarnistej kory mózdzku i w pniu (Kiil, Rokkones 1964). Podkreślić należy, że topografia tych uszkodzeń nie pozwala na ich przyczynowe łączenie z napadami drgawowymi, które są zwykłym objawem w tej jednostce chorobowej. Na tle omówionego przeglądu zmian obserwowanych w chorobie syropu klonowego, przedstawiamy własny przypadek.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek dotyczy dziecka obserwowanego w Klinice Neurologicznej AM w Gdańsku. Wśród czworga jego rodzeństwa jedno żyje, inne dzieci zmarły wśród objawów, które sugerują istnienie tego samego schorzenia metabolicznego. U naszego pacjenta objawy chorobowe wystąpiły w 6 dniu życia; obraz kliniczny i biochemiczny był bardzo typowy. Dziecko zmarło w wieku trzech miesięcy (czytelników zainteresowanych szerszym omówieniem klinicznym odsyłamy do prac Kamraj-Mazurkiewicz i Szelożyńskiej 1966 i Dąbskiej i wsp. 1969). Na sekcji ogólnej stwierdzono zapalenie płuc, obrzmienie śledziony i stłuszczenie wątroby.

Mózg utrwalony w formalinie nie wykazywał zmian makroskopowych. Do badania mikroskopowego (PAN 201/66) pobrano 4 przekroje przez półkule mózgu (przez biegun czołowy, dwa poziomy zwojów podstawy i okolicę potyliczną) oraz mózdzek (pnia mózgu nie otrzymano do badania). Skrawki zatopione w parafinie barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, metodą Kanzler-Arendta, Klüvera, a skrawki mrożone — Sudanem III.

W barwieniu na mielinę na wszystkich przekrojach uderza blade zabarwienie istoty białej (ryc. 1). Częściową mielinizację widać w krótkich drogach zwojów podstawy, w osi niektórych zawojów półkul mózgu i w półkulach mózdzku. W źle zmielinizowanych okolicach spostrzega się istnienie drobnojamistego stanu gąbczastego (ryc. 2). Zgąbczenia uogólnione w półkulach mózgu i mózdzku nasilone są szczególnie w obrębie niektórych dróg i układów włókien. W drodze wzrokowej widać je za-

równowokół rogu dolnego jak i tylnego komory bocznej (ryc. 3), ponadto w dość licznych pęczkach wewnętrznych zwojów podstawy, w formacjach amonalnych, we wnętrzu i wokół jądra zębatego mózdzku (ryc. 4). Upośledzonej mielinizacji towarzyszy glejoza włóknista wyraźniejsza w strukturach z nasilonymi zgąbczeniami i w ich bezpośrednim sąsiedztwie (ryc. 5). W barwieniu Sudanem III widać w niektórych okolicach jak np. w drodze wzrokowej i częściowo w drogach mózdzku drobne ziarenka tłuszczu wokół jąder glejowych przy uderzająco nikłej ich ilości wokół naczyń. W innych okolicach niezmielinizowanych barwienie Sudanem III daje wynik negatywny.

W istocie białej półkuli mózgu znajdujemy pojedynczo rozrzucone, ale w sumie dość liczne, dojrzałe, często wtórnie zwyrodniałe komórki nerwowe zatrzymane w czasie migracji (ryc. 6).

W istocie szarej brak określonego uszkodzenia komórek. Kora mózdzku jest prawidłowa, natomiast w korze mózgu we wszystkich preparatach widać liczne pęknięcia przebiegające między prawidłowo wyglądającymi neuronami. Uniemożliwiają one ocenę ewentualnych zmian gąbczastych w korze.

OMÓWIENIE

Ogólny obraz naszego przypadku pozwala na stwierdzenie zmian przede wszystkim w istocie białej pod postacią upośledzenia mielinizacji i istnienia zgąbczeń o różnym stopniu nasilenia w poszczególnych układach włókien. Komórki w istocie szarej raczej nie wykazują istotnych uszkodzeń, natomiast trudno się wypowiedzieć, czy w korze istnieją zgąbczenia, ze względu na jej uszkodzenie przy technicznym opracowaniu przypadku. Spowodowane ono zostało zarówno wzmoczoną zawartością wody w tkance nerwowej, typową dla tej jednostki chorobowej, jak i brakiem mielinizacji włókien wewnątrzkorowych. Przy próbie interpretacji opisanych zaburzeń nasuwa się zasadnicze pytanie, w jakim stopniu zmiany w istocie białej można uznać za wyraz ogólnie podkreślanego opóźnienia w powstawaniu osłonek rdzennych w tej chorobie.

Przykładem opóźnienia rozwoju osłonek mielinowych jest obraz spoidła wielkiego, które w 3 miesiącu życia winno wykazywać zaawansowane stadium mielinizacji (Dekaban 1959, Ford 1963), a w naszym przypadku nie tylko pozbawione jest mieliny, ale nie stwierdza się w nim obecności tłuszczów premielinizacyjnych (Farkas-Bargeton-Thieffry 1967). Z drugiej strony nie ma też cech rozpadu osłonek. Szczególne nasilenie zgąbczeń w okolicach, które zgodnie z wiekiem powinny wykazywać rozwinięty proces mielinizacji, nasuwa podejrzenie także wtórnego uszkodzenia dróg nerwowych. Ich dokładniejsze badanie w tym kierunku, można prze-

prowadzić na przykładzie drogi wzrokowej wokół tylnego rogu komory bocznej. Okolica ta winna być częściowo zmielinizowana już w okresie okołoporodowym (Dekaban 1959, Ford 1963). W naszym przypadku obserwujemy w jej obrębie współistnienie bardziej nasilonego stanu gąbczastego, nieco większej niż w innych okolicach glejozy włóknistej przy obecności tłuszczów premielinizacyjnych. Obraz ten sugeruje uszkodzenie w okresie dojrzewania. Ogólnie wiadomo, że struktury dojrzewające, o dużym zapotrzebowaniu energetycznym szczególnie łatwo ulegają uszkodzeniu, głównie pod wpływem czynników zaburzających ich przemiany biochemiczne. Menkes (1962) wyraża przypuszczenie, że w chorobie syropu klonowego odgrywa rolę szkodliwy wpływ wzmożonego poziomu ketokwasów, zaburzający syntezę kwasów cerebronowych, występujących w cerebrozydach i sfingomielinie. Diezel i Martin (1964) mówią ogólnie o toksyczności leucyny i jej metabolitów, prowadzącej do zaburzeń w syntezie cerebrozydów. Prensky i wsp. (1968) sądzą, że stwierdzone przez nich (omawiane już w niniejszej pracy) zaburzenia biochemiczne są wyrazem nie tyle ogólnego opóźnienia w powstawaniu mieliny, jak raczej przerwy w jej tworzeniu, która może doprowadzić do nieodwracalnych zmian.

Zestawiając przypadek własny z poprzednio opisanymi możemy powiedzieć, że u dzieci zmarłych w niemowlęctwie z powodu choroby Menkesa, uszkodzenie układu nerwowego charakteryzują głównie zaburzenia dojrzewania (przede wszystkim opóźnienie mielinizacji a niekiedy migracji). W przypadku dłuższego przeżycia dziecka powstają dalsze zmiany w obrębie dojrzewających, a nawet dojrzałych już formacji. Struktura i topografia całokształtu zaburzeń w układzie nerwowym wydaje się więc uzależniona od nasilenia rzutów choroby, a przede wszystkim od okresu życia w jakim występują.

М. Домбска

НЕВРОПАТОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ КЛЕНОВОГО СИРОПА

Резюме

Автор обсуждает невропатологические изменения в болезни кленового сиропа, опираясь на анализе описанного автором случая и на сравнении его с ранее описанными. В резюме подчеркивает, что у детей, умерших в грудном возрасте, изменения в нервной системе состоят прежде всего в нарушении созревания. Это как правило опоздания миелинизации, а иногда также миграции нейронов. В белом веществе нарушениям сопутствует губчатое состояние. В случае более длительной проживаемости возникают дальнейшие изменения в районе созревающих, а даже уже созревших формаций. Структура и топография полного образа нарушений в нервной системе кажется, таким образом, зависимой от увеличения приступов болезни и, прежде всего, от периода жизни, к какому имеет место.

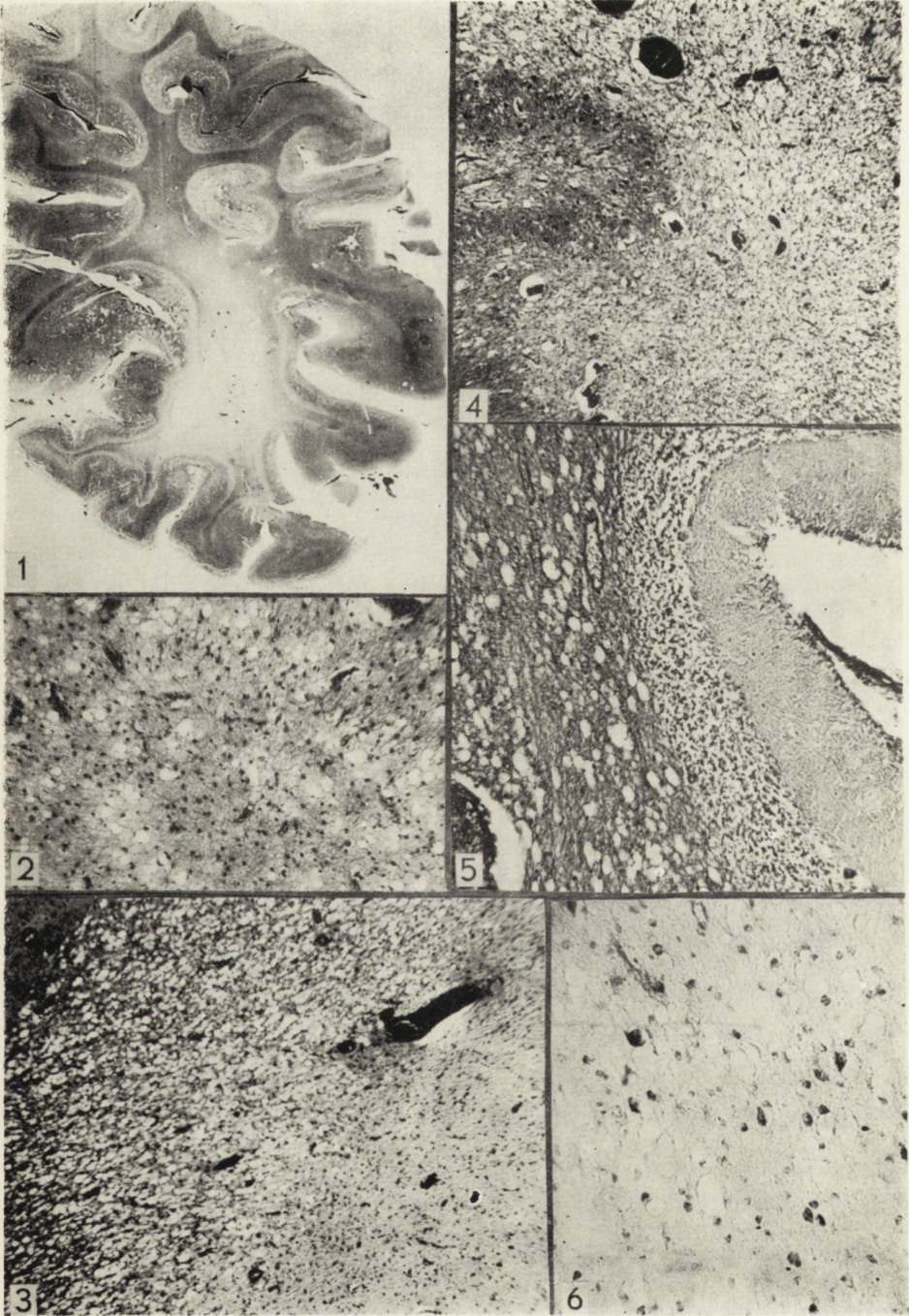
NEUROPATHOLOGY OF THE MAPLE-SIRUP DISEASE

Summary

The author describes the complex of neuropathological changes found in the maple-sirup disease on the example of her own case, and compares it with earlier reported ones. She concludes that in children who died in infancy the changes occurring in the nervous system mainly consist in maturation disturbances, such as delayed myelination, and sometimes also neuron migration. They are sometimes associated with a spongy degeneration of the white matter. If the child survives longer further changes appear in the maturing or even mature structures. Thus the topography and structure of the whole complex of disturbances in the nervous system seems to be dependent on the intensity of the bouts of the disease, and in the first place on the period of life at which they occur.

PIŚMIENICTWO

1. Dancis J., Hutzler J., Lewitz M.: Detection of the heterozygote in maple sirup urine disease. *J. Pediat.*, 1965, 66/3, 595—603.
2. Dąbska M., Kamraj-Mazurkiewicz K., Szelożyńska K.: Kliniczno-morfologiczne opracowanie przypadku choroby syropu klonowego. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1969. III. 323—326.
3. Dekaban A.: *Neurology of Infancy*. The Williams & Wilking Comp., Baltimore 1959.
4. Diezel P. B., Martin K.: Die Ahornsirupkrankheit mit familiären Befall. *Virchows Archiv.*, 1964, 337, 425—445.
5. Farkas-Bargeton E., Thieffry M. S.: Maturation histoenzymologique de la substance blanche et des parois vasculaires du cerveau de l'enfant. *C. R. Acad. Sc., Paris* 1967, 264, 669—672.
6. Ford F. K.: *Choroby układu nerwowego niemowląt, dzieci i młodzieży*. PZWL, Warszawa 1963.
7. Hooft C., Timmermans J., Van Leuven van Wervecke, De Houwere R., Roels H.: Maladie du sirop d'érable. *Arch. Franç. Pediat.*, 1966, 23/1, 123.
8. Kamraj-Mazurkiewicz K., Szelożyńska K.: Przypadek choroby syropu klonowego. *Pediatrics Polska*, 1966, XLI, 3.
9. Kiil R., Rokkones T.: Late manifesting variant of branched-chain ketoaciduria (Maple sirup urine disease). *Acta Paediat.* 1964, 53/4, 356—364.
10. Martin K.: Zur Morphologie der Ahornsirupus Krankheit. *Proceedings of the V Int. Congr. of Neuropath.*, 1966, I, 168—169. Exc. Med. Found. Amsterdam.
11. Martin J. K., Norman R. M.: Maple sirup urine disease in an infant with microgyria. *Develop. Med. a Child. Neurol.*, 1967, 9, 152.
12. Martin J. J., van Bogaert L., Guazzi G. C.: Déterminations cérébrales des amino-aciduries. *Confin. neurol.*, 1968, 30: 97—116.
13. Menkes J. H.: The effect of branched-chain alfa-ketoacids on the utilization of other branched-chain compounds by lactobacillus casei. *Archiv. of Neurology*, 1962, 12/12, 860—866.



14. Menkes J. H., Hurst P. L., Craig J. M.: A new Syndrom: Progressive Familial Infantile Cerebral Dysfunction associated with an Unusual Urinary substance Pediatrics, 1954, 14, 462.
15. Menkes J. H., Phillippart M., Fiol R. E.: Cerebral lipids in maple syrup disease. J. Pediat., 1965, 66/3, 584—594.
16. Peiffer J., Solcher H.: Zur Morphologie der Ahornsirup Krankheit. Proceedings of the V Int. Congress of Neuropath. 1966, I, 164—167. Exc. Med. Found. Amsterdam.
17. Prensky A. L., Can S., Moser H. W.: Development of Myelin in Inhered Disorders of Amino-Acid Metabolism, Arch. of Neuropath. 1968, XIX, 552—558.
18. Schmidt G. W., Benecke G., Pfeiffer J.: Über einem diaterisch langfristig behandelten Säugling mit Walin-Leucin-Urie und Debilität. Helv. Paediat. Acta, 1965, 20/2, 147—168.
19. Swyderman S. E., Norton R. N., Raitman E., Holt L. E.: Maple syrup urine disease with particular reference to dietotherapy. 1964, 34, 454.
20. Van Bogaert L.: Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. Rev. Med. de Liege, 1962.
21. Woody N. C., Hancock Jr C. D.: Maple syrup urine disease Further observations. Amer. J. Dis. Childh., 1963, 106/6, 578—585.
22. Zelman J. B., Czochońska-Kruk J., Borowicz K.: Neuropatologia fenylketonurii. Neuropatol. Pol., 1967, V, z. 4, 509—518.

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

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Upośledzenie mielinizacji w okolicy ciemieniowo-potylicznej. Barw. met. Heidenhaina. Pow. lupowe.

Fig. 1. Defective myelination in parieto-occipital region. Heidenhain staining. Magn. glass $\times 4$.

Ryc. 2. Zgąbczenie w istocie białej płata czołowego. Barw. met. Klüvera. Pow. 100 \times .

Fig. 2. Spongy degeneration in white matter of frontal lobe. Klüver staining. $\times 100$.

Ryc. 3. Stan gąbczasty w drodze wzrokowej. Barw. met. Heidenhaina. Pow. 100 \times .

Fig. 3. Spongy degeneration in optic tract. Heidenhain staining. $\times 100$.

Ryc. 4. Okolica jądra zębatego — nasilone zgąbczenia. Barw. met. Klüvera. Pow. 100 \times .

Fig. 4. Dentate nucleus region — pronounced spongiosis. Klüver staining. $\times 100$.

Ryc. 5. Glejoza włóknista w istocie białej mózdzku. Barw. met. Kanzler-Arendta. Pow. 100 \times .

Fig. 5. Fibrous gliosis in white matter of cerebellum. Staining after Kanzler-Arendt. $\times 100$.

Ryc. 6. Opóźnione w migracji komórki nerwowe w istocie białej. Fiolet krezyłu. Pow. 150 \times .

Fig. 6. Nerve cells retarded in migration in white matter. Cresyl violet. $\times 150$.

MARIA MARCINIAK, STEFANIA GŁODZIŃSKA

CIEŻKA ENCEFALOPATIA ALKOHOLOWA.
KORELACJA KLINICZNO-MORFOLOGICZNA

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski

Oddział Neurologii Szpitala Grochowskiego

Kierownik Oddziału: doc. dr med. H. Nielubowiczowa

Celem niniejszego doniesienia jest przedstawienie dwóch przypadków przewlekłego alkoholizmu, w których obserwowano klinicznie ciężki zespół psychoorganiczny oraz objawy zespołu mózdkowego. Znalazły one potwierdzenie w rozległych zmianach morfologicznych, szczególnie nasilonych w mózdku.

Uszkodzeniami tkanki nerwowej w encefalopatii alkoholowej interesowano się już od dawna. W badaniach neuropatologicznych zwrócono uwagę na fakt, że zmiany mogą przyjmować charakter bądź uszkodzeń rozsianych głównie w korze (Okhuma 1930, Marchand i wsp. 1939), bądź ogniskowych, zlokalizowanych w ciałach suteczkowatych i w mózdku (Creutzfeldt 1928, Neubürger 1931, Warecka 1958), bądź też oba rodzaje zmian mogą współistnieć (Wright 1941, Stevenson i wsp. 1941). Uszkodzenia mózdkowe u alkoholików Tommasi (1957) zalicza do grupy encefalopatii alkoholowych zwyrodnienionych i podkreśla w ich powstawaniu dużą rolę niedoboru witaminy B₁.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I.: Chory B. W., lat 64, nałogowy alkoholik, przebywał w Szpitalu Grochowskim dwukrotnie, od 19.XII.68 r. do 24.XII.68 r. (Nr hist. chor. 7115/407) i od 6.I.69 do 18.I.69 (Nr hist. chor. 588/39). Po raz pierwszy był przywieziony przez Pogotowie Ratunkowe z powodu bólów głowy i stanu splątania, bez wyraźnych objawów upojenia alkoholowego. Kontakt z chorym był utrudniony ze względu na duże zmiany psychiczne, brak zorientowania w czasie, miejscu i sytuacji; nie odpowiadał na pytania, nie spełniał poleceń. Stwierdzono ciężki zespół psychoorganiczny. Z wywiadu zebranego od sąsiadki wiadomo, że mieszkał samotnie, pijał stale duże ilości alkoholu etylowego.

Badaniem internistycznym — poza ogólnym wyniszczeniem — nie stwierdzało się odchyień od normy. Badaniem neurologicznym obserwowano niezborność kończyn górnych podczas próby ubierania, oraz kończyn dolnych podczas próby chodzenia. Ponadto w kończynach górnych zaznaczało się drżenie zamiarowe, a w dolnych osłabienie napięcia mięśniowego. Chory zmuszony do utrzymania pionowej postawy ciała stał chwiejnie, na szerokiej podstawie, z tendencją do padania.

Po 5 dniach pobytu w Oddziale, ogólny stan pacjenta poprawił się. Został wypisany do dalszego leczenia w Poradni Przeciwalkoholowej. W kilka dni później wrócił do szpitala z nasilonymi wyżej wymienionymi objawami: nie chodził, nie mówił. W Oddziale karmiony był sondą i nawadniany przy pomocy kroplówek. Rozwinęło się obustronne zapalenie płuc, wskutek którego pacjent zmarł po 13 dniach pobytu w szpitalu. Rozpoznanie kliniczne: *ciężki alkoholizm przewlekły. Obustronne zapalenie płuc.*

Wynik sekcji ogólnej potwierdził ogniskowe zmiany zapalne w płucach. Ponadto znaleziono niezbyt śluzówki żołądka i stłuszczenie trzustki.

W obrazie makroskopowym mózgu widoczne było zgrubienie opon, pogłębienie rowków i zaostrenie zawojów półkul mózgowych i mózdzku. Na przekrojach zaznaczało się wyraźne poszerzenie komór bocznych.

Do badania mikroskopowego (Nr 2/69) pobrano skrawki przez półkule na poziomie czołowym ze zwojami podstawy, na poziomie międzymózgowia z ciałami suteczkowatymi i korą amonalną, z śródmózgowia, mózdzku i opuszki. Materiał utrwalony w formalinie zatopiono w parafinie. Metody barwienia: hemotoksylina-eozyna, fiolet krezyłu, Heidenhain, Kanzler-Arendt i van Gieson.

Już w przeglądzie lupowym widoczne było, że zmiany mają charakter uogólniony, dotyczą półkul mózgu i mózdzku. Zaznaczało się zwężenie zawojów kory; zakręt F_2 był wyraźnie zanikły. W barwieniu komórkowym odpowiada temu zatarcie budowy warstwowej kory. Komory boczne były poszerzone. W istocie białej uderzały nieostro odgraniczone zblednięcia w środku półowalnym i w spoidle wielkim (ryc. 1).

Mikroskopowo w korze widoczne są ubytki komórkowe o charakterze plackowatych opustoszeń, najliczniejszych w zawoju górnym i środkowym płata czołowego. Dotyczą one przede wszystkim warstwy III. Ponadto znaczne braki komórek obserwuje się w korze amonalnej (ryc. 2). Pozostałe neurony wykazują zmiany o typie schorzenia ciężkiego; dość liczne są komórki ciemne, obkurczone lub zmienione ischemicznie (ryc. 3). W zwojach podstawy również występują ubytki i schorzenia komórkowe, które dotyczą przede wszystkim jąder wzgórza. Dużego stopnia uszkodzenie komórek nerwowych spotyka się w ciałach suteczkowatych, zwłaszcza w jądrze przyśrodkowym, gdzie na tle zgąbczałego podłoża widać komórki obkurczone lub stłuszczone (ryc. 4). W mózdzku blaszki kory są ścieńczałe, w ich obrębie widoczne są nierównomiernie rozłożone zwyrodnienia komórkowe. Obejmują one robak i półkule, głównie płat grud-

kowo-kłaczkowy i płat przedni, mniej nasilone są w płacie tylnym. Przerzedzona warstwa ziarnista na szczytach zawojów czasem oddziela się od warstwy drobinowej. Miejscami stwierdza się zupełny brak komórek Purkinjego, pozostałe są zmienione homogenizacyjnie, niektóre bardzo blade. Ponadto w korze płata przedniego mózdzku znajduje się ognisko martwicy rozplywnej w stadium reparacji (ryc. 5). W jądrze zębatym prawie wszystkie komórki są stłuszczałe. Podobne zmiany obserwuje się w jądrach własnych mostu i w jądrach dolnych oliw.

Uszkodzenie mieliny w obrębie istoty białej półkul jest znaczne. W dużych powiększeniach w miejscu jej spłowienia zaznacza się rozsuniecie włókien o nierównej barwliwości, a miejscami rozdęcie osłonek. Na tym tle widać znaczne zgąbczenie w środku półowalnym, przykomorowo oraz w ciele rdzennym mózdzku. Drobne jamki zlewają się po kilka w istocie białej, w ich otoczeniu stwierdza się wyraźnie pobudzone komórki astrogleju (ryc. 6).

Odczyn gleju jest najwyraźniejszy w istocie białej, na pograniczu korowo-podkorowym. Miejscami występuje nieznaczne wzmożenie rysunku gleju włóknistego.

W całym ośrodkowym układzie nerwowym drobne naczynia są poszerzone, ściany ich pogrubiałe, zwłókniałe. Cały układ naczyniowy wykazuje cechy zastój.

Przypadek II. Chory O. E., lat 60 (Nr hist. chor. 3408/203) przebywał w Szpitalu od dnia 10.VI.67 r. do 25.VI.67 r. Nałogowy alkoholik. U chorego stwierdzono nasilone zmiany psychoorganiczne oraz zespół objawów neurologicznych: zaznaczała się duża chwiejność w pozycji siedzącej, samodzielnie nie stał, postawiony przez lekarza utrzymywał się jedynie na szerokiej podstawie, z wyraźną tendencją do padania ku tyłowi. Próba Romberga i objaw asynergii Babińskiego były dodatnie. Ponadto obserwowano osłabienie napięcia mięśni oraz odruchów w kończynach górnych i dolnych. Przy próbie mijania prawa kończyna opadała. W czasie pobytu w szpitalu wystąpiły ostre objawy brzuszne, z powodu których przeniesiono chorego do oddziału chirurgii, gdzie wykonano próbną leparatomię. Po zabiegu chory zmarł. Rozpoznanie kliniczne brzmiało: *organiczne uszkodzenie mózdzku, niedrożność porażenna jelit, przewlekłe zapalenie wyrostka robaczkowego, przetoka kałowa, zapalenie otrzewnej, przewlekły alkoholizm*. Wynik sekcji ogólnej potwierdził rozpoznanie kliniczne.

Obraz makroskopowy mózgu utrwalonego w formalinie nie wykazywał zmian. Ze względu na kliniczny zespół objawów mózdkowych, do badania mikroskopowego pobrano skrawki z mózdzku, mostu i opuszki. Materiał zatopiono w parafinie. Metody barwienia: hematoksylina-eozyna, fiolet krezylu, met. Heidenhaina, Kanzler-Arendta i van Gieson.

Obraz mikroskopowy: (Nr 129/67). — W ścienczałej korze mózdzku topografia zmian jest analogiczna, jak w poprzednim przypadku. Zmiany

komórkowe dotyczą głównie kłaczka oraz płata przedniego. Płat tylny jest nieco mniej dotknięty. Przerzedzona warstwa ziarnista na szczytach zawojów wyraźnie oddziela się od warstwy drobinowej i komórek Purkinjego, w których obserwuje się duże braki. Pozostałe komórki Purkinjego są bardzo blade, często rozpływają się (ryc. 7). W jądrze zębatym mózdzku obok niewielkich ubytków stwierdza się duże stłuszczenie neuronów (ryc. 8). Poza tym, podobnie jak w poprzednim przypadku widać w istocie białej mózdzku przynajmniej przejaśnienia mieliny oraz zgąbczenia, szczególnie nasilone w pęczkach mostowo-mózdkowych.

OMÓWIENIE

Obserwowany klinicznie zespół objawów i stwierdzony w naszych przypadkach obraz neuropatologiczny odpowiadają obrazowi ciężkiej encefalopatii; wywiad wskazuje na działanie alkoholu, jako na główną przyczynę uszkodzenia.

Zestawiając pod tym kątem widzenia opisane zmiany z licznymi dotychczasowymi opracowaniami należy podkreślić, że uszkodzenia w korze czołowej były opisywane jako znamienne dla encefalopatii alkoholowej przez Hecana i Ajuriaguera (1956), Alajouanine i van Bogaerta (1950) oraz Morela (1939), który z wybiórczymi zmianami w warstwie III wiązał postępujące obniżanie się sprawności umysłowej, występowanie skurczów mięśni nóg, drżenie rąk i zaburzenia mowy.

Przejaśnienia związane z uszkodzeniami osłonek mielinowych, a nawet rozległe demielinizacje opisywali w tym zatruciu Gruner (1956), Schuller (1961) oraz Pentschew (1958). Zwykle — podobnie jak w naszym przypadku I — są one najbardziej nasilone w środku półowalnym i w spoidle wielkim, a ich charakter może wskazywać na powiązanie przyczynowe ze zmianami obrzękowymi. W tych okolicach, a zwłaszcza na pograniczu korowo-podkorowym spotyka się ogniska zgąbczenia z odczynem gleyowym jako objaw nieswoisty, towarzyszący różnym encefalopatiom toksycznym.

Zmianami, które znaleźliśmy w korze amonalnej i w ciałach sutenkowatych, zwłaszcza w ich jądrach przysrodkowych, szczególnie interesowali się Malamud i Skillicorn (1956) oraz Delay i wsp. (1968). Czynie je oni odpowiedzialnymi za zaburzenia pamięci i wiązali z wybiórczym powinowactwem alkoholu do tych struktur, często wyprzedzającym nawet uszkodzenia kory.

Szczególłą uwagę u naszych chorych zwracają objawy mózdkowe, potwierdzone badaniami neuropatologicznymi; znaleziono tu wyraźnie nasilone uszkodzenia w kłaczku płata grudkowo-kłaczkowego oraz w płac-

cie przednim. W przypadku I stwierdzono w nim nawet ognisko martwicy rozplywnej.

Powstaje pytanie, czy ta szczególna topografia uszkodzeń mózdkowych daje się powiązać z zespołem klinicznym i w jaki sposób wiąże się z ogólnym patomechanizmem uszkodzeń mózgu w przebiegu alkoholizmu.

Santha (1948) próbowała wiązać występowanie pewnych zespołów mózdkowych z określoną lokalizacją zmian, a Henneman (1956) wraz z Dow i Moruzzi (1958) w oparciu o eksperymentalne badania na zwierzętach opracowali u ludzi somatotopyczną lokalizację w korze mózdku. Szerzej zagadnienie korelacji kliniczno-anatomicznej uszkodzeń mózdku opracowali Fulton i Connor (1939), a następnie Victor i Adams (1959), którzy badali je właśnie w przewlekłym alkoholizmie. Znaleźli w jego przebiegu trzy zespoły zmian wyróżnione przez poprzednich badaczy: 1) zespół płata grudkowo-kłaczkowego, charakteryzujący się zaburzeniami równowagi i chodu, 2) zespół płata przedniego, odpowiadający za zaburzenia postawy, objawy wydłużania, skracania lub przesadnej reakcji, 3) zespół płata tylnego, charakteryzujący się zaburzeniami oceny siły i kierunku zamierzonego ruchu.

W oparciu o tę lokalizację w korze mózdku, znajduwane u naszych chorych zaburzenia równowagi, chodu i postawy, odpowiadają zespołowi pierwszemu i drugiemu przytoczonego podziału. Przedstawiony wynik badania morfologicznego potwierdza to powiązanie.

Znany jest fakt, że szkodliwy wpływ alkoholu na układ nerwowy dokonuje się na drodze bezpośredniego działania czynnika toksycznego na struktury komórkowe (Alajouanine i wsp. 1956) oraz pośredniego, poprzez elementy wadliwej przemiany.

Skojarzone działanie obu wymienionych dróg zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego działania alkoholu na tkankę nerwową prowadzi w następstwie do wtórnych uszkodzeń, które Victor i Adams (1959) nie waha się nazwać anoksemiczną encefalopatią alkoholową. W jej patogenie prócz omówionych elementów toksycznego działania należy uwzględnić jeszcze dodatkowy czynnik, związany z towarzyszącym upojeniu alkoholowemu obrzękiem tkanki, który może się przyczynić do określonej topografii zmian. Stwarza to wg Dymeckiego warunki sprzyjające powstaniu zmian niedotlenieniowych mózdku w zakresie unaczynienia przez tętnicę mózdkową górną, uciskaną wówczas przez brzeg namiotu. Dotyczy to płata przedniego, a wg Opalskiego (1951) również kłaczk. Tak zlokalizowane uszkodzenia zwróciły naszą uwagę w obserwowanych przypadkach.

Warto również podkreślić, że zmiany o charakterze uogólnionej encefalopatii nie są w swej strukturze patognomoniczne i zdajemy sobie

sprawę, że do ich powstania w ciągu życia naszych chorych mogły przyczynić się różne czynniki, z narastającą miazdzą włącznie. Analiza obserwowanych uszkodzeń, którą staraliśmy się przeprowadzić, pozwoliła nam jednak na wskazanie objawów, wiążących się w szczególny sposób z oddziaływaniem alkoholu na tkankę nerwową. Całokształt zmian, będący wypadkową wszystkich objawów patologicznych, jakie mogą powstać w układzie nerwowym pod wpływem alkoholu pozwala nam przyjąć właśnie przewlekłe zatrucie alkoholem za główną przyczynę opisanej encefalopatii.

М. Марциняк, С. Глодзиньска

ТЯЖЕЛАЯ АЛКОГОЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
КЛИНИЧЕСКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

Резюме

Представлены два случая хронического алкоголизма, в которых наблюдался тяжелый психоорганический симптом и признаки мозжечкового симптома, подтвержденные распространенными морфологическими изменениями.

Анализ повреждений позволил обнаружить комплекс изменений, которые имеют место в алкогольных энцефалопатиях, подчеркивая симптомы, связывающиеся особым образом с воздействием алкоголя на нервную ткань. Среди них мозжечковые изменения оказались особенно сильными.

Обсуждая их патомеханизм, кроме непосредственного и посредственного токсического действия алкоголя, подчеркивается также фактор связанный с сопутствующим алкогольному упоению отеком ткани.

M. Marciniak, S. Głodzińska

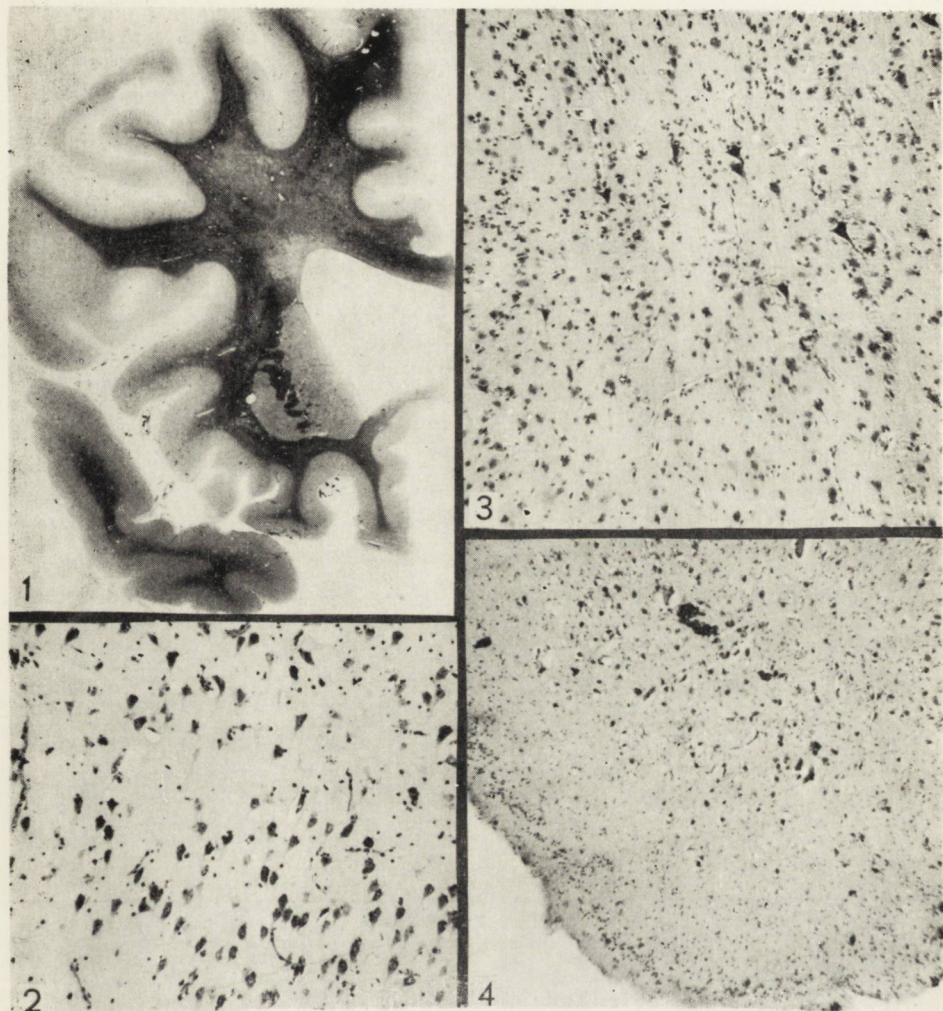
SEVERE ENCEPHALOPATHY DUE TO ALCOHOL.
CLINICAL — MORPHOLOGICAL CORRELATION

Summary

Two cases of chronic alcoholism are described in which a severe psychoorganic changes were observed with accompanying symptoms of cerebellar syndrome. These were confirmed by extensive morphological changes.

Analysis of the lesions demonstrated a syndrome of changes occurring in encephalopathies due to alcohol; and specific symptoms connected with the action of alcohol on nervous tissue. The cerebellar changes were most pronounced.

In the discussion on the pathomechanism of these lesions beside the direct and indirect toxic action of alcohol, tissue edema associated with excessive alcohol ingestion is stressed.



Ryc. 1. Przypadek I. Zanikły zakręt F₂. Rozlane uszkodzenie osłonek mielinowych. Met. Heidenhaina. Pow. lupowe.

Fig. 1. Case I. Atrophied gyrus F₂. Diffuse lesions of myelin sheaths. Heidenhain staining. Magn. glass.

Ryc. 2. Przypadek I. Opustoszenia komórkowe w korze amonalnej. Fiolet krezyłu. Pow. 120 X.

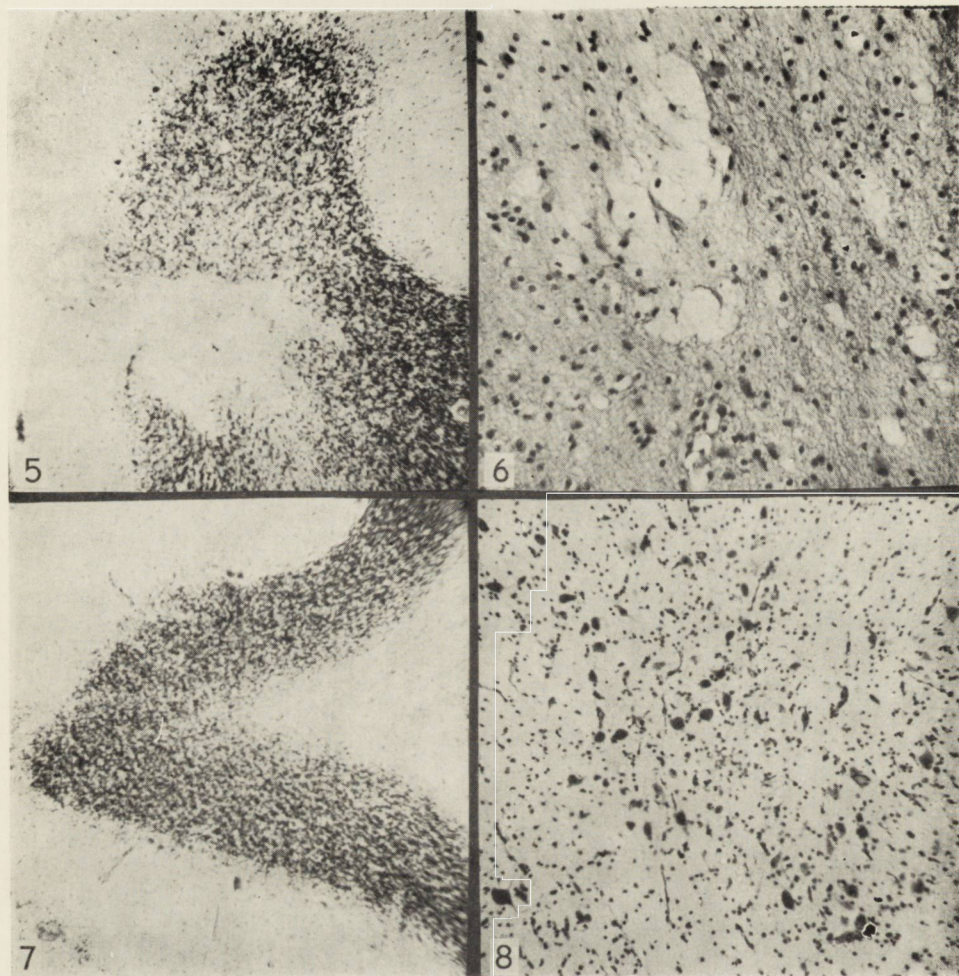
Fig. 2. Case I. In Ammon's horn cortex severe neuronal loss is visible. Cresyl violet. X 120.

Ryc. 3. Przypadek I. Uszkodzenia komórek w korze czołowej. Komórki ciemne, obkurczone lub zmienione ischemicznie. Fiolet krezyłu. Pow. 120 X.

Fig. 3. Case I. Injured nerve cells in frontal cortex. Dark, shrunken or ischemically changed cells. Cresyl violet. 120 X.

Ryc. 4. Przypadek I. Zmiany komórkowe neuronów na tle zgąbczałego podłoża w jądrze przyśrodkowym ciał suteczkowatych. Fiolet krezyłu. Pow. 75 X.

Fig. 4. Case I. Changes in nerve cells against background of spongy degeneration in medial nucleus of mamillary bodies. Cresyl violet. X 75.



Ryc. 5. Przypadek I. Ognisko martwicy rozplywnej w stadium reparacji w korze przedniego płata mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 75 ×.

Fig. 5. Case I. Focus of diffuse coliquative necrosis in the stage of reparation within frontal lobe. Cresyl violet. × 75.

Ryc. 6. Przypadek I. Zgąbczenie w ośrodku półowalnym z wyraźnym odczynem pobudzonego astrogleju. Hematoksylina-eozyna. Pow. 240 ×.

Fig. 6. Case I. Spongy degeneration in semioval centre with visible reaction of activated astroglia. Hematoxylin-eosin. × 240.

Ryc. 7. Przypadek II. Przerzedzenie komórek w warstwie ziarnistej oraz brak komórek Purkiniego w korze mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 75 ×.

Fig. 7. Case II. Rarefaction of cerebellar granular layer due to neuronal loss. Purkinje cells are absent. Cresyl violet. × 75.

Ryc. 8. Przypadek II. Schorzenia neuronów w jądrze zębatym mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 240 ×.

Fig. 8. Case II. Injured neurons in dentate nucleus of cerebellum. Cresyl violet. × 240.

PISMIENICTWO

1. Alajouanine T., van Bogaert L.: Sur une affection caractérisée par une contracture tétanoïde diffuse avec hypercineses variables et à évolution subaigue mortelle. *Rev. Neurol.*, 1950, 82, 21—33.
2. Alajouanine T., Castaigne P., Fournier E.: Les encephalopathies alcooliques. Biochimie des manifestations encephaliques de l'alcoolisme. *Rev. Neurol.*, 1956, 94, 5, 447—478.
3. Creutzfeldt H.: Hirnveränderungen bei Gewöhnheitstrinkern. *Zbl. neur. Psych.*, 1928, 50, 321.
4. Delay J., Brion S., Elissade B.: Corpus mamillaires et syndromé de Korsakoff. *La Press Med.*, 1958, 66, 1849—1852, 1665—1668.
5. Dow R. S., Moruzzi B.: *The Physiology and Pathology of the Cerebellum*. Minneapolis, University of Minnesota Press. 1958.
6. Dymecki J.: Charakter i lokalizacja ognisk naczyniopochodnych w mózdku a zmiany w układzie tętnic mózdkowych. *Neuropatologia Polska*, 1964, II, 55—82.
7. Fulton J. F., Connor G.: *Physiological Basis of 3 Major Cerebellar Syndromes*. *Tr. Am. Neurol. A.*, 1939, 65, 53—57 (cyt. wg Victora 1959).
8. Gruner J.: Sur la pathologie des encephalopathies alcooliques. *Rev. Neurol.*, 1956, 94, 5, 682—688.
9. Hécan H., Ajuriaguera J.: Les encephalopathies alcooliques subaigues et chroniques. *Rev. Neurol.*, 1956, 94, 5, 528—555.
10. Henneman E.: *The Cerebellum*, in Bard P.: *Medical Physiology*. Ed. 10, St. Louis, C. V. Mosby Company, 1956, p. 1077.
11. Malamud N., Skillicorn S.: Relationship between the Wernicke and the Korsakoff Syndrome. *Arch. of Neurology and Psychiatry*, 1956, 76, 585—596.
12. Marchand L., Courbon P., Carrier J.: Deux cas de demence alcoolique à marche rapide. Proliferation nevrologique et microgliale considerable sans lesion inflammatoire, vasculaire et meningé. *Annales Med. Psych.*, 1939, 97, 796—803.
13. Morel F.: Une forme anatomo-clinique particulière de l'alcoolisme chronique: sclerose corticale laminaire alcoolique. *Rev. Neurol.*, 1939, 7, 280—288.
14. Neubürger K. T.: *The Changing Neuropathologic Picture of Chronic Alcoholism*. *A. M. A. Arch. of Path.*, 1957, 63, 1—6.
15. Ohkuma T.: Zur pathologischen Anatomie des chronischen Alkoholismus *Ztschr. für Gesamte Neurol. u. Psych.*, 1930, 126, 94—128.
16. Opalski A.: Choroby ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego i choroby starcze. PZWL, Warszawa 1951.
17. Pentschew A.: *Intoxicationen. Vergiftungen mit Alkoholen*. Henke, Lubarsch. *Hbd. Spec. Path. Anat. u. Histol.* Springer. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958, 13, 2, B, 2214—2261.
18. Santha K.: Lokalisierte Atrophie der Kleinhirnvinde bei chronischen Alkoholismus. *Mschrm. Psychiatr.*, 1948, 116, 346—363.
19. Stevenson L. D., Allen A. M., McGavan L.: A study of the brain changes in alcoholism. *Arch. of Neur. et Psych.*, 1941, 45, 56—73.
20. Schuller E.: Les encephalopaties cerentielles de l'ethylisme chronique. *La Presse Med.*, 1961, 69, 974—976, 1025—1028.

21. Tommasi M.: Les Encephalopathies des Alcooliques. Essai de classification anatomo-pathologique et pathogénique. Thèse de Lyon 1957, 116, 1—159.
22. Victor M., Adams R. D.: A restricted Form of Cerebellar Cortical Degeneration Occuring in Alcoholic Patients. A.M.A. Arch. of Neurology, 1959, 1, 579—688.
23. Warecka K.: Zanik mózdzku u alkoholika. Pol. Tyg. Lek., 1958, 14, 325—328.
24. Wright A.: General pathology and some special complications of alcoholism. Arch. Path., 1941, 32, 670—683.

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

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, MIECZYSLAW SMIALEK, ALICJA PRONASZKO

ZABURZENIA PRZEPUSZCZALNOŚCI
NACZYŃ KRWIONOŚNYCH MÓZGU
W DOŚWIADCZALNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski

Pomimo licznych i wszechstronnych badań, cały szereg elementów patomechanizmu uszkodzenia tkanki nerwowej, związanego z klinicznym zespołem encefalopatii pochodzenia wątrobowego, spowodowanej przez różne, nieswoiste uszkodzenia wątroby, pozostaje nadal niewyjaśniony.

Nieprawidłowości tkanki glejowej, dominujące w obrazie patologicznym mózgu w spontanicznych i doświadczalnych encefalopatiach wątrobowych (Adams, Faley 1949, Baker 1949, Laphame 1961, Mossakowski 1966 a, 1966 b) sugerują, że mamy do czynienia z pierwotną gliopatią, która wtórnie prowadzi do uszkodzenia pozostałych elementów miąższowych mózgu. Istnieją jednak również inne, istotne elementy obrazu patomorfologicznego encefalopatii wątrobowej, takie jak ogniskowe zgąbczenie tkanki nerwowej, typowe zwłaszcza dla tzw. encefalopatii wrotno-układowej (Sherlock i wsp. 1954) oraz uogólniony obrzęk mózgu, występujący w większości przypadków spontanicznej encefalopatii wątrobowej (Mossakowski 1966 a) i w znacznym odsetku encefalopatii doświadczalnej (Mossakowski 1966 b). Powstaje przeto pytanie, czy nieprawidłowości tkanki glejowej, zbliżone swoim charakterem do opisanych przez Bignami'ego i wsp. (1965) oraz Carnoga i wsp. (1967) w przypadkach doświadczalnej encefalopatii ouabainowej, przebiegającej z typowymi ogniskami zgąbczenia tkanki nerwowej, są odpowiedzialne za obie grupy wymienionych zmian, czy też bierze tu udział dodatkowy czynnik — zaburzonej przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu.

Celem podjętych badań było ustalenie charakteru ewentualnych zmian w przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu i ich roli w kształto-

* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480. U. S. Public Health Service, agreement 227704.

waniu obrazu patologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Ponieważ rozwój uszkodzeń tkanki nerwowej w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej jest procesem bardzo powolnym (Lapham 1961, Mossakowski 1966) słuszniejsze wydawało się zastosowanie przewlekłej metody oceny stanu przepuszczalności naczyń, niż użycie rutynowych znaczników barierowych. Przyżyciowa metoda srebrowa, opisana przez Wislockiego i Leduc (1952), w naszym przeświadczeniu najlepiej spełniała te wymagania. Autorzy metody ustalili, że w normalnych warunkach złogi srebra odkładają się jedynie w oponach miękkich, zrębie splotu naczyniówkowego, w ścianach naczyń krwionośnych (wyłącznie w komórkach śródbłonkowych) i w tych okolicach układu nerwowego, które są pozbawione mechanizmów barierowych, takich jak półko krańcowe, szyszynka i lejek przysadki (Wiśniewski, Olszewski 1962). Baldwin (1969) w badaniach nad wpływem hipotermii na stan bariery krwio-mózgowej potwierdził użyteczność tej metody do badań nad stanem przepuszczalności naczyń mózgowych.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 51 szczurach białych, rasy Wistar, obydwu płci. Wiek szczurów na początku doświadczenia wynosił dwa miesiące. W celu wywołania marskości wątroby 30 doświadczalnym zwierzętom wstrzykiwano co drugi dzień czterochlorek węgla w płynnej parafinie, wg metody podanej przez Georgijewa i wsp. (1968), w ilościach 0,1 ml CCl_4 na 100 g wagi ciała. Podskórne iniekcje płynnej parafiny, w takiej samej ilości w przeliczeniu na 100 g wagi ciała, jak zwierzęta doświadczalne otrzymywały 21 zwierząt kontrolnych. Obydwie grupy zwierząt otrzymywały do picia roztwór azotanu srebra, zgodnie z techniką Wislockiego i Leduc (1952).

Zwierzęta uśmiercano w grupach, po upływie 2, 4 i 6 miesięcy od rozpoczęcia doświadczenia, tj. od zastosowania iniekcji czterochloru węgla. W celu uniknięcia ewentualnych różnic związanych z czasokresem podawania roztworu azotanu srebra i wiekiem zwierząt, doświadczenie ustawiono w ten sposób, że wszystkie zwierzęta otrzymywały do picia azotan srebra przez 7 miesięcy i wszystkie uśmiercane były w 9 miesiącu życia. Każda grupa doświadczalna składała się z 10 zwierząt, a kontrolna z 7.

Do badań histologicznych pobrano materiał z trzech standardowych okolic mózgowia (półkule mózgu na wysokości lejka przysadki i w pełni rozwiniętego wzgórza wzrokowego, oraz pień mózgu i mózdzek na linii przejścia mostu w opuszkę) i z wątroby. Materiał utrwalano w 10% obo-

jętej formalinie i zatapiano w parafinie. Skrawki mózgu barwiono hematoksyliną i eozyną, metodą Kanzler-Arendta i Heidenhaina oraz wg metody Gridleya. Mroźnikowe skrawki z mózgu impregnowano ponadto solami złota wg Cajala. Skrawki z wątroby barwiono wyłącznie hematoksyliną-eozyną i impregnowano wg Gridleya. Niebarwione skrawki z obydwu narządów badano w ciemnym polu w celu umiejscowienia złogów srebra. Dodatkowo dla oceny uszkodzenia bariery krwio-mózgowej, po 3 zwierzęta z każdej grupy otrzymały na 2 godziny przed śmiercią dożylnie 2% błękit Evansa w 7% roztworze albuminy wołowej. Rozkład znacznika w tkance oceniano makroskopowo, a następnie na skrawkach w mikroskopie fluorescencyjnym, przy użyciu lampy HBO 200.

WYNIKI

Obserwacje kliniczne: Od 4 miesiąca doświadczenia większość zwierząt wykazywała objawy puchliny brzusznej. Zwierzęta stawały się apatyczne, spowolniały, traciły apetyt, łysiały. Powłoki skórne i śluzówki wykazywały szare zabarwienie. Cztery zwierzęta z grupy 6-miesięcznej i dwa z 4-miesięcznej padły przed zakończeniem doświadczenia.

Obserwacje morfologiczne: U zwierząt grupy kontrolnej nie stwierdzano makroskopowych odchyłeń od stanu prawidłowego, poza szarym zabarwieniem narządów wewnętrznych, opony twardej mózgu i okolicy lejka przysadki.

W preparatach barwionych metodami histologicznymi zarówno w mózgu, jak i w wątrobie, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości morfologicznych. Preparaty z mózgu badane w ciemnym polu wykazały obecność obfitych złogów srebra w mięszu i naczyniach szyszynki (ryc. 1), lejka i tylnego płata przysadki (ryc. 2) oraz w zrębie splotu naczyńkowego (ryc. 3). Mniej obfite złogi metalu były obecne w oponach miękkich i w ścianach naczyń zarówno śród- jak i zewnątrz-mózgowych (ryc. 4). Nie stwierdzono natomiast mięszowych złogów srebra w mózgu. Elementy łącznotkankowe w wątrobie były silnie wyimpregnowane.

Obraz morfologiczny zarówno mózgu, jak i wątroby, u zwierząt doświadczalnych z grupy 2-miesięcznej wykazywał istotne różnice w porównaniu ze zmianami obserwowanymi po 4- i 6-miesięcznym podawaniu czterochloru węgla; uzasadnia to ich odrębne omówienie.

Wątroba u zwierząt z grupy 2-miesięcznej wykazywała różnego stopnia zwyrodnienie tłuszczowe komórek mięszowych, któremu nie towarzyszyły objawy rozplemu elementów tkanki łącznej. W mózgach zwierząt tej grupy obserwowano nieznaczny rozplem gleju astrocytarnego i jego

przerost, szczególnie wyraźny w pograniczu korowo-podkorowym. Zmianom tym towarzyszyły objawy zwyrodnienia astrocytów, przede wszystkim w postaci tzw. kłazmatodendrozy i nielicznych komórek Alzheimerera, typu II. Nie stwierdzano wyraźnych cech obrzęku mózgu. Obraz mózgu badanego w ciemnym polu nie różnił się od obserwowanego u zwierząt kontrolnych.

U zwierząt usypianych po 4 i 6 miesiącach doświadczenia obecny był pełny, typowy obraz marskości wątroby (ryc. 5, 6). W mózgach tych zwierząt obserwowano wszystkie charakterystyczne elementy encefalopatii wątrobowej. Zasadniczy wzorzec zmian był identyczny w obu grupach, pomimo niewielkich różnic ilościowych w natężeniu zmian. Najbardziej uderzającym zjawiskiem był uogólniony rozplam komórek glejowych, obejmujący wszystkie struktury mózgowia, z wyraźną przewagą zmian w pograniczu korowo-podkorowym i w warstwie drobinowej mózdzku. Towarzyszył im przerost pojedynczych astrocytów i ich zwyrodnienie prowadzące do fragmentacji i całkowitego rozpadu wypustek (ryc. 7). We wszystkich formacjach istoty szarej występowały liczne komórki Alzheimerera, typu II (ryc. 8) oraz tzw. komórki przejściowe. W żadnym przypadku nie obserwowano komórek Alzheimerera typu I i komórek Opalskiego. Ponadto liczne komórki nerwowe, we wszystkich skupieniach istoty szarej przede wszystkim korze mózgu, jądrach podstawy i w korze mózdzku, wykazywały uogólnione cechy nieswoistego zwyrodnienia. Nie stwierdzono uchwytnych nieprawidłowości w strukturze naczyń krwionośnych mózgu. U 2 zwierząt z grupy 6-miesięcznej występowały drobne ogniska zwyrodnienia gąbczastego w pniu mózgu. W ciemnym polu złogi srebra w typowych, opisanych powyżej, okolicach mózgu były obfitsze niż u zwierząt kontrolnych. Ponadto obecne były drobne, ziarniste złogi metalu w neuropilu kory mózgu i innych formacji szarych. Ich obfitsze skupienia występowały w otoczeniu naczyń mózgowych (ryc. 9). Liczne komórki glejowe, przede wszystkim astrocyty wypełnione były ziarenkami srebra. Występowały one we wszystkich częściach ośrodkowego układu nerwowego, z wyraźną przewagą istoty białej. Największa liczba astrocytów wyładowanych złogami srebra występowała w okolicy przykomorowej (ryc. 10) i podoponowej mózgu oraz pnia mózgowego. Złogi metalu występowały również w komórkach glejowych spoidła wielkiego i sklepienia mózgu (ryc. 11). Komórki nerwowe zwojów podstawy, jąder mostu, rogu Amona, a w mniejszym stopniu komórki Purkiniego zawierały śródplazmatyczne ziarenka metalu (ryc. 12). Nie obserwowano natomiast wyraźnego wzrostu ilości złogów srebra w śródbłonkach naczyń, w porównaniu z grupą kontrolną. W żadnej grupie zwierząt nie stwierdzono przechodzenia błękitu Evansa poza łożysko naczyniowe.

OMÓWIENIE

Podsumowując nasze obserwacje należy stwierdzić, że doświadczalna marskość wątroby, wywołana u szczurów podawaniem czterochlorku węgla prowadzi do rozwoju typowego obrazu morfologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Zmiany te, choć wyraźnie bardziej nasilone, są identyczne w swoim charakterze i umiejscowieniu z obrazem encefalopatii wątrobowej uzyskiwanej doświadczalnie przy zastosowaniu diety niskobiałkowej (Lapham 1961, Mossakowski 1966), a wykazują daleko idące analogie z obrazem encefalopatii pochodzenia wątrobowego, opisywanej u ludzi (Stadler 1936, Nikołajew 1937, Baker 1949, Mossakowski 1966 a) i ze zmianami obserwowanymi we wrodzonej hyperanemonemii (Bruton i wsp. 1970) u dzieci. Od zmian w encefalopatii wrotno-układowej (Sherlock i wsp. 1954, Summerskill i wsp. 1956, Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964) różni się brakiem lub minimalnym natężeniem zwyrodnienia gąbczastego tkanki nerwowej. Fakt występowania niewielkich zgąbczeń tylko w grupie zwierząt o 6-miesięcznym przebiegu doświadczenia, przy ich braku w grupach o krótszym czasokresie może wskazywać, że zgąbczenia stanowią późną zmianę w obrazie patomorfologicznym encefalopatii wątrobowej.

Nieznaczne zmiany morfologiczne w mózgu występowały już u zwierząt w 2-miesięcznej grupie doświadczalnej, podczas gdy w tym okresie uszkodzenie wątroby polegało jedynie na uogólnionym zwyrodnieniu tłuszczowym komórek mięszowych, bez uchwytnych cech marskości. Wydaje się, że może to stanowić poparcie dla poglądów Nikołajewa (1937), uważającego, że rolę czynnika uszkadzającego ośrodkowy układ nerwowy mogą odgrywać same produkty rozpadu i zwyrodnienia komórki wątrobowej.

Uszkodzeniom tkanki glejowej w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszy zwiększenie przepuszczalności naczyń mózgowych dla soli srebra, które pojawiają się w elementach mięszowych mózgu, takich jak neuropil, astrocyty i niektóre komórki nerwowe. W przypadkach bez zaburzeń w przepuszczalności naczyń odkładanie się soli srebra w mózgu jest ściśle ograniczone do tych jego okolic, które są pozbawione mechanizmów barierowych. Stwierdzono to zarówno w warunkach doświadczalnych (Wislocki, Leduc 1952), jak i w patologii ludzkiej (Hill, Pittsbury 1939). Zwiększenie przepuszczalności naczyń, występujące w naszym materiale, jest identyczne z zaburzeniami obserwowanymi w doświadczalnej hipotermii przez Baldwina (1968). Wydaje się, że mamy tu do czynienia z wybiórczym uszkodzeniem bariery krwio-mózgowej, ponieważ te same zwierzęta nie wykazywały zaburzeń przepuszczalności dla rutynowego, białkowego znacznika barierowego, jakim jest albumina

związana z błękitem Evansa. Ten typ zaburzeń przepuszczalności może odgrywać istotną rolę w patologii ludzkiej, ponieważ mogą one prowadzić do przedostawania się do układu nerwowego szkodliwych, drobno-cząsteczkowych substancji chemicznych, które w warunkach prawidłowych nie przechodzą przez barierę naczyniowo-mózgową, lub ich przedostawanie się przez nią jest wybitnie ograniczone. Do takich substancji może należeć m. in. miedź, której poziom w surowicy krwi znacznie wzrasta w przypadkach marskości wątroby, jak wykazały badania Holmberga i Laurella (1954) i nasze własne (Mossakowski i wsp. 1970).

Na podstawie naszych obserwacji trudno jest w sposób jednoznaczny przesądzić wzajemne zależności między zwiększoną przepuszczalnością naczyń mózgowych dla soli srebra, a uszkodzeniem tkanki glejowej. Uszkodzenie gleju wyprzedza w czasie pojawienie się wyraźnych zaburzeń przepuszczalności naczyniowej. Występuje ono już u zwierząt usypianych po dwóch miesiącach doświadczenia, podczas gdy zaburzenia przepuszczalności pojawiają się dopiero po 4 i 6 miesiącach, tj. w okresie w pełni rozwiniętej encefalopatii. Nie przesądza to oczywiście zależności przyczynowej obu zjawisk. Wydaje się jednak usprawiedliwione przypuszczenie, że uszkodzenie gleju odgrywać może w tym przypadku istotną rolę w zaburzeniach mechanizmu barierowego, które z kolei wpływać mogą na dalszy rozwój i pogłębienie się gliopatii. Wskazuje na to, między innymi, gromadzenie się złogów srebra, nieobojętnego dla tkanki, przede wszystkim w astrocytach. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że zaburzeniom w układzie barierowym, obserwowanym w naszym materiale, nie towarzyszą uchwytnie histologiczne nieprawidłowości struktury ściany naczyniowej.

WNIOSKI

1. Doświadczalna marskość wątroby, wywołana podawaniem czterochlorku węgla prowadzi do rozwoju obrazu morfologicznego encefalopatii wątrobowej, z dominującym uszkodzeniem gleju astrocytarnego.
2. Uszkodzeniom gleju towarzyszą zmiany w przepuszczalności naczyń mózgowych dla soli srebra, podawanych przewlekłe przez cały okres doświadczenia.
3. Zwiększenie przepuszczalności dla soli srebra, przy braku zmian w przepuszczalności dla białkowych znaczników barierowych, wskazuje na wybiórczy charakter uszkodzenia układu barierowego.
4. Wczesne pojawianie się strukturalnych uszkodzeń gleju astrocytarnego, wskazuje na ich prawdopodobną rolę w zaburzeniach mechanizmów barierowych, obserwowanych w przeprowadzonym doświadczeniu.

М. И. Моссаковски, М. Сьмялек, А. Пронашко

НАРУШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме

Целью исследования было определение состояния проницаемости мозговых сосудов в экспериментальной печеночной энцефалопатии. Исследования были проведены на 51 белой крысе расы Вистар. В экспериментальной группе было 30, а в контрольной — 21 крыса.

В экспериментальной группе цирроз печени вызывался подачей четыреххлористого угля в жидком парафине в виде подкожных инъекций. Контрольная группа получала инъекции жидкого парафина. Все животные получали 1,5% раствор азотнокислого серебра для питья в качестве индикатора состояния проницаемости мозговых сосудов.

Повреждение печени по характеру жировой дегенерации наблюдалось спустя два месяца, а полная картина цирроза имела место после 4 и 6 месяцев по ходу опытов. У животных из двухмесячной группы наблюдались легкие изменения в глии, характерные для печеночной энцефалопатии; ее полный морфологический образ проявлялся в мозгах животных умерщвляемых на 4 и 6 месяцев введения четыреххлористого угля, то есть в период полностью оформленного цирроза печени. В этот же период имели место изменения, свидетельствующие о повышенной проницаемости мозговых сосудов для солей серебра при правильном состоянии барьерной системы для альбумина, сопряженного с Эвансблаумом. Этот вид изменений указывает на избирательное повреждение барьерных механизмов для солей серебра при их правильном состоянии для макромолекулярных веществ. Факт, что повреждение глии опережает во времени появление отложений серебра в паренхимных элементах мозга указывает, по мнению авторов, на ее участие в образовании нарушений барьерных механизмов, наблюдаемых в проведенных опытах. Однако, с другой стороны, увеличение проницаемости сосудов может составлять фактор усугубляющий глиопатию.

M. J. Mossakowski, M. Smialek, A. Pronaszko

DISTURBANCES IN PERMEABILITY OF CEREBRAL BLOOD VESSELS IN EXPERIMENTAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Summary

The purpose of the study was to determine the permeability of the cerebral blood vessels in hepatic encephalopathy. The experiments were performed on 51 white Wistar rats. The experimental group consisted of 30 and the control of 21 animals.

In the experimental group, liver cirrhosis was induced by subcutaneous injection of carbon tetrachloride in liquid paraffin. The controls received only liquid paraffin in same amounts as experimental animals. All animals received a 1.5% silver nitrate solution to drink as a marker of the permeability of cerebral vessels.

Liver lesions of the character of lipid degeneration were observed two months after starting the injections, and a full picture of liver cirrhosis could be seen

after 4 and 6 months. In animals of the group sacrificed after 2 months there occurred in the brain delicate changes in the glia, characteristic of hepatic encephalopathy. A full morphological picture of this condition was observed in the brain of animals sacrificed after 4 and 6 months of treatment with carbon tetrachloride, i.e. when cirrhosis reached its full development. At the same time changes occurred indicating an enhanced permeability of the cerebral vessels for silver salts, the state of the blood-brain barrier remaining unchanged for Evans blue labeled albumin. This kind of changes is evidence of selective injury to the barrier mechanisms for silver salts, its state remaining unaltered for macromolecular substances. The fact that damage to glia precedes in time the appearance of silver deposits in the parenchymal elements of the brain seems to suggest, in the authors' opinion, that these lesions contribute to the disturbances in the barrier mechanisms, observed in the present experiments. On the other hand, the enhanced permeability of the vessels may be a factor aggravating gliopathy.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Foley J. M.: The neurological more common types of severe liver disease. *Trans. Amer. Neurol. Soc.*, 1949, 74, 217—225.
2. Baker A. B.: The central nervous system in hepatic disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1949, 8, 283—294.
3. Baldwin M.: Cerebral argyria after hibernation. *Arch. Neurol.*, 1968, 18, 813—816.
4. Bignami A., Palladini G.: Subacute spongiform encephalopathy. An experimental study. *Proc. of Fifth Internat. Congress Neuropath. Excerpta Med.*, Amsterdam 1966, 572—575.
5. Bruton C. J., Corselis J.A.N., Russel A.: Hereditary hyperanemonemia. *Brain*, 1970, w druku.
6. Cornog J. L. Jun., Gonatas N. K., Feierman J. R.: Effects of intracerebral injections of ouabain on the fine structure of rat cerebral cortex. *Am. J. Path.*, 1967, 51, 573—590.
7. Georgijew A., Kołczak M., Węgiel J.: Niektóre obserwacje dotyczące wpływu CCl_4 na wątrobę prawidłową i regenerującą. *Pat. Polska*, 1968, 19, 179—187.
8. Hill W. R., Pillsbury D. M.: Argyria. The pharmacology of silver. *Williams and Wilking*, Baltimore 1939, 172.
9. Halmberg C. G., Laurell C. B.: Oxidase reactions in human plasma caused by ceruloplasmine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1951, 3, 103—108.
10. Lapham L. W.: A study of protoplasmic astrocytes in experimentally produced hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 305—309.
11. Mossakowski M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. *Proc. of the Fifth Intern. Congress of Neuropath. Exp. Med.*, Amsterdam 1966 a, 891—896.
12. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Polska*, 1966 b, 4, 231—304.
13. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encephalopathia porto-systemica. *Neuropat. Pol.*, 1964, 2, 179—192.
14. Mossakowski M. J., Renkawek K., Krańnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic encephalopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berlin)* 1970, 16, 1—16.

15. Nikolajev V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. Virchows Archiv., 1937, 299, 309—315.
16. Sherlock S., Summerskill W. H., White L. P., Phear A. E.: Portalsystemic encephalopathy: neurological complication of liver disease. Lancet, 1954, II, 454.
17. Stadler H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirneränderungen. Z. Neurol., 1936, 154, 626—657.
18. Summerskill W. H. J., Davidson E. A., Sherlock S., Steiner R. E.: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive collateral circulation. Quart. J. Med., 1956, 25, 245—253.
19. Wislocki G. B., Leduc E. H.: Vital staining of the hematoencephalic barrier by silver nitrate and trypan blue and cytological comparison of the neurohypophysis, pineal body, area postrema, intercolumnar tubercle and supraoptic crest. J. Comp. Neurol., 1952, 96, 371—398.
20. Wiśniewski H., Olszewski J.: Vascular permeability in the area postrema and hypothalamus. Neurology, 1963, 13, 385—394.

Adres autorów: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, ul. Dworkowa 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Wyimpregnowana złogami srebra sieć naczyniowa szyszynki. Liczne ziarniste złogi metalu położone poza zrębem naczyniowym. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

Fig. 1. Vascular network of pineal gland impregnated with silver salts. Numerous glanular metal deposits situated beyond vascular stroma. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 2. Obfite złogi metalu w tylnym płacie przysadki mózgowej, położone w ścianie naczyń krwionośnych i w zrębie. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

Fig. 2. Profuse metal deposits in posterior hypophyseal lobe in vascular wall and in stroma. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 3. Wyimpregnowany złogami metalu zręb łącznotkankowy splotu naczyniówkowego komory bocznej. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. X 200.

Fig. 3. Silver impregnated stroma of choroid plexus of lateral ventricle. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 4. Wysrebrzone naczynia i opony miękkie podstawy mózgu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 150 X.

Fig. 4. Silver impregnated vessels and pia-arachnoid of base of brain. Unstained section. Dark field microscopy. X 150.

Ryc. 5. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Typowy obraz doświadczalnej marskości wątroby. Widoczne gniazda zachowanej tkanki mięszkowej, guzki regeneracyjne oraz obfity rozplęł włóknistej tkanki łącznej. H-E. Pow. 200 X.

Fig. 5. Experimental case of 6 months duration. Typical picture of experimental liver cirrhosis. Areas of preserved parenchymal tissue regeneration nodules and profuse connective tissue proliferation are visible. H-E. X 200.

Ryc. 6. Przypadek z 6-miesięcznym przeżyciem. Obfite włókna srebrochłonne pomiędzy gniazdami zachowanych mięszkowych komórek wątroby. Gridley. Pow. 400 X.

Fig. 6. Experimental case of 6 months duration. Abundant argentophilic fibers among islands of preserved parenchymal liver cells. Gridley. X 400.

Ryc. 7. Szczur doświadczalny 4-miesięczny. Widoczne astrocyty z pofragmentaryzowanymi wypustkami. Cajal. Pow. 300 X.

Fig. 7. Experimental case of 4 months duration. Astrocytes with fragmented processes. Klasmatoendrosis. Cajal. X 300.

Ryc. 8. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Widoczne liczne komórki Alzheimera, typu II. H-E. pow. 200 X.

Fig. 8. Experimental case of 6 months duration. Numerous Alzheimer cells, type II. H-E. X 200.

Ryc. 9. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Obfite złogi ziaren srebra w otoczeniu naczyń jąder podstawy. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 300 X.

Fig. 9. Experimental case of 6 months duration. Numerous deposits of silver grains around vessel of basal nuclei. Unstained section. Dark field microscopy. X 300.

Ryc. 10. Szczur doświadczalny 4-miesięczny. Liczne astrocyty wypełnione ziarenkami srebra w podwysiółkowej okolicy komory III. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 240 X.

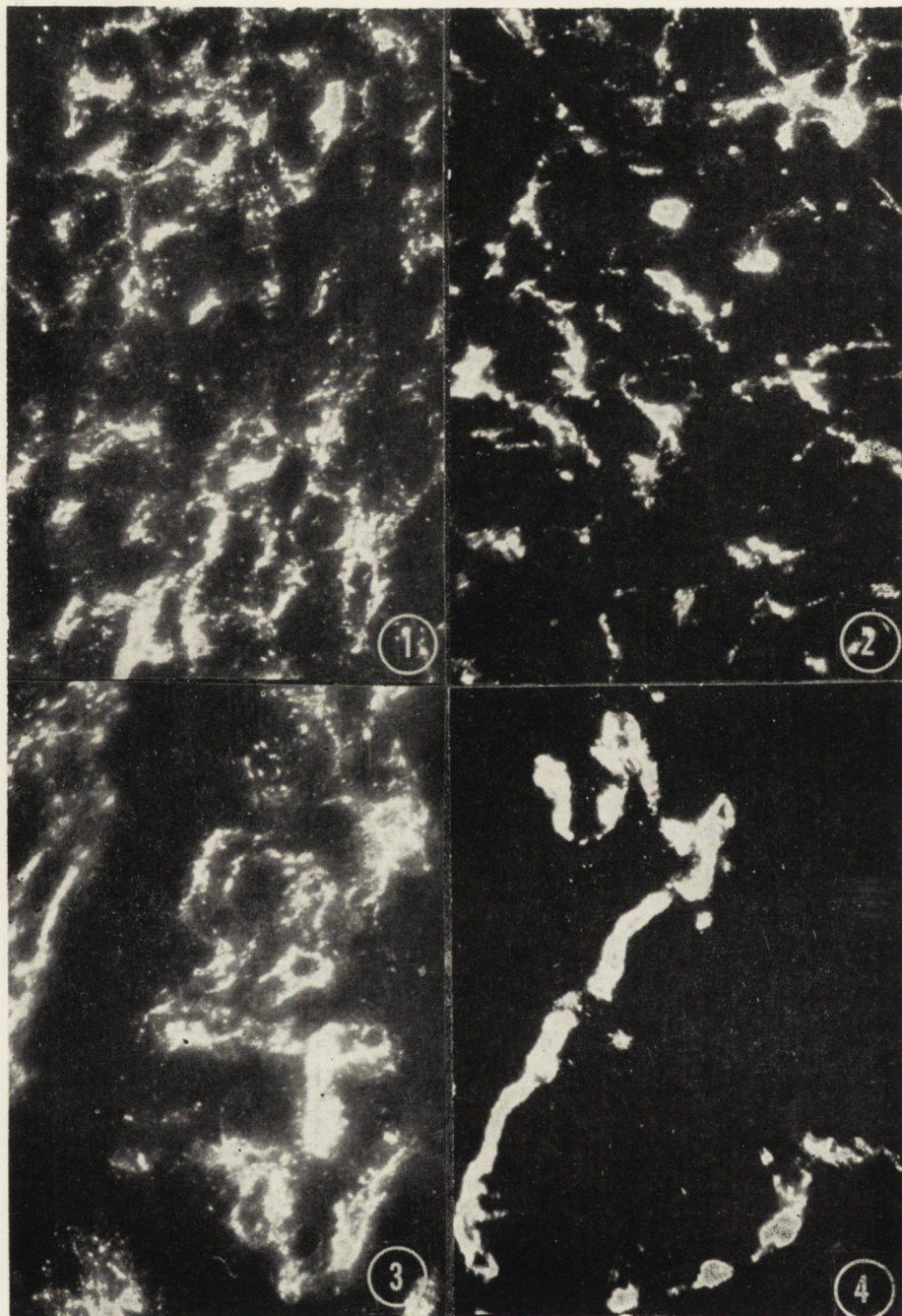
Fig. 10. Experimental case of 4 months duration. Numerous astrocytes filled with silver grains in subependymal region of third ventricle. Unstained section. Dark field microscopy. X 240.

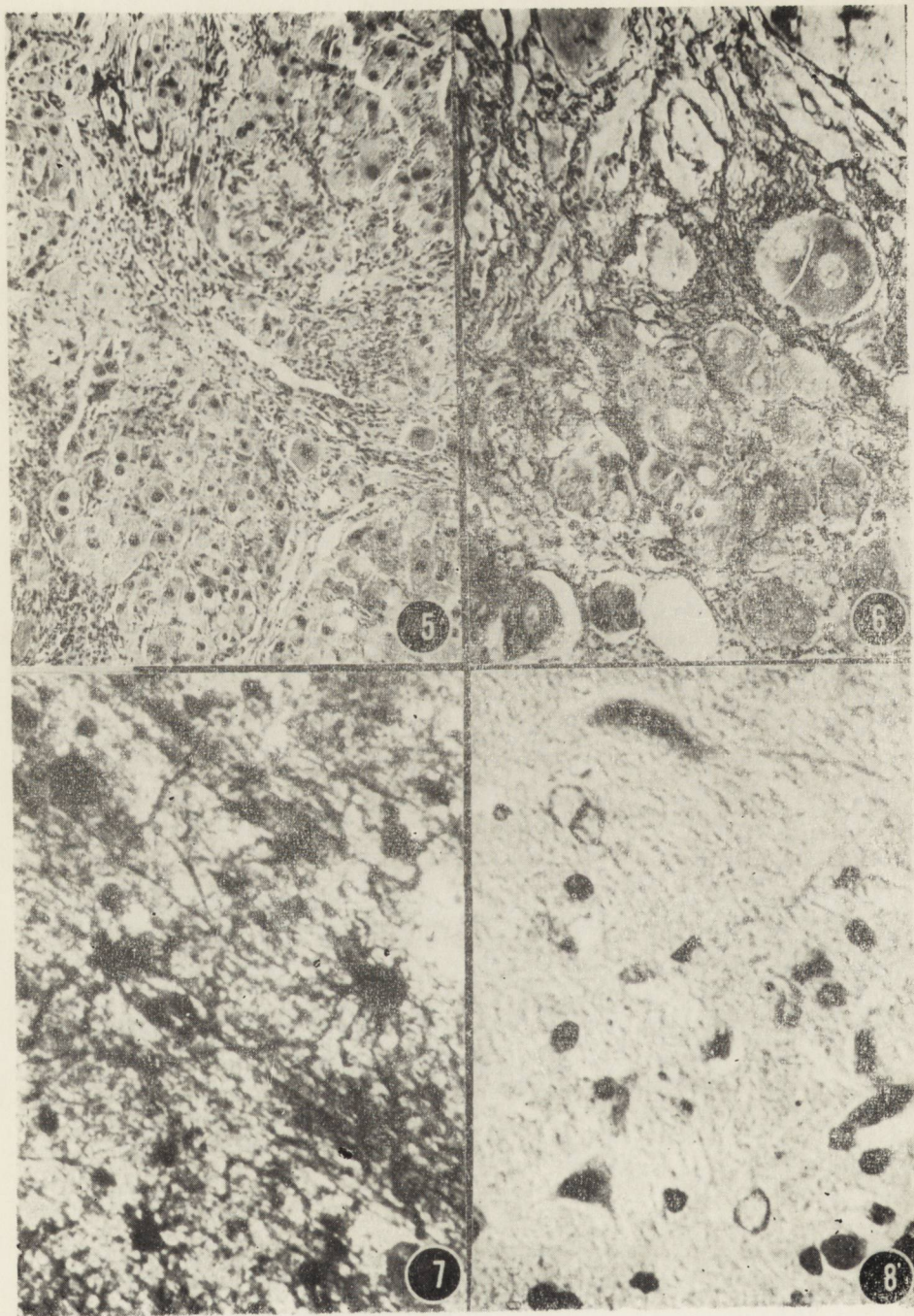
Ryc. 11. Przypadek z 4-miesięcznym przeżyciem. Komórki glejowe sklepienia mózgu wypełnione są świecącymi złogami metalu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

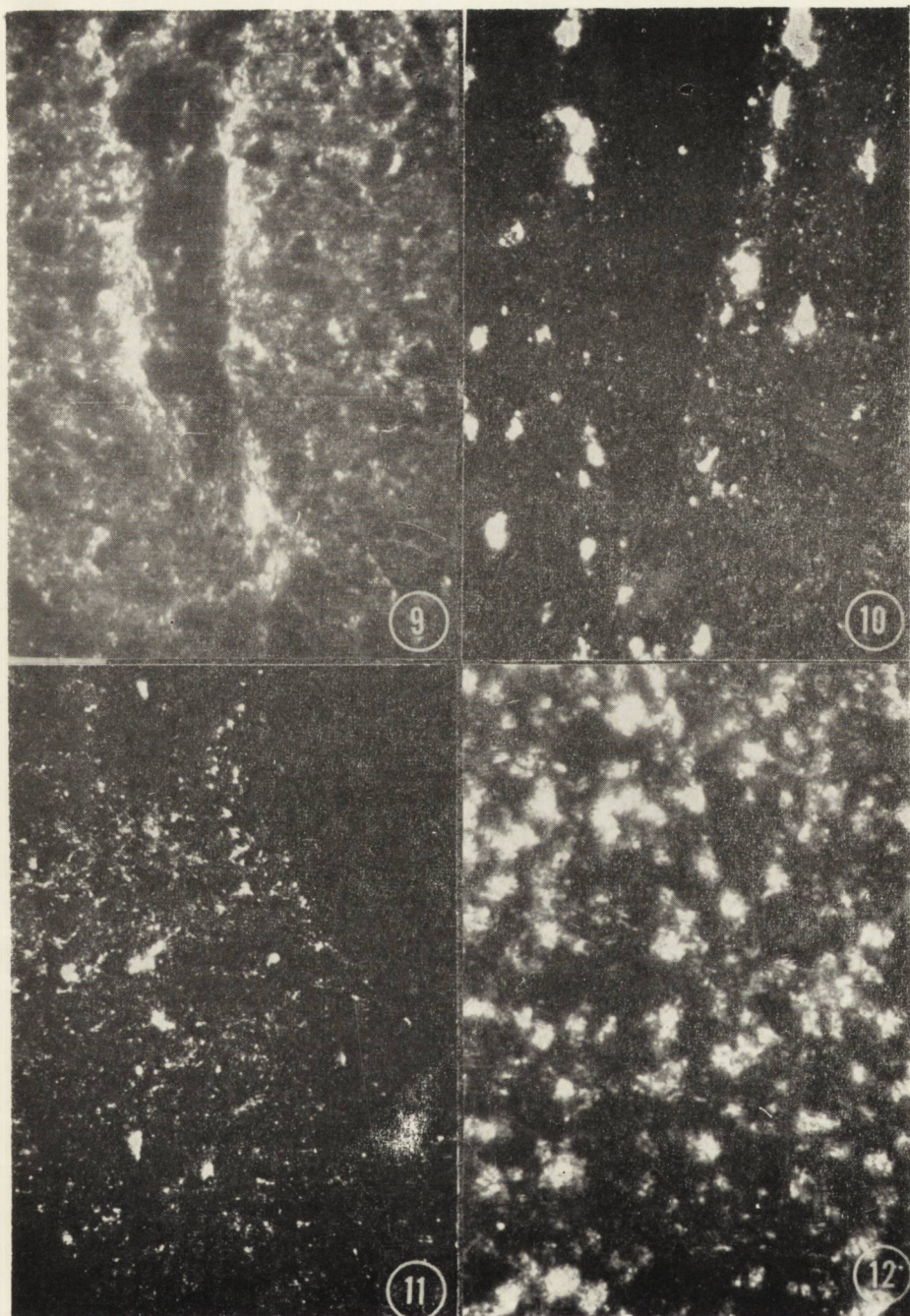
Fig. 11. Experimental case of 4 months duration. Glial cells of fornix are filled with bright metal deposits. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 12. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Jądra podstawy mostu. Większość komórek nerwowych i glejowych wyładowana ziarenkami metalu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

Fig. 12. Experimental case of 6 months duration. Nuclei pontis. Most nerve and glial cells filled with silver grains. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.







MARIA OSTENDA, MIECZYSLAW ŚMIAŁEK, ALICJA PRONASZKO,
WŁADYSŁAW NOWAKOWSKI

ZMIANY LOKALIZACJI I ZAWARTOŚCI GLIKOGENU
ORAZ AKTYWNOŚCI ENZYMÓW METABOLIZUJĄCYCH GLIKOGEN
W MÓZGU SZCZURÓW W CZASIE DOJRZEWANIA,
W WARUNKACH PRAWIDŁOWYCH
I PO NAPROMIENIANIU GAMMA *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski
Oddział Rentgenoterapii Instytutu Onkologii
Kierownik Oddziału: dr med. D. Gajl

Glikogen i glukoza są związkami dostarczającymi niezbędnej energii dla procesów wzrostu tkanek wszystkich narządów, w tym również i ośrodkowego układu nerwowego.

Promienie jonizujące w określonych warunkach mają zdolność hamowania rozwoju niedojrzałej tkanki nerwowej. W dojrzałym mózgu mogą one powodować między innymi odkładanie złogów glikogenu, przy czym wykazano wyraźną zależność zmian w zawartości glikogenu w mózgach dorosłych napromienianych szczurów od czasu, który upłynął od ekspozycji zwierząt na napromienianie (Wolfe i wsp. 1962, Miquel, Haymaker 1965).

Zależność między dojrzewaniem mózgu, a metabolizmem glikogenu pozostaje nie wyjaśniona, podobnie jak nieznany jest wpływ promieniowania jonizującego na metabolizm i gromadzenie się glikogenu w niedojrzałym i dojrzewającym układzie nerwowym.

Celem naszej pracy było określenie zmian w zawartości glikogenu w mózgach szczurów, w trakcie ich rozwoju w warunkach prawidłowych i po ekspozycji na promieniowanie gamma, w tym okresie, kiedy niedojrzała tkanka mózgowa wykazuje znaczną wrażliwość na działanie energii jonizującej (Clemente i wsp. 1960, Yamazaki i wsp. 1960), a jej odczynowość jest inna niż tkanki dojrzałej (Sumi, Hager 1968). Równolegle podjęto próbę cytologicznej lokalizacji glikogenu i aktywności fos-

* Praca częściowo wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480. U.S. Public Health Service, agreement 227704.

forylaz w poszczególnych elementach strukturalnych ośrodkowego układu nerwowego.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 184 szczurach szczepu Wistar. W 4 dniu życia 94 szczury otrzymały jednorazową dawkę 300 r promieni gamma na całe ciało. Źródłem napromienienia była bomba kobaltowa typu „Eldorado A”; przeciętna dawka 100 r/min. Szczury uśmiercane były w 5, 8, 10, 14, 20 i 38 dniu życia. Grupę kontrolną stanowiło 90 szczurów nie-napromienianych, badanych w tych samych okresach życia.

Biochemiczne oznaczanie glikogenu: Do badań ilościowych użyto 60 szczurów napromienionych, podzielonych na 6 grup według wieku, po 10 zwierząt w każdej grupie. Zwierzęta uśmiercano przez dekapitację*. Po zdekapitowaniu, możliwie szybko wyjmowano mózg, dzielono go dwoma cięciami w płaszczyźnie wieńcowej (przez skrzyżowanie wzrokowe i przez pień na poziomie konarów). Błoczki natychmiast zamrażano w mieszaninie suchego lodu i alkoholu metylowego. Czas od momentu dekapitacji do zamrożenia nie przekraczał 1 minuty. Zamrożony mózg ważono na wadze torsyjnej z dokładnością do 0,1 mg i hydrolizowano we wrzącym 30% KOH przez 45 minut, wg metody Pflügera, w modyfikacji Kerra dla oznaczania całkowitego glikogenu. Do gorących próbek dodawano 1,2 ml objętości 95% etanolu na każdy 1 ml płynu i pozostawiano do następnego dnia w temperaturze 4 °C. Wytrącony glikogen po odwirowaniu ekstrahowano trzykrotnie mieszaniną chloroformu i etanolu (1:1 V/V), ogrzewając każdorazowo w 50 °C przez 5 min. Po odwirowaniu supernatant odrzucano. Oczyszczony osad glikogenu hydrolizowano w 1 n HCl przez 3 godziny w temperaturze wrzenia. Następnie po zneutralizowaniu do pH 7,0 uzupełniano do standardowej objętości 7 ml. Glukozę oznaczano według metody Nelsona (Wolfe i wsp. 1962), wykonując każdorazowo po dwie próbki dla każdego szczura. Posługiwano się fotokolorymetrem Fek przy filtrze nr 6, przy długości fali 540 mμ. Jako kontrola służyło 60 szczurów nienapromienionych.

Histochemiczne oznaczanie glikogenu: Napromienionych 13 szczurów użyto do badań histochemicznych nad lokalizacją glikogenu w tkance mózgowej. Błoczki pobierane sposobem opisanym powyżej, utrwalano w płynie Rossmanna, zatapiano w parafinie, skrawano na mikrotomie i wykonywano odczyn PAS według Mowry, kontrolując trawieniem diastazą i blokując dimedonem (Pearse 1960). Grupę kontrolną stanowiło 12 szczurów nienapromienianych.

Histochemiczne oznaczanie aktywności fosforylaz: Do badań histochemicznych nad lokalizacją aktywności fosforylaz w tkance mózgowej użyto 21 napromienionych szczurów. Oznaczano fosforylazę a (Fa), a + b (Fa + b) oraz fosforylazę całkowitą (Ft) (total), według Takeuchi i Kuriaki w modyfikacji Godlewskiego (1964). Kontrolę metody przeprowadzano inkubując skrawki w ślepym substracie. We wszystkich badanych mózgach, po wykonaniu odczynu na fosforylasy, wykonywano odczyn PAS (z kontrolą diastazą i dimedonem), dla uzyskania trwałych preparatów z lepszą

* We wstępnych doświadczeniach zwierzęta uśmiercano przez zamrożenie w płynnym azocie. Nie znaleziono różnic zawartości glikogenu w zależności od sposobu uśmiercania zwierząt i pobierania zamrożonej, czy niezamrożonej tkanki mózgowej. Dlatego w dalszych doświadczeniach stosowano dekapitację.

lokalizacją cytologiczną. Jako kontrola służyły mózgi 18 szczurów nienapromienianych.

WYNIKI

Badania biochemiczne: U szczurów nienapromienianych obserwowano narastanie zawartości glikogenu w mózgu w okresie od 5 do 38 dnia życia. Przyrost ten przebiega nierównomiernie. W 5 dniu życia zawartość glikogenu w mózgu szczura jest niska, narasta ona bardzo znacznie w okresie od 5 do 8 dnia życia. Między 8 a 10 dniem przyrost zawartości glikogenu jest nieznamienisty statystycznie. Kolejna wyżka zawartości glikogenu występuje pomiędzy 10 a 14 dniem życia, po czym utrzymuje się na tym samym poziomie do 20 dnia życia. Między 28 a 38 dniem, tj. dniem zakończenia naszych obserwacji następuje kolejny wzrost zawartości glikogenu w mózgu (tab. 1, wykres 1).

Tabela 1. Zawartość glikogenu wyrażona w mg glukozy 100 g tkanki w mózgach zwierząt kontrolnych i napromienianych

Table 1. Glycogen contents in brain tissue of control and irradiated animals counted as mgs glucose per 100 g of tissue

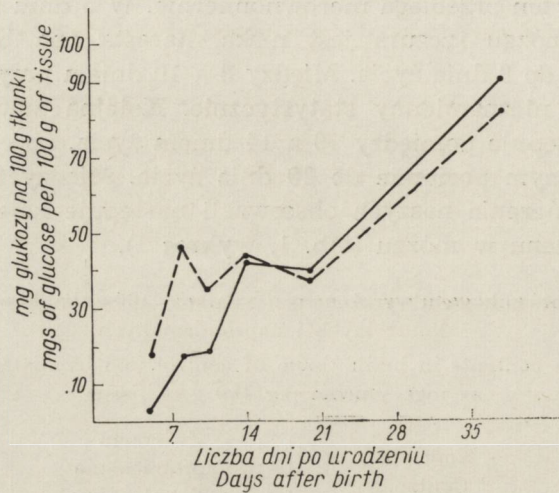
Wiek szczurów Age of rats	Kontrola Control	Zwierzęta napromieniane Irradiated animals	t	p
	mg glukozy/100 g tkanki mgs of glucose per 100 g of tissue \bar{x}	mg glukozy/100 g tkanki mgs of glucose per 100 g of tissue \bar{x}		
5-dniowe 5 days	3,8 ± 0,68	18,62 ± 4,50	10,278	0,001
8-dniowe 8 days	18,1 ± 2,69	45,96 ± 9,03	9,362	0,001
10-dniowe 10 days	18,8 ± 6,33	34,71 ± 4,93	6,267	0,001
14-dniowe 14 days	41,5 ± 6,403	44,3 ± 1,535	1,346	0,8—0,9
20-dniowe 20 days	40,0 ± 3,703	37,2 ± 4,406	1,556	1
38-dniowe 38 days	90,1 ± 8,85	81,3 ± 2,82	2,969	0,1—0,2

\bar{x} — średnia arytmetyczna ± średni błąd średniej
arithmetic mean ± standard error of mean

t — wg wzoru Studenta
Student's t

p — znamienność statystyczna
significance of difference

U szczurów napromienianych obserwuje się w okresie między 5 a 8 dniem życia wybitne podwyższenie poziomu glikogenu w mózgu w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych (wykres 1). Zawartość glikogenu wzrasta bardzo znacznie już w 5 dniu życia tj. w 24 godziny po ekspozycji na działanie promieni gamma; przyrost ten osiąga maksimum w 8 dniu życia. Od tego dnia poziom glikogenu w mózgu zaczyna się stopniowo



Wykres 1. Zawartość glikogenu wyrażona w mg glukozy na 100 g tkanki w mózgu zwierząt kontrolnych i napromienianych; — — — zwierzęta kontrolne; — — — zwierzęta napromieniowane.

Diagram 1. Content of glycogen in brain tissue of control and irradiated animals counted as mgs of glucose per 100 gs of tissue; — — — controls animals; — — — irradiated animals.

obniżać, osiągając w 14 dniu wartości spotykane u zwierząt niezapromienianych. W 38 dniu życia u szczurów napromienianych następowało obniżenie zawartości glikogenu w mózgu — był on niższy niż u zwierząt kontrolnych.

Zmiany umiejscowienia glikogenu i aktywności fosforylaz w okresie rozwoju mózgu szczura: W 5 dniu życia histochemicznie wykrywalną aktywność fosforylaz znajdujemy jedynie w oponach miękkich mózgu, w splocie naczyniówkowym i w wyściółce (ryc. 1); podobnie umiejscowione są złogi glikogenu, które występują ponadto w nielicznych komórkach nerwowych (ryc. 2) i glejowych zwłaszcza w okolicach okołokomorowych. Przeważają one w komórkach glejowych istoty białej (ryc. 3). Nie stwierdzono natomiast złogów glikogenowych w warstwie rozrodzkiej mózdzku. Analogiczny obraz stwierdzono u szczurów 8-dniowych. W 10 dniu życia aktywność fosforylaz pojawia się w ugrupowaniach komórkowych wzgórza, gałki bladej i jądra ogoniastego, jak również w korze. Glikogen jest głównie zlokalizowany w gleju i w jego wypust-

kach, występuje jednak również w niektórych neuronach (ryc. 4, 5). W 14 dniu życia aktywność fosforylaz stwierdzano prawie we wszystkich strukturach mózgu: w wyściółce (ryc. 6), oponach, istocie białej, korze i jądrach podkorowych. Ziarnistości glikogenu obficie występują w istocie białej, w zróżnicowanym w tym okresie gleju. Nie stwierdzono natomiast złogów glikogenu w warstwie rozrodczej mózdzku, nawet w sąsiedztwie komórek, znajdujących się w różnych fazach podziału mitotycznego, chociaż występują one w pojedynczych komórkach Purkiniego (ryc. 7). W 20 dniu życia aktywność fosforylaz wykazuje wyraźne zróżnicowanie w poszczególnych strukturach mózgu np.: wzdłuż pasm torebki wewnętrznej, w warstwach kory np. w rogu Amona (ryc. 8). Ziarna glikogenu występują dość skąpo, przeważnie w istocie białej w gleju i w jego wypustkach. W 38 dniu życia lokalizacja glikogenu i fosforylaz nie różni się od stwierdzanej w poprzedniej grupie. Należy podkreślić, że pojawienie się aktywności fosforylasy **a + b** stwierdzono w tych samych okolicach i w tym samym czasie. Odczyn różnił się tylko intensywnością, wysoką dla fosforylaz **t i a + b**, a znacznie niższą dla fosforylasy **a**.

Zmiany umiejscowienia glikogenu i aktywności fosforylaz w dojrzewającym mózgu szczura po napromienieniu: W 5 dniu życia ziarna glikogenu oraz aktywność fosforylaz pojawiają się już w wielu strukturach mózgu, takich np. jak: wzgórze, prążkowie, kora, w których u zwierząt kontrolnych występują dopiero w 10 dniu życia. Ogólnie umiejscowienie aktywności fosforylaz i glikogenu w 8 dniu życia przypomina obraz stwierdzany w poprzedniej grupie. Odczyn na fosforylasy daje się dokładniej zlokalizować w gleju i w jego wypustkach (ryc. 9, 10). Glikogen występuje w cytoplazmie gleju i neuronów. Pomiędzy 10 a 20 dniem życia lokalizacja aktywności fosforylaz odpowiada stwierdzanej w tym okresie u szczurów nienapromienianych. Podobnie glikogen znajduje się w tych samych okolicach, co u szczurów nienapromienianych, w tym samym wieku. Ziarnistości przeważają w istocie białej w gleju, najobficiej występują w wyściółce i w warstwie podwyściółkowej (ryc. 11, 12). W 38 dniu życia obraz nie różni się od spotykanego u zwierząt kontrolnych.

OMÓWIENIE

W czasie rozwoju mózgu szczura narasta w nim poziom glikogenu. Nie jest to jednak wzrost równomierny: gwałtowne narastanie zawartości glikogenu przypadające między 5—8, 10—14, oraz 20—38 dniem życia jest przerywane okresami zastoju (między 8—10 i 14—20 dniem życia).

Okres narastania zawartości glikogenu w mózgu, między 5 a 8 dniem życia, jest równocześnie okresem szybkiego rozwoju cytologicznego tkanki

mózgowej: trwa różnicowanie komórek glejowych (Noetzel 1965) i ich migracja z warstw rozrodczych do struktur docelowych (Altman, Gopal 1966, Altman 1966, Altman i wsp. 1968, Bass i wsp. 1969). Osłonki mielinowe w tym okresie wprawdzie nie wybarwiają się metodami klasycznymi (Gilmore, Arrington 1967, Farkas-Bargeton, Thieffry 1967), jednakże glioza mielinizacyjna w niektórych strukturach osiąga już znaczne natężenie (Schonbach i wsp. 1968), a w mikroskopie elektronowym stwierdza się pojawienie elementów osłonki mielinowej (Bass i wsp. 1969). Poziom lipidów — składników mieliny — jest niski w stosunku do spotykanego w mózgach dojrzałych (Bass i wsp. 1969).

Okres między 10 i 14 dniem życia jest z kolei okresem intensywnego różnicowania komórek i ich migracji, dojrzewania naczyń włosowatych i narastania sieci dendrytów. Pod koniec tego okresu procesy te są bardzo zaawansowane, ale jeszcze nie zakończone (Altman 1968, Craigie 1955, Eayrs, Goodhead 1959). Dodatkowo barwienie na mielinę pojawia się w wielu strukturach, narasta aktywność enzymów oksydoredukcyjnych w gleju istoty białej (Schonbach i wsp. 1969), a poziom lipidów zwolna wzrasta (Bass i wsp. 1969).

Od 20 do 38 dnia życia zawartość glikogenu w mózgu narasta nadal. W 38 dniu poziom glikogenu zbliża się do wartości stwierdzanych w naszym laboratorium u zwierząt dorosłych. Według większości autorów cytologiczne procesy rozwojowe mózgu są już w tym czasie zakończone: różnicowanie gleju trwa bowiem do 14 dnia (Noetzel 1965), migracja komórek do 13 dnia (Altman 1966), dojrzewanie kapilarów do 10 dnia (Craigie 1955), arboryzacja dendrytów do 18 dnia (Eayrs, Goodhead 1959), synteza białek narasta liniowo do 20 dnia (Bass i wsp. 1969), a prawie cała istota biała (poza *c. callosum*) wykazuje dodatkowo barwienie na mielinę już 26-go dnia (Farkas-Bargeton, Thieffry 1967, Duckett, Blunt 1967). Narastanie lipidów — składników mieliny — jest, jak wynika z badań mikrochemicznych (Bass i wsp. 1969) wysokie między 30 i 40 dniem, trwa więc w okresie, gdy badania mikroskopowe wykazują pełną mielinizację.

W badanym przez nas materiale poziom glikogenu narasta z różną intensywnością od 5 do 38 dnia życia. Wzrost ten w dojrzewającym mózgu przypada więc na okres narastania tłuszczowych składników mieliny, nazywany przez Schonbacha „mielinizacją”. Pierwsza faza przyrostu glikogenu poprzedza pojawienie się widocznej w mikroskopie osłonki mielinowej, druga faza wzrostu odpowiada okresowi tworzenia osłonki.

Fazy wzrostu glikogenu w naszym materiale były przedzielone dwiema fazami zastoju: między 8—10 i 14—20 dniem. Różnice w poziomie glikogenu między poszczególnymi grupami wieku pozostawały w tym czasie statystycznie nieznamienne. W obu okresach zastoju trwają procesy mie-

linizacji, a w pierwszym z nich (8—10 dzień) również różnicowanie i migracja komórek. Narastanie poziomu glikogenu nie jest więc równoległe do procesów dojrzewania morfologicznego tkanki nerwowej. Wzrost zawartości glikogenu w mózgu (20—38 dzień życia) przypada na okres, kiedy cytologiczne procesy rozwojowe są już zakończone. Krzywa zawartości glikogenu uzyskana w naszym materiale przypomina krzywe narastania lipidów w przebiegu mielinizacji ośrodkowego układu nerwowego szczurów (cholesterolu, proteolipidów). Może to wskazywać na odgrywanie przez glikogen pewnej roli w procesach tworzenia mieliny i syntezy jej składników (Bass i wsp. 1969). Lokalizacja glikogenu w dojrzewającej tkance mózgowej, badana metodami histochemicznymi, odpowiada lokalizacji aktywności fosforylaz, która w miarę rozwoju pojawia się sukcesywnie w różnych jego strukturach w „porządku filogenetycznym”, narastając do 20 dnia życia. W dojrzałych mózgach glikogen jest obecny jedynie w niektórych okolicach tzw. półka krańcowego, w ścianach komór i ścianach naczyń krwionośnych; aktywność fosforylaz jest w mózgu dojrzałym zlokalizowana tak samo, jak i glikogen i jest znacznie niższa od aktywności w mózgach niedojrzałych (Shimizu, Okaada 1957).

W naszym materiale glikogen występował, niezależnie od wieku badanego szczura, w warstwie wyściółkowej i podwyściółkowej (strefa rozrodcza), w niektórych komórkach glejowych oraz w sąsiedztwie naczyń. We wczesnych etapach rozwoju, między 5 a 8 dniem, glikogen stwierdzano również w pojedynczych neuronach oraz w istocie białej, zarówno wzdłuż jej włókien, jak i w oligodendrogleju. Natomiast nie spotkaliśmy glikogenu w warstwie ziarnistej zewnętrznej (strefa rozrodcza mózdzku), nawet w okolicach bogatych w podziały mitotyczne.

Gromadzenie glikogenu w astrocytach i wyściółce było opisywane przez wielu autorów (Oksche 1961, Ibrahim i wsp. 1968, Wolff 1968) i stało się podstawą do wyciągnięcia wniosku o specjalnej roli astrocytów w przemianie węglowodanów — innej niż oligodendrogleju (Estable-Puig i wsp. 1964, Friede 1965). W naszym materiale, u zwierząt młodych, glikogen był zlokalizowany przede wszystkim w istocie białej, zarówno w wypustkach astrocytów jak i oligogleju. Lokalizacja glikogenu w istocie białej niedojrzałych mózgowi zwłaszcza w oligogleju, czynnym w procesie mielinizacji (Bunge i wsp. 1962) może się wiązać z jego współudziałem w procesie tworzenia osłonek mielinowych.

Napromienianie spowodowało znaczne zmiany zawartości glikogenu w mózgu dojrzewających zwierząt, przy jego zasadniczo niezmiennym rozmieszczeniu w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. W mózgach zwierząt napromienianych stwierdziliśmy znaczny wzrost zawartości glikogenu w okresie między 5 i 8 dniem życia, tj. po upływie 24—96 godzin od ekspozycji na działanie promieni gamma, z jego

późniejszym powrotem do normy, odpowiadającej wartościom otrzymywanym u zwierząt kontrolnych (wykres 1). Krzywe narastania glikogenu, od 10 dnia życia u zwierząt napromienianych i kontrolnych przebiegały niemal równolegle, a różnice poziomu glikogenu były od tego momentu statystycznie nieznamienne. W tym samym okresie 24—96 godzin po ekspozycji, wzrastała znacznie histochemicznie stwierdzalna aktywność fosforylaza, pojawiając się w tych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, w których w warunkach prawidłowych występuje dopiero między 10 a 14 dniem życia.

Wzrost zawartości glikogenu w tkance mózgowej po zadziałaniu czynników szkodliwych, między innymi promieni jonizujących, był niejednokrotnie opisywany w różnych układach doświadczalnych (Miquel, Haymaker 1965, Ibrahim i wsp. 1968, Wolfe i wsp. 1962, Klatzo i wsp. 1961, Biernat i wsp. 1968, Oksche 1961, Mossakowski i wsp. 1968). Zwierzęta młode odznaczają się wyższą promienioczułością niż dojrzałe. Zwłaszcza napromienianie szczurów pomiędzy 1 a 4 dniem życia — w okresie premielinizacyjnym — daje znacznie większe efekty niż w okresach późniejszych (Clemente i wsp. 1960, Yamazaki i wsp. 1960). Powoduje ono zaburzenia rozwoju zwierząt, o charakterze ogólnego niedorozwoju (mniejszy wzrost, niedowaga — Gajewski, Majle 1968), lub w dojrzewaniu układów o wyższej promienioczułości, np. zaburzenia mielinizacji (Schjeide i wsp. 1968), lub zahamowanie syntezy białek (de Vellis i wsp. 1967).

W świetle tych obserwacji można by oczekiwać istotnych różnic w zaburzeniach zawartości glikogenu w mózgu po napromienianiu w zależności od stopnia rozwoju ośrodkowego układu nerwowego. Tymczasem w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez Wolfa i wsp. (1962) u dorosłych zwierząt w podobnych warunkach doświadczalnych otrzymujemy w naszym materiale zastanawiające podobieństwo w dynamice narastania zmian. Wolfe i wsp. (1962) stwierdzili mianowicie narastanie zawartości glikogenu w mózgu w okresie od 39 do 130 godziny po ekspozycji, a następnie jego spadek. Po 26 dniach zawartość glikogenu w mózgu spada poniżej wartości wyjściowej*.

Wyniki uzyskane przez nas na materiale zwierząt niedojrzałych, przy nieco innych okresach czasu od ekspozycji i innym rodzaju energii jonizującej, różniły się jedynie ilościowo od cytowanych powyżej. Były one wyższe, ale podobnie rozłożone w czasie. Obserwowaliśmy wzrost poziomu glikogenu od 24 do 144 godziny po ekspozycji, po czym następował spa-

* W naszym materiale 34 dnia po ekspozycji stwierdziliśmy obniżenie zawartości glikogenu w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Jest to okres w którym mogą się pojawiać późne zmiany popromienne. Zagadnienia związane z ich powstawaniem wymagałyby jednak odrębnych badań.

dek, aż do wartości odpowiadających prawidłowym. Wskazuje to na występowanie wkrótce po napromienieniu zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, które są odwracalne i nie mają wpływu na dalszy rozwój tkanki mózgowej. Nie są one zależne w swoim charakterze od stopnia zróżnicowania tkanki nerwowej. W wielu układach doświadczalnych (Clemente i wsp. 1960, Sumi, Hager 1968, Fleischhauer, Schmalbach 1968) stwierdzano, że młoda tkanka mózgowa różni się odczynowością od tkanki dojrzałej. Odmiennosc ta uwarunkowana jest między innymi bardzo małą ilością astrocytów w mózгах młodych, niemożnością wytwarzania przez niedojrzałą tkankę mózgową gliozy reparacyjnej, ubóstwem sieci dendrytów i niedojrzałością sieci naczyńniowej.

W naszym materiale lokalizacja glikogenu po napromienieniu pozostała zasadniczo niezmieniona, poza wyraźnym narastaniem jej zawartości w istocie białej (zarówno w oligodendrogleju, jak i astrocytach) i częstym pojawianiem się ziaren glikogenu w neuronach. Stwierdzana więc przez badaczy odmienna reaktywność mózgu noworodka szczurzego, w naszym doświadczeniu polegała jedynie na znaczniejszym wzroście glikogenu po napromienieniu, na jego występowaniu w przeważającej ilości w istocie białej we wszystkich rodzajach gleju, a nie jedynie w astrocytach oraz na przyspieszeniu histochemicznego ujawniania się aktywności fosforylaz w tych strukturach mózgu, w których u zwierząt prawidłowych w rozwoju pojawia się w okresie późniejszym.

М. Остенда, М. Сьялек, А. Пронашко, В. Новаковски

ИЗМЕНЕНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИИ И СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОГЕНА,
А ТАКЖЕ АКТИВНОСТИ ЭНЗИМОВ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ ГЛИКОГЕН
В МОЗГУ КРЫСЫ ВО ВРЕМЯ СОЗРЕВАНИЯ В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ
И ПОСЛЕ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Резюме

В созревающих мозгах крыс наблюдалось в течение развития увеличение содержания гликосена, характеризующееся двукратным „скачком” между пятым и восьмым и десятым и четырнадцатым днем жизни. Увеличение уровня гликосена не протекало параллельно с цитологическим созреванием мозговой ткани. Активность фосфорилаз появлялась в развитии мозга постепенно в разных его структурах, в „филогенетическом порядке”, параллельно с появлением гликосена. Гликоген не обнаруживает локализационного предрасположения к генеративным зонам. У крыс, облученных на 4 день жизни дозой 300 ргт гамма-лучей на целое тело, проявился кратковременный и обратимый рост содержания гликосена вскоре по экспозиции (24—96 часов). Динамика изменений не отличалась от получаемой в мозгах взрослых особей в аналогичных экспериментальных условиях. Локализация гликосена и фосфорилаз оставалась

после облучения в основном неизменной. Активность фосфорилаз, между 5 и 8 днем жизни, значительно возросла в коре и подкорковых ядрах. Гликоген в этом периоде находился главным образом в белом веществе, как в астро- так и в олигодендроглии.

M. Ostenda, M. Śmiałek, A. Pronaszko, W. Nowakowski

CHANGES IN GLYCOGEN LOCALIZATION AND CONTENT AND ACTIVITY OF ENZYMES METABOLIZING GLYCOGEN IN RAT BRAIN DURING MATURATION UNDER NORMAL CONDITIONS AND AFTER GAMMA IRRADIATION

Summary

In the maturing brains of rats an increase in glycogen content was found in the period of development. It was characterized by a twofold „leap” between the 5th and 8th, and the 10th and 14th day of life. The rise of the glycogen level did not occur parallelly to the cytological maturation of brain tissue. Phosphorylase activity appeared successively in various brain structures during development, in phylogenic order together with the appearance of glycogen. Glycogen does not exhibit a predilection for localization in the germinal zones.

In rats subjected to whole-body irradiation on the 4th day of life with a 300 r dose of gamma rays, a short and reversible increase in glycogen content occurred in the early period after exposure (24—96 h). The dynamics of these changes did not differ from that observed in the brains of adult animals under similar experimental conditions. The localization of glycogen and phosphorylases remained unchanged after irradiation. Phosphorylase activity, between the 5th and 8th day of life greatly increased in the cortex and subcortical nuclei. In this period glycogen was mainly present in the white matter both in astro- and oligodendroglia.

PIŚMIENNICTWO

1. Altman J., Gopal Das D.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritium thymidine in neonate rats with special reference to postnatal neurogenesis in some brain region. *J. Comp. Neurol.*, 1966, 126, 3, 337—360.
2. Altman J.: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. II. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in infant rats with special reference to postnatal neurogenesis in some brain region. *J. Comp. Neurol.*, 1966, 128, 431—460.
3. Altman J., Anderson W. J., Wright K. A.: Differential radiosensitivity of stationary and Migratory Primitive Cells in the Brains of Infant Rats. *Exp. Neurol.*, 1968, 22, 52—74.
4. Bass N. H., Netsky M. G., Young E.: Microchemical studies of postnatal development in rat cerebrum. 2. Formation of myelin. *Neurology (Minneap.)* 1969, 19, 405—414.

5. Biernat B., Lierse W., Franke H. D.: Die Reaktion des neurosekretorischen Zwischenhirn-Hypophysensystem beim Meerschweinchen nach Röntgenbestrahlung (200 kV). *Zeit. Zellforsch.*, 1968, 90, 447—453.
6. Bunge M. B., Bunge R. P., Pappas G. D.: Electron microscopic Demonstration of Connections between Glia and Myelin Sheaths in the developing mammalian Central Nervous System. *J. Cell. Biol.*, 196, 2, 12, 2.
7. Clemente C. D., Yamazaki J. N., Bennet L. R., Mc Fall R. A.: Brain radiation in newborn rats and differential effects of increased age. II. Microscope observation. *Neurology (Minneap.)*, 1960, 10, 669—675.
8. Craigie E. H.: Vascular pattern of the developing Nervous System. *Biochemistry of the developing Nervous System*. Ed. Waelsch, Acad. Press., 1955, pp. 281—300.
9. Duckett S., Blunt M. J.: Sequential Appearance of Phosphoglycerides and Protein in developing Myelin. *Nature*, 1967, 215, 1192—1193.
10. Eayrs J. T., Goodhead B.: Postnatal Development of the Cerebral Cortex in the Rat. *J. Anatom.*, 1959, 93, 385—402.
11. Estable-Puig J. F., de Estable R. F., Tobias C., Haymaker W.: Degeneration and Regeneration of Myelinated Fibres in the Cerebral and Cerebellar Cortex following damage from Ionizing Particle Radiation. *Acta Neuropath.*, 1964, 4, 175—190.
12. Farkas-Bargeton E., Thieffry S.: Etudes histoenzymologiques de la maturation du cerveau chez le rat. Regional Development of the Brain in Early Life. Blackwell 1967.
13. Fleischhauer K., Schmalbach K.: Vergleichende Untersuchungen über die Reaktionsweise des jugendlichen und des erwachsene Gehirnes nach intracerebraler Injektion von Aluminiumhydroxyd. *Acta Neuropath.*, 1968, 11, 311—329.
14. Friede R. L.: Enzyme histochemistry of Neuroglia. *Progress in Brain Research. Biology of Neuroglia*, 1965, v. 15, pp. 35—47.
15. Godlewski H.: Histochemistry of glycogen synthetase an phosphorylases in normal and pathologic tissues. *Acta Histochem.*, 1964. Suppl. IV, 24—41.
16. Gajewski A., Majle T.: Zmiany w rozwoju myszy napromienionych Co⁶⁰ we wczesnym okresie noworodkowym. XXIV Zjazd Radiologów Polskich, PZWL, Warszawa 1968, pp. 104—105.
17. Gilmore S. A., Arrington R. W.: Effects x-rays on the maturing nervous system. *Neurology (Minneap.)*, 1967, 17, 1059—1067.
18. Ibrahim M., Miquel J., Haymaker W.: Glycogen, Phosphorylase and Branching Enzyme in Experimental Pathological Conditions in the rat brain. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1968, 27, 119.
19. Klatzo I., Miquel J., Tobias C., Haymaker W.: Effects of α -particle radiation on the rat brain including vascular permeability and glycogen studies. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 459—483.
20. Miquel J., Haymaker W.: Astroglial reactions to ionizing radiation: with emphasis on glycogen accumulation. *Progress in Brain Research Biology of Glia*, 1965, v. 15, 89—114.
21. Mossakowski M. J., Long D. M., Myers H. E., de Curet H. R., Klatzo I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1968, 27, 500—516.
22. Noetzel H.: Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung und Differenzierung der Glia. *Proceedings of the V Int. Congr. of Neuropath. Zürich*. Excerpta Med. Found., 1965, 802—806.

23. Oksche A.: Der histochemisch nachweisbare Glycogenaufbau und Abbau in dem Astrocyten und Ependyzellen als Beispiel einer funktionsabhängigen Stoffwechselaktivität der Neuroglia. Z. Zellforsch., 1961, 54, 307—361.
24. Pearse A. E. G.: Histochemistry. Churchill (London) 1960, pp. 832—833.
25. Schonbach J., Hu K. H., Friede R. L.: Cellular and chemical Changes During Myelination. J. Comp. Neurol., 1968, 27—37.
26. Schjede O. A., Yamazaki J., Haack K., Ciminelli E., Clemente C. D.: Biochemical and morphological aspects of radiation inhibition of myelin formation. Acta Radiol., 1966, 5, 185—203.
27. Shimizu N. Okaada M.: Histochemical Distribution of Phosphorylase in Rodent Brain from Newborn in Adults. J. Histochem. Cytochem., 1957, 5, 459—471.
28. Sumi S. M., Hager M.: Electron Microscopic Study of the Reaction of the Newborn Rat Brain to Injury. Acta Neuropath., 1968, 10, 324—335.
29. Vellis de J., Schjeide O. A., Clemente C. D.: Protein Synthesis and Enzymic Patterns in the Developing brain Following head x-irradiation of newborn rats. J. Neurochem., 1967, 14, 499—511.
30. Wolfe L. S., Klatzo I., Miquel J., Tobias C., Haymaker W.: Effect of α -particle irradiation on brain glycogen in the rat. J. Neurochem., 1962, 8, 213—218.
31. Wolff H.: Histochemische und elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Glycogenverteilung im Hypothalamus einiger Winterschläfer. Z. Zellforsch., 1963, 88, 223—261.
32. Yamazaki J. N., Bennett L. R., Mc Fall R. A., Clemente C. D.: Brain radiation in newborn rats and differential effects of intracerebral age. I. Clinical observation. Neurology (Minneapolis) 1960, 10, 530—536.

Adres autorów: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, ul. Dworkowa 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Mózg szczura 5-dniowego. Splot i wyściółka komory III. Aktywność fosforylazy a widoczna jest tylko w splotie naczyńwłokowym i wyściółce. Pow. 100 \times .

Fig. 1. Brain of 5-day old rat. Plexus and ependyma of III ventricle. Thalamus. Phosphorylase activity is present only in choroid plexus and ependyma. $\times 100$.

Ryc. 2. Mózg szczura 5-dniowego. *Nucleus mesencephalicus nervi V.* Neurony i komórki glejowe zawierają w cytoplazmie ziarna glikogenu. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 400 \times .

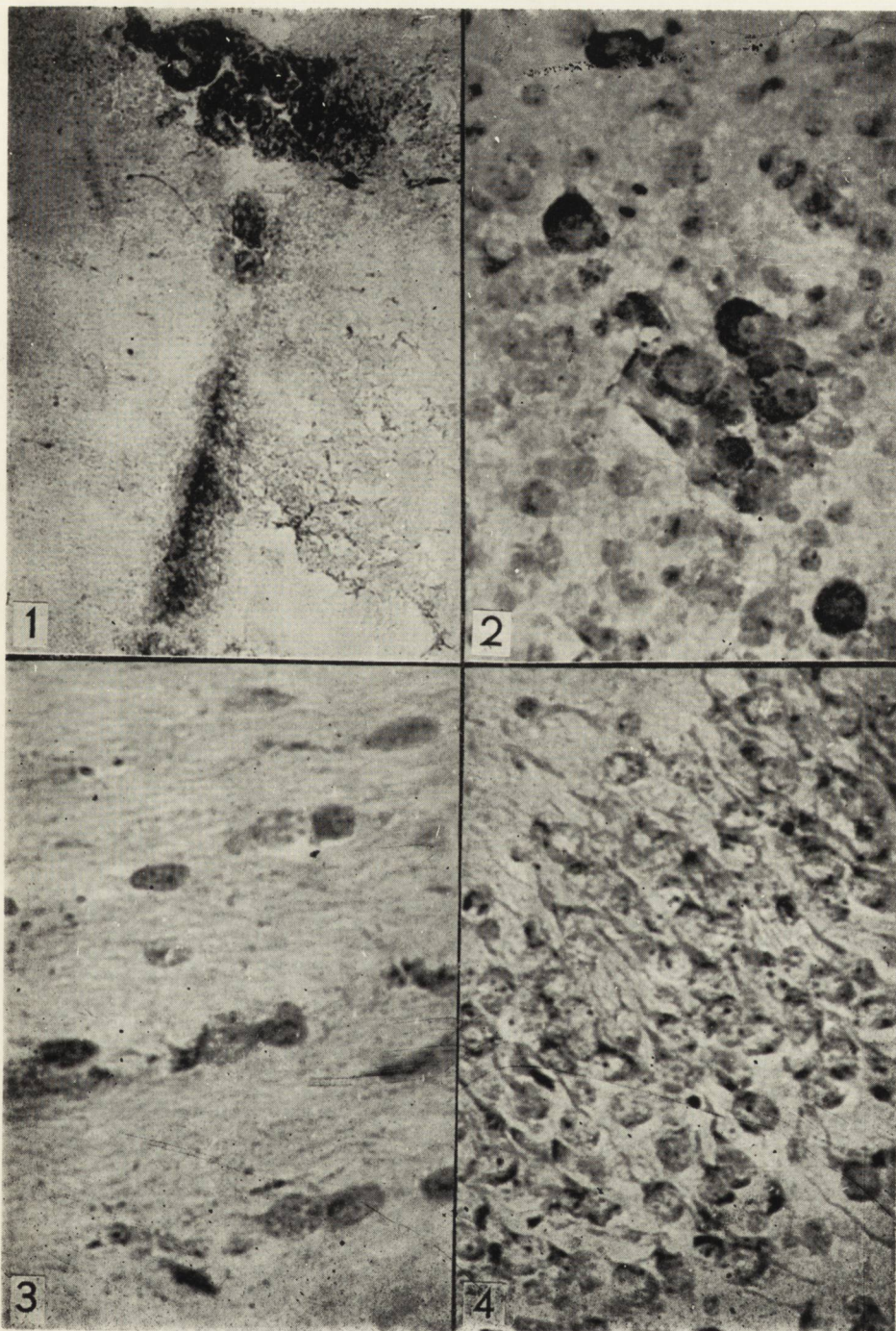
Fig. 2. Brain of 5-day old rat. *Nucleus mesencephalicus nervi V.* Neurons and glial cells contains glycogen granules in cytoplasm. PAS — Dimedon — Hematoxylin. $\times 400$.

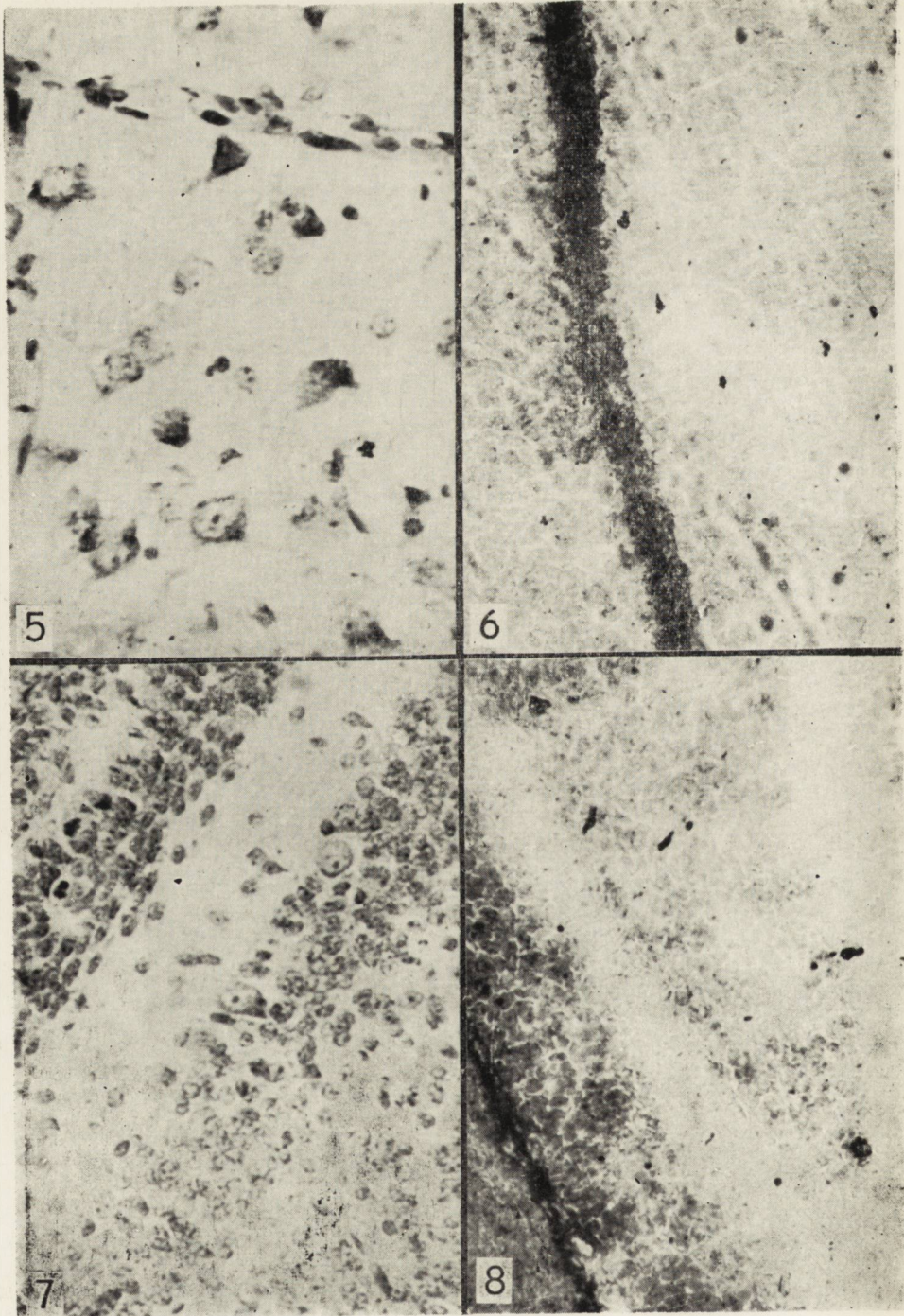
Ryc. 3. Mózg szczura 8-dniowego. *Corpus callosum.* Komórki glejowe, których cytoplazma zawiera ziarna glikogenu. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 600 \times .

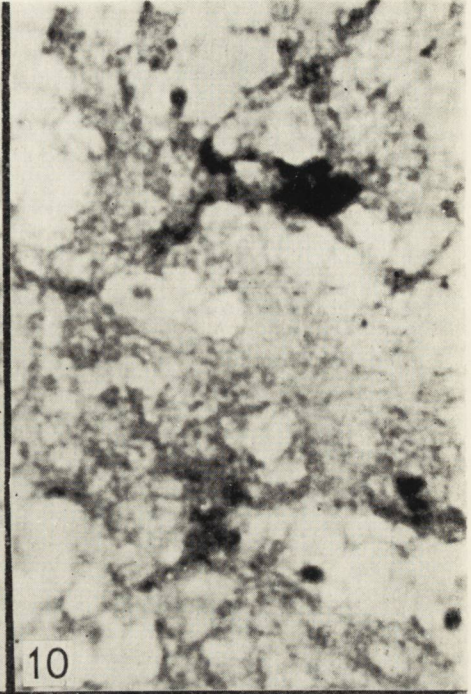
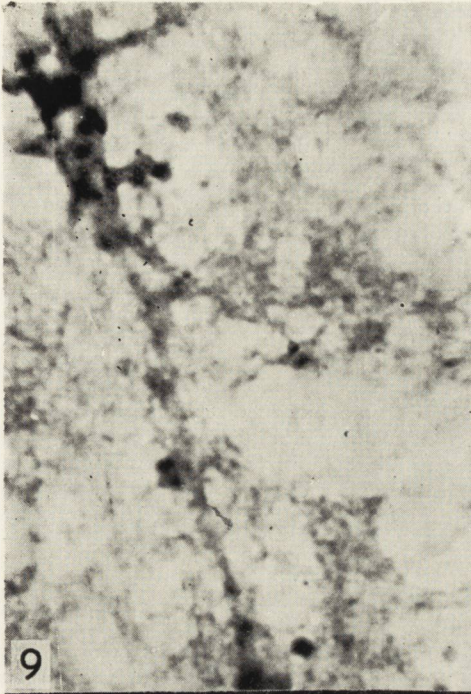
Fig. 3. Brain of 8-day old rat. *Corpus callosum.* Glial cells with protoplasm containing glycogen. PAS — Dimedon — Hematoxylin. $\times 600$.

Ryc. 4. Mózg szczura 10-dniowego. Kora amonalna. Liczne neurony zawierające w cytoplazmie złoży glikogenu. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 400 \times .

Fig. 4. Brain of 10-day old rat. Ammon's horn. Numerous nerve cells contain glycogen. PAS — Dimedon — Hematoxylin. $\times 400$.







Ryc. 5. Mózg szczura 10-dniowego. *Neocortex*. Ziarna glikogenu znajdują się w kilku neuronach sąsiadujących z naczyniem. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 400 ×.

Fig. 5. Brain of 10-day old rat. *Neocortex*. Glycogen grains are present in several neurons adjacent to blood vessel. PAS — Dimedon — Hematoxylin. ×400.

Ryc. 6. Mózg szczura 14-dniowego. Wyściółka komory III i wzgórze. Aktywność fosforylasy **a+b** bardzo żywa w wyściółce, widoczne jest również we wzgórzu. Pow. 200 ×.

Fig. 6. Brain of 14-day old rat. Ependyma of the III ventricle. Thalamus. Strong phosphorylase **a+b** activity in ependymal cells and also in thalamus. ×200.

Ryc. 7. Mózdzek szczura 14-dniowego. W warstwie ziarnistej zewnętrznej widoczne są mitozy. Glikogen znajduje się tylko w pojedynczych komórkach Purkinjego. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 280 ×.

Fig. 7. Cerebellum of 14-day old rat. Mitoses are visible in the external granular layer. Glycogen granules are present only in single Purkinje cells. PAS — Dimedon — Hematoxylin. ×280.

Ryc. 8. Mózg szczura 20-dniowego. Róg Amona. Aktywność enzymatyczna silnie dodatnia w wyściółce wykazuje wyraźne zróżnicowanie warstwowe w korze amonalnej. Pow. 100 ×.

Fig. 8. Brain of 20-day old rat. Ammon's horn. Enzymatic activity strongly positive in ependyma, shows striking differences in the particular cortex layers. ×100.

Ryc. 9. Mózg szczura 8-dniowego po napromienianiu. *Corpus callosum*. Komórka glejowa o dodatnim odczynie enzymatycznym. F **a+b** PAS — Dimedon. Pow. 900 ×.

Fig. 9. Brain of 8-day old rat after irradiation. *Corpus callosum*. Glial cell with positive enzymatic reaction. Ph **a+b** — PAS — Dimedon. ×900.

Ryc. 10. Mózg szczura 8-dniowego po napromienieniu. *Corpus callosum*. Aktywność enzymatyczna w komórce glejowej i jej wypustkach. F **a+b** — PAS — Dimedon. Pow. 900 ×.

Fig. 10. Brain of irradiated 8-day old rat. *Corpus callosum*. Enzymatic activity in glial cell and its processes. Ph **a+b** — PAS — Dimedon. ×900.

Ryc. 11. Mózg szczura 10-dniowego po napromienianiu. Wyściółka i strefa podwyściółkowa bogate w glikogen. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. 600 ×.

Fig. 11. Brain of irradiated 10-day old rat. Ependyma and subependymal layer rich in glycogen deposits. PAS — Dimedon — Hematoxylin. ×600.

Ryc. 12. Mózg szczura 38-dniowego. Wyściółka uboga w glikogen. PAS — Dimedon — Hematoksylina. Pow. ×200.

Fig. 12. Brain of 38-day old rat. Ependyma poor in glycogen. PAS — Dimedon — Hematoxylin. ×200.

BARBARA BADURSKA, ANNA FIDZIAŃSKA, HANNA JĘDRZEJOWSKA

NEMALINE MYOPATHY

Department of Neurology, Medical School, Warsaw
Head: Professor I. Hausmanowa-Petrusewicz, M. D.

With the advances in biochemical, histopathological and histochemical methods, new pathological entities have been distinguished in the group of myopathies, e. g. such diseases as nemaline myopathy, central core disease, myotubular myopathy and muscular forms of glycogenoses. We present below two cases observed in our Department in which nemaline myopathy was diagnosed on the basis of histopathological examinations.

CASE REPORTS

Case 1. — A 3.5 year-old boy was hospitalized in the Department because of troubles in walking. It was the only child of young healthy parents, born of a normal pregnancy, the delivery having been concluded by caesarean section because of lack of labor. The boy began to walk in his 16th month of life. From the beginning he walked and ran clumsily, had trouble when climbing stairs and when rising from a lying position. According to his mother's statement, the disease did not progress. His parents were relatives. Medical examination showed: winging scapulae, slender upper and lower extremities (Fig. 1), atrophy of thigh muscles, hypotony, weakness of proximal muscles, triceps muscle reflexes and knee reflexes were abolished, the other reflexes being maintained. Waddling gait. He rises to standing position by "climbing up himself". Cranial nerves — no changes, the setting of the spine normal. No other changes in clinical examination were found. Laboratory data: blood count, erythrocyte sedimentation rate, Wassermann's test, urinalysis, enzymes level (aldolase, transaminase, creatine-phosphokinase — normal). EEG within age limits. EMG of the biceps brachii and quadriceps femoris muscle showed an insignificant shortening of the potential duration and an increased percentage of polyphasic potentials.

Case 2. — A 10-year-old boy, the only child of young, healthy non-related parents, was hospitalized at the Department because of impaired motor function. Pregnancy and delivery were normal. Both psychic and motor development in infancy were normal. Approximately in his 5th year of life it was noted that the boy's motor function was inferior to that of his peers; his running was poorer, he had slight trouble when climbing stairs and rising from a lying position. For the last two years an improvement in the boy's physical condition had been noticed. Neurological examination showed discrete deviations: flattened muscles of



Fig. 1. Case 1. 3.5-year-old boy — nemaline myopathy.

Ryc. 1. Przypadek 1. Chłopiec 3,5-letni — miopatia nemalinowa.

the shoulder girdle, thin, long extremities (Fig. 2), muscular strength somewhat reduced bilaterally in leg flexors. A slight thoracal scoliosis. He correctly walked, ran and rised from a lying position. No other changes in clinical examination were observed. Laboratory data: blood count, urinalysis, erythrocyte sedimentation rate, Wassermann's reaction, level of aldolase and transaminases were normal; creatine phosphokinase level doubled. EMG examination of the biceps brachii and quadriceps femoris muscles showed increased percentage of polyphasis potentials and a slight pathologic interference at maximal effort.

LIGHT AND ELECTRON-MICROSCOPIC EXAMINATION

In the first case a biopsy from the quadriceps femoris muscle, and in the second case — from the deltoid muscle, were taken for light and electron-microscopic examination. The tissue for histological examination was fixed in formalin, embedded in paraffin and then stained with hematoxylin and eosin, by the van Gieson and PTAH methods'. The tissue for histochemical examination was quickly frozen on tissue holders, than cut

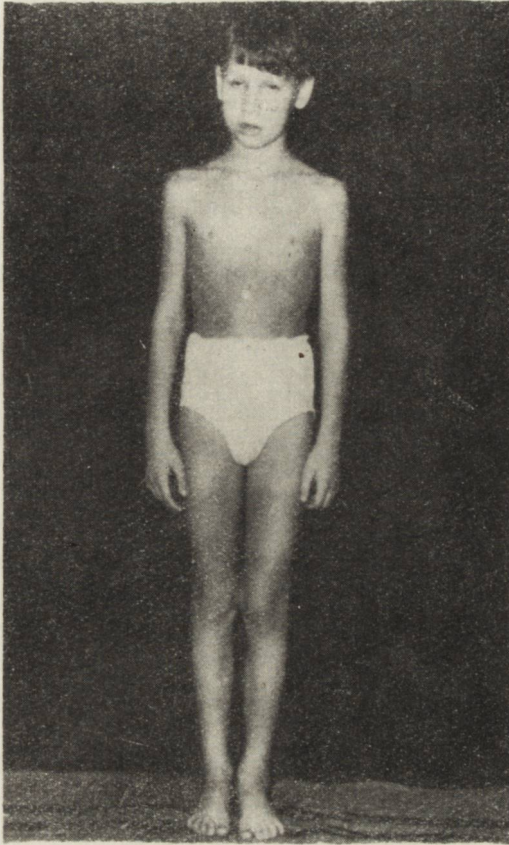


Fig. 2. Case 2. 10-year-old boy — nemaline myopathy.

Ryc. 2. Przypadek 2. Chłopiec 10-letni — miopatia nemalinowa.

in cryostat. The activity of the following enzymes was examined: succinic dehydrogenase after Pearse, lactic dehydrogenase after Novikoff, menadion-linked α -glycerophosphate dehydrogenase after Barka, myofibrillar adenosine triphosphatase after Padykula and Herman, phosphorylase **a** and **b** after Takeuchi and Kuriaki.

For electron microscope examination the samples of biopsy material were fixed for 2 hours in a 3.6 per cent glutaraldehyde solution in cacodylic buffer, pH 7.4, cooled down to 0°—4° C; then it was additionally stained with 2 per cent OsO₄ in cacodylic buffer, pH 7.4, for 2 hours. Material was immersed in epon after previous ethanol dehydration. The specimens were cut in Reichert's ultramicrotome, additionally stained with uranyl acetate and examined in J. E. M. 7 electron microscope.

In the first case histological examination showed an striking prevalence of fibres with a diameter up to 15 μ (normal). Numerous muscle

fibres showed the presence of areas with an increased cross striation (Fig. 3). In the other muscle fibres — small agglomerations of rod-shaped particles were seen. These changes were mostly located on the periphery of the fibre. One muscle fibre underwent changes on a longer tract, the changes embracing nearly the entire section of the muscle fibre and leaving only a narrow zone of unchanged myofibrils on the periphery. The changes appeared as darkly stained granules of various shapes and small rods, and were irregularly distributed (Fig. 4). The above described changes were most evident in specimens stained by the PTAH method. Also single hyalinized muscle fibres were observed in the specimen. Endomysium showed no changes. Histochemical examination showed no abnormality except of decreased activity of phosphorylase a activity, as compared with normal muscle specimens.

In the electron microscope, apart from muscle cells with a normal structure, the following findings were seen: 1) cells containing numerous nemaline structures (Fig. 5). In longitudinal sections rod-like bodies (R) of elongated shape, extending through as many as two sarcomeres (Fig. 6) showing well preserved cross striation, were seen. The rod-like bodies showed a tendency to occur in the subsarcolemmal and perinuclear regions. Very often, changed, widened Z lines were present concomitantly with nemaline structures; 2) muscle cells whose very narrow „rarefied” myofibrils contained widened Z lines of an irregular, often rectangular shape (Fig. 7). Numerous unchanged, transversal and longitudinal channels of the sarcoplasmic reticulum were seen in the interfibrillar spaces of these cells; 3) muscle cells in which the myofibrils had lost their continuity because of the destruction of filaments in various parts of a sarcomere. The widened interfibrillar spaces contained numerous glycogen particles and single, excessively extended channels of the sarcoplasmic reticulum.

In the second case histological examination showed majority of muscle fibres with 20 μ diameter approx. (normal). Many fibres contained agglomerations of irregularly placed, darkly stained small rod-shaped particles in otherwise normal muscle fibres. These changes were, in general, situated at the periphery of the fibre and were visible only in specimens stained by the PTAH method. Outside the changed area, the muscle fibres showed no changes. Endomysium without any abnormality. Histochemical examination revealed no abnormality, except decreased activity of phosphorylase a.

In the electron microscope, apart from normal muscle cells, those containing nemaline structures and changed Z lines were visible; no pronounced destructive changes were found in myofibrils.

DISCUSSION

Histological changes characteristic for nemaline myopathy have been known for a long time, but they were treated as artefacts (Adams, et al. 1962). Shy et al. (1963) were the first to stress that the changes constituted a real abnormality of the muscle cell. The authors studied the morphology of these changes, and from the group of myopathies they isolated the disease, in which the changes appeared, and called it rod or nemaline myopathy. From that time already 27 cases of this disease have been published in the literature. The first descriptions concerned children suffering from congenital, non-progressive lesion of the muscles (Shy et al. 1963, Conen et al. 1963). Among the symptoms characteristic for this disease were enumerated: generalized flaccidity in infancy, facial weakness, dysmorphia of the skeletal system (high arched palate, elongated facial skull, deformations of the chest and spine) (Hudson et al. 1967, Myle et al. 1967). It seemed that the newly described disease constituted a nosologically separate pathological entity with a relatively constant clinical picture. Further publications prove, however, that the clinical symptomatology may vary. Thus, cases were described with both a congenital form (Engel W. K. et al. 1964, Price et al. 1965, Engel A. G. et al. 1967), and with a late onset of the disease (Engel W. K. 1966, Hefferman et al. 1968), non-progressive (Afifi et al. 1965, Gonatas et al. 1966, Hopkins et al. 1966) and progressive forms (Engel A. G. 1966, Hudson et al. 1967, Hefferman et al. 1968), a case ending lethally in the first year of life (Shafiq et al. 1967, Kolin 1967) and those with a developed clinical syndrome (Price et al. 1965, Hefferman et al. 1968), and with minimal deviations in the neurological condition (Gonatas et al. 1966, Nienhuis et al. 1967). It could be concluded from the literature that the disease is not confined to one sex (ratio of females to males 16:11) and it occurs either sporadically or in families. In family cases the analysis of pedigrees points to dominant inheritance (Spiro et al. 1965, Gonatas et al. 1966, Hopkins et al. 1966).

In view of the variability of the clinical picture of the disease, histological examination of the muscles is the only diagnostic criterion. This examination reveals agglomerations of small rod-shaped particles in numerous muscle fibres. These changes are most easily estimated by PTAH staining. The other muscle fibres either remain unchanged, or they may exhibit non-specific myopathic changes.

The changes found in rod myopathy have become the subject of great interest in recent years.

The chemical structure of the nemaline particles is a controversial point. Some authors consider these nemaline structures to be a product

of the Z line and, basing on the similarity in structure of the Z line and tropomyosin B (Huxley 1963) they advance the hypothesis that nemaline particles consist of tropomyosin B (Price et al. 1965, Gonatas 1966). Further investigations (Engel A. G. et al. 1967) point to the differences between the size of the rectangles forming the Z line (in transversal section), and the size of rectangles forming the network of nemaline structures. Also, experimental attempts at the extraction of fibrillar proteins revealed the same solubility of nemaline structures and of actin filaments with preservation of amorphous material in the Z line site (Engel A. G. et al. 1967). These investigations point to some chemical differences between nemaline particles and the Z line. The facts that actin filaments and nemaline structures are soluble in the same solvents and that they dissolve at the same time duration may speak in favour of the similarity of their proteins, or of a similar solubility of these proteins (Engel A. G. et al. 1967). The above considerations indicate the presence of actin or tropomyosin or the two proteins together in the nemaline structures.

Although the presence of nemaline particles in the muscle cell is considered as a specific change, some data might imply a revision of this view. In our material (Fidziańska 1969) we found isolated nemaline-like structures in congenital dystrophy and in a case of spinal muscular atrophy. Rewcastle and Humphrey (1965) found them in a case of lupus erythematosus, and Resnick et al. (1968) — in experimental tenotomy. It is to be expected that the nearest future will bring a solution of this problem.

LEGENDS FOR FIGURES

Fig. 3. The limited areas of increased cross striation (arrow) in otherwise normal muscle fibre. Quadriceps femoris muscle. PTAH stain. $\times 400$.

Ryc. 3. Odcinkowa zmiana w postaci wzmocnienia poprzecznego prążkowania (strzałka). Pozostałe części włókna mięśniowego niezmiennione. Mięsień czworogłowy uda. Barwienie met. PTAH. Pow. $400 \times$.

Fig. 4. Agglomerations of small rod-shaped particles occupying a long part of the muscle fibre. Quadriceps femoris muscle. PTAH stain. $\times 200$.

Ryc. 4. Skupienia nitkowatych tworów (rod-shaped particles) zajmują długi odcinek włókna mięśniowego. Mięsień czworogłowy uda. Barwienie met. PTAH. Pow. $200 \times$.

Fig. 5. Longitudinal section. M. quadriceps femoris. Electron micrograph $\times 7000$. A large number nemaline structures are seen inside the muscle cell.

Ryc. 5. Przekrój podłużny. M. czworogłowy uda. Pow. $7.000 \times$. Wewnątrz komórki mięśniowej widoczne liczne struktury nitkowate.

Fig. 6. Longitudinal section. M. quadriceps femoris. Electron micrograph $\times 48.000$. Rod-like body extends through two sarcomeres.

Ryc. 6. Przekrój podłużny. M. czworogłowy. uda. Pow. $48.000 \times$. Ciało nitkowate ciągnące się wzdłuż dwu sarkomerów.

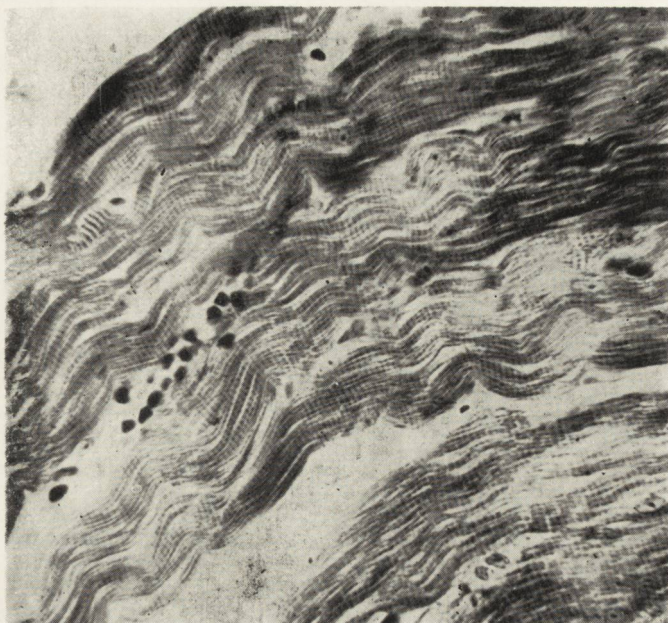


Fig. 3

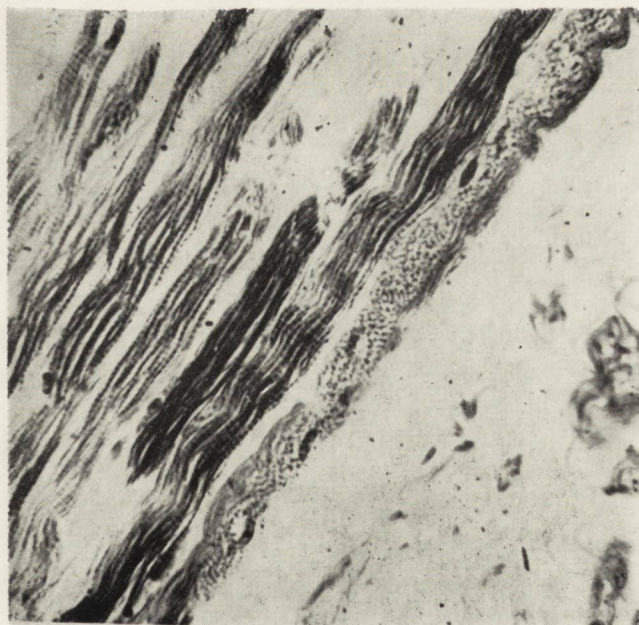


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

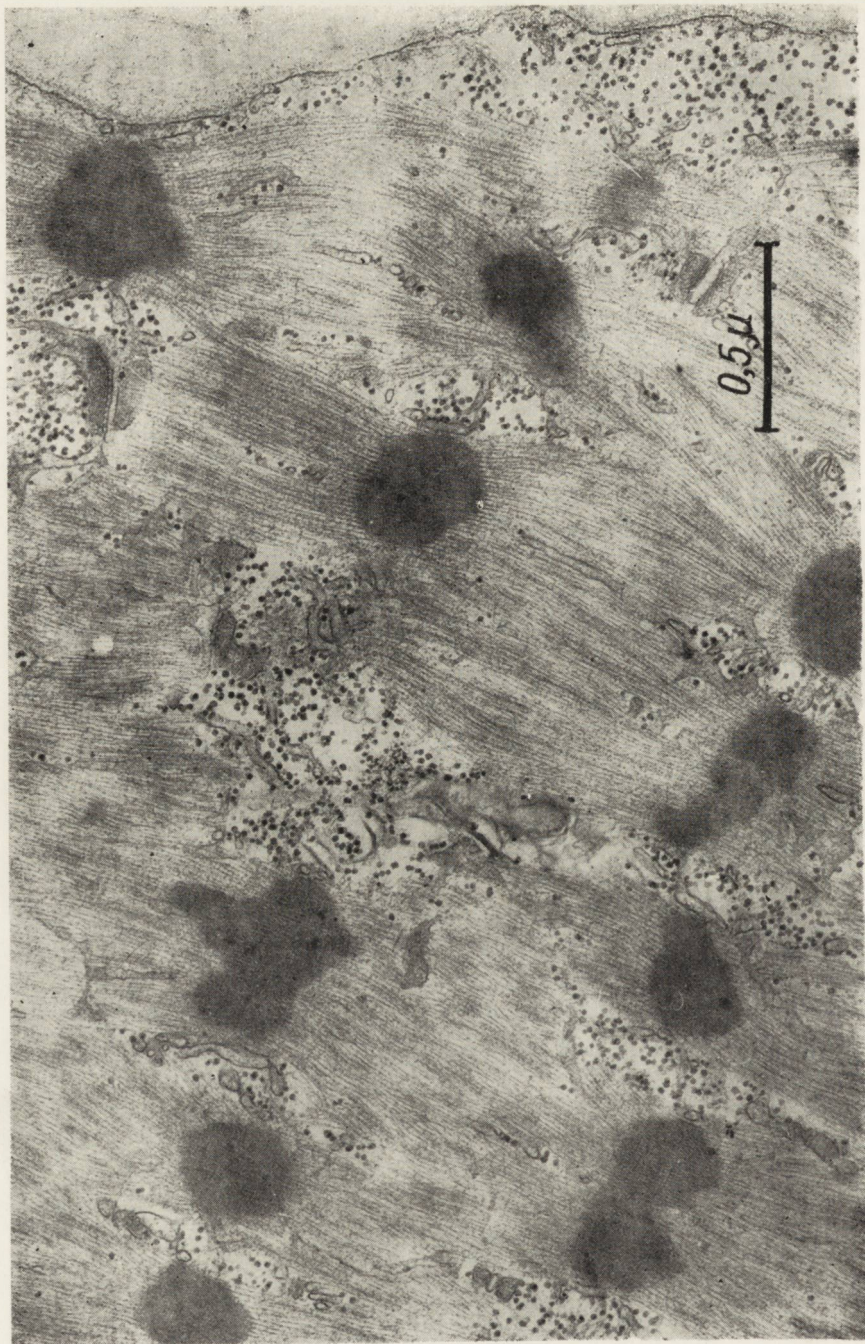


Fig. 7

Fig. 7. Longitudinal section. M. quadriceps femoris. Electron micrograph $\times 48\,000$. Dense irregularly elongated structures with density similar to that of the normal Z-band, corresponding to the rods in the early stage of their development.

Ryc. 7. Przekrój podłużny. M. czworogłowy uda. Pow. $48\,000 \times$. Gęste nieregularne, wydłużone struktury o gęstości podobnej do linii Z, będące prekursorami ciał nitkowatych.

B. Badurska, A. Fidziańska, H. Jędrzejowska

MIOPATIA NITKOWATA

Streszczenie

Obserwowano dwoje dzieci płci męskiej, w wieku 3 i 10 lat, z objawami uszkodzenia układu mięśniowego od wczesnego dzieciństwa. Niepostępujący przebieg schorzenia, względnie łagodny obraz kliniczny i dyskretne odchylenia w badaniu elektromiograficznym, sugerowały jedynie w obu przypadkach wrodzoną, niepostępującą miopatię.

Rozpoznanie miopatii nitkowatej ustalono na podstawie wyników badania histologicznego mięśni. We włóknach mięśniowych u obu pacjentów znaleziono liczne struktury nitkowate, obok poszerzonych, nieregularnych prążków Z. Nadto u jednego z nich widoczne były miernie nasilone zmiany pierwotnie mięśniowe, głównie pod postacią zmian destrukcyjnych w obrębie miofibryli.

Z przytoczonego piśmiennictwa wynika, że symptomatologia kliniczna i przebieg procesu chorobowego w miopatii nitkowatej mogą kształtować się różnie i jedynym kryterium rozpoznawczym jest wynik badania histologicznego mięśni. Przedstawione przypadki stanowią najczęściej opisywaną, łagodną formę tego schorzenia.

W dyskusji poruszono zagadnienie struktury chemicznej ciałek nitkowatych i problem ich swoistości w odniesieniu do miopatii nemalinowej i innych chorób układu nerwowo-mięśniowego.

Б. Бадурска, А. Фидзяньска, Г. Енджеевска

НИТЕВИДНАЯ МИОПАТИЯ

Резюме

Наблюдали двое детей мужского пола в возрасте 3 и 10 лет с признаками повреждения мышечной системы в раннем детстве. Не прогрессирующее течение заболевания, относительно легкий клинический образ и слабые отклонения в электромиографическом исследовании указывали лишь в обоих случаях на врожденную, не прогрессирующую миопатию.

Диагноз нитевидной миопatii был установлен на основании результатов гистологического исследования мышц. В мышечных волокнах у обоих пациентов найдены многочисленные нитевидные структуры наряду с расширенными, нерегулярными полосками Z. Кроме того у одного из них видны были слабо выраженные первично мышечные изменения, главным образом в виде деструктивных изменений в районе миофибрилл.

Из приведенной литературы следует, что клиническая симптоматология и ход болезненного процесса в нитевидной миопатии могут протекать по разному и единственным диагностическим критерием является результат гистологического исследования мышц. Представленные случаи являются чаще всего описываемой легкой формой этого заболевания.

В обсуждении затрагивается вопрос химической структуры нитевидных телец и проблема их специфичности по отношению к нитевидной миопатии и другим болезням нервно-мышечной системы.

REFERENCES

1. Adams, R. D., Denny-Brown, D., Pearson, C. M.: „Diseases of muscle”, 2nd edit., New York 1962, 269.
2. Afifi, A. K., Smith, J. W., Zellweger, H.: Congenital nonprogressive myopathy, central core disease and nemaline myopathy in one family. *Neurology*, 1965, 15, 371—381.
3. Conen, P. E., Murphy, E. G., Donahue, W. L.: Light and electron microscopic studies of „myogranules” in a child with hypotonia and muscle weakness. *Canad. Med. Ass. J.*, 1963, 89, 983—986.
4. Engel, A. G.: Late onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observations in two cases. *Mayo Clinic. Proc.*, 1966, 41, 713—741.
5. Engel, A. G., Gomez, M. R.: Nemaline (Z-disc) myopathy: observations on the origin, structure and solubility properties of the nemaline structures. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.*, 1967, 26, 601—619.
6. Engel, W. K., Wanko, T., Fenichel, G. M.: Nemaline myopathy. *Arch. Neurol.*, 1964, 11, 22—39.
7. Engel, W. K.: A critique of congenital myopathies and other disorders. *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders*. Excerpta Medica Foundation. International Congress Series, 1966, 147, 27—40.
8. Engel, W. K.: Late-onset rod myopathy: a newly recognized, acquired, and progressive disease (Abstr.). *Neurology*, 1966, 16, 308.
9. Fidziańska, A.: The changes connected with Z-disc — unpublished data.
10. Gonatas, N. K., Shy, G. M., Godfrey, E. H.: Nemaline myopathy: The origin of nemaline structures. *New Engl. J. Med.*, 1966, 274, 535—539.
11. Gonatas, N. K.: The fine structure of the rod-like bodies in nemaline myopathy and their relation to the Z-Discs. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.*, 1966, 25, 409—421.
12. Hefferman, L. P., Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G.: The spectrum of rod myopathies. *Arch. Neurol.*, 1968, 18, 529.
13. Hopkins, I. J., Lindsey, J. R., Ford, F. R.: Nemaline myopathy: a long term clinicopathologic study of affected mother and daughter. *Brain*, 1966, 89, 299—310.
14. Hudgson, P., Gardner-Medwin, D., Fulthorpe, J. J., Walton, J. N.: Nemaline myopathy. *Neurology*, 1967, 17, 1125—1142.
15. Huxley, H. E.: Electron microscopic studies on the structure of natural and synthetic protein filaments from striated muscle. *L. Molec. Biol.*, 1963, 7, 231.
16. Kolin, J. S.: Nemaline myopathy: a fatal case. *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, 114, 95—100.
17. Myle, G., Radermecker, J., Martin, J. J.: Sur la némaline — myopathie. *Psychiatr. Neurol.*, 1967, 154, 37—49.

18. Nienhuis, A. W., Coleman, R. F., Brown, W. J., Munsat, T. L., Pearson, C. M.: Nemaline myopathy. A histopathologic and histochemical study. *Amer. J. Clin. Path.*, 1967, 48, 1—13.
19. Price, H. M., Gordon, J. B., Pearson, C. M., Munsat, T. L., Blumberg, J. M.: New evidence for accumulation of excessive Z band material in nemaline myopathy. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)* 1965, 54, 1398—1406.
20. Resnick, J. S., Engel, W. K., Nelson, P. G.: Changes in Z-disk of skeletal muscle induced by tenotomy. *Neurology*, 1968, 18, 737—740.
21. Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G.: Vacuolar myopathy: clinical histochemical and microscopic study. *Arch. Neurol.*, 1965, 12, 570—582.
22. Shafiq, S. A., Dubovitz, V., Peterson, H. de C., Milhorat, A. T.: Nemaline myopathy: report of a fatal case with histochemical and electron microscopic studies. *Brain*, 1967, 90, 817—828.
23. Shy, G. M., Engel, W. K., Somers, J. E., Wanko, T.: Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. *Brain*, 1963, 86, 793—810.
24. Spiro, A. J., Kennedy, C.: Hereditary occurrence of nemaline myopathy. *Arch. Neurol.*, 1965, 13, 155—159.

Author's address: Department of Neurology, Medical Academy, Warszawa, ul. Oczki 6.

ZBIGNIEW RAP, JANUSZ ZAREMBA

PATOMECHANIZM WTÓRNYCH ZMIAN MORFOLOGICZNYCH
W UKŁADZIE PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWYM
W PRZYPADKACH WZMOŻONEGO CIŚNIENIA
WEWNĄTRZCZASZKOWEGO

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Kierownik Zespołu: doc. dr med. Mirosław J. Mossakowski

Zakład Anatomii Patologicznej Szpitala nr 4 w Warszawie

Kierownik Zakładu: dr med. H. Reszke

Zagadnienie wtórnych uszkodzeń morfologicznych, rozwijających się w ośrodkowym układzie nerwowym, w następstwie ciasnoty śródczaszkowej, mimo bogatego i wszechstronnego piśmiennictwa, stanowi nadal przedmiot żywego zainteresowania zarówno klinicystów jak i anatomo-patologów. O wadze zagadnienia decyduje fakt, że wzrost ciśnienia śródczaszkowego towarzyszy większości organicznych chorób mózgu. Wywołany jest on przeważnie, choć nie zawsze, przez współistniejący obrzęk mózgu i występuje szczególnie często w takich procesach chorobowych jak guzy, krwotoki, rozmiękania tkanki nerwowej, różnego typu urazy, prowadzące do uszkodzenia tkanki nerwowej.

W zależności od wielkości ogniska pierwotnego, jego umiejscowienia, charakteru i dynamiki rozwojowej, oraz od nasilenia towarzyszącego mu obrzęku dochodzi do zmiany śródczaszkowych stosunków topograficznych, wyrażającej się przemieszczeniem poszczególnych struktur mózgowia w stosunku do podstawy czaszki i wypustek opony twardej, dzielących jamę czaszki na szereg wyodrębnionych przestrzeni. Przemieszczenia te, których skrajną formą jest zaklinowanie poszczególnych części mózgowia w szczelinę namiotu mózdzku, do otworu potylicznego wielkiego, lub pod sierp mózgu, prowadzą do zaburzeń hemodynamicznych, dotyczących w pierwszym rzędzie żylnego, a następnie tętniczego krążenia w mózgu, jak również do zakłócenia krążenia i wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego. Całokształt wymienionych zaburzeń prowadzi do powstania zespołu charakterystycznych zmian morfologicznych w tkance nerwowej, rozwijających się zarówno w tych strukturach mózgu, które ulegają zaklinowaniu (zawoje hipokampa, zawoje obręczy i migdałki mózdzku) jak i tych, które ulegają przemieszczeniu, skręceniu, lub prze-

sunięciu (np. pień mózgu, lejek przysadki), lub tych, których naczynia uległy całkowitemu lub częściowemu zaciśnięciu (np. płyty potyliczne)

Zwraca uwagę fakt, że autorzy zajmujący się zarówno problematyką mechanizmów patologicznych, towarzyszących ciasnocie śródczaszkowej, jak i oceną morfologicznych następstw tego zjawiska (Bromowicz 1953, Zülch 1959, Lindenberg 1961, Kulczycki 1964, Friede 1966, Dymecki 1967, Blinkow, Smirnow 1967 i inni) stosunkowo mało uwagi poświęcają zmianom w układzie podwzgórzowo-przysadkowym (UPP), który z racji swego położenia anatomicznego i warunków unaczynienia jest jednym z predyktoryjnych obszarów ośrodkowego układu nerwowego, ulegającym uszkodzeniu przy wszelkich zmianach śródczaszkowych stosunów topograficznych. W większości natomiast prac poświęconych zagadnieniu morfologicznych zmian w UPP (Kiyono 1926, Kraus 1933, Plaut 1952, Wolman 1956, Müller 1957, Daniel 1959, 1966, Crompton 1963, Wiśniewski 1965, Adams i wsp. 1964, 1966) omawiane są wycinkowo uszkodzenia jednej, lub rzadziej kilku okolic tego układu, bez próby całościowego potraktowania zagadnienia i wyjaśnienia mechanizmu występujących tu uszkodzeń. W poprzednich pracach (Rap, 1966, 1967) podjęliśmy próbę oceny charakteru i mechanizmu uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego w krwotokach śródczaszkowych u ludzi i u zwierząt doświadczalnych. Obecne opracowanie jest kontynuacją poprzednich badań. Jego celem jest ocena zmian morfologicznych UPP w różnych procesach chorobowych, przebiegających z objawami ciasnoty śródczaszkowej i próba analizy prawdopodobnych mechanizmów tych uszkodzeń, w zależności od charakteru procesu chorobowego, jego umiejscowienia, czasu trwania i dynamiki rozwojowej.

MATERIAŁ I METODA

Badanie przeprowadzono na 8 przypadkach, przeważnie z ogniskowymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego, zlokalizowanymi nadnamiotowo i podnamiotowo, które klinicznie przebiegały z objawami ostrego, lub długotrwałego wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Do badań histopatologicznych pobierano w jednym bloku cały układ podwzgórzowo-przysadkowy. Materiał utrwalano w formalinie, zatapiano w parafinie. Skrawki seryjne pobierano co 50—70 μ , barwiono hematoksyliną — eozyną, metodą van Gieson, Heidenhaina, Laidlowa i Boidiana.

WYNIKI

Przypadek 1: H. K. — mężczyzna lat 59, z uprzednio rozpoznanym odoskrzełowym rakiem płuc. Zespół neurologiczny — niewielkiego stopnia, połowiczny niedowład prawostronny z zaburzeniami świadomości. Przebieg choroby — 3 miesiące.

Rozpoznanie kliniczne: przerzutowy nowotwór mózgu, umiejscowiony w lewej półkuli. Na sekcji ogólnej stwierdzono zakrzep tętnicy płucnej prawej oraz rak oskrzela w dolnym płacie płuca prawego, z przerzutami do prawego nadnercza. Mózg nie wykazywał cech obrzęku. Na przekrojach czołowych stwierdzono rozległe przerzutowe ognisko nowotworowe (5 cm X 4 cm) położone w obrębie komory III, przemieszczające obydwie okolice podwzgórzowe, a ku tyłowi niszczące prawie całe wzgórze wzrokowe i niewielki odcinek nakrywki śródmózgowia. Guz w obrazie mikroskopowym wykazywał typowe cechy raka odoskrzelowego o utkaniu drobno okrągłokomórkowym.

Badanie mikroskopowe UPP: Naciek nowotworowy obejmował przyśrodkowe części podwzgórza, bardziej po stronie prawej, z jądrami przykomorowymi, grzbietowo-brzusznymi i lejkowymi oraz wyniosłość pośrodkową (ryc. 1). W tym obszarze obserwowano zwiększenie ilości komórek glejowych i rozplem drobnych naczyń krwionośnych. Tego rodzaju zmiany występowały również w proksymalnej części lejka. W jego części środkowej dominowały objawy obrzęku. W wewnątrz-przysadkowym odcinku lejka i w tylnym płacie przysadki obserwowano zwiększoną ilość przerosłych pituicytów, z których część zawierała śródplazmatyczne złogi kryształów hemosyderyny. W lejku i w tylnym płacie przysadki znajdowano pojedyncze kule Heringa. Część guzowa przysadki była ścięczała, gniazda komórek gruczołowych zatraciły swój charakterystyczny wygląd i wykazywały różnego typu i nasilenia zmiany wsteczne. W przednim płacie przysadki najbardziej uszkodzony był wąski pas tkanki gruczołowej znajdujący się podtorebkowo. Zupełnemu rozpadowi komórek gruczołowych towarzyszył żywy odczyn histiocytarny. W pozostałych częściach przedniego płata przeważały małe, bezziałne komórki kwasochłonne, wśród których spotykano również gniazda zupełnie rozpadłych komórek.

Przypadek 2: mężczyzna lat 47. Zespół neurologiczny — niedowład połowiczny prawostronny. Przebieg choroby — 7 miesięcy. Rozpoznanie kliniczne: nieoperacyjny guz lewej półkuli mózgu. Na sekcji ogólnej stwierdzono gruzlicę włóknisto-guzkową i rozpadowo-jamistą płuca prawego. Stan po kraniotomii. Mózg był duży, zmieszkały (lewa półkula mózgu większa od prawej) i wykazywał wybitnie nasilony obrzęk, większy po stronie lewej, z wgłobieniem haków i migdałków mózdzku. Na przekrojach czołowych stwierdzono olbrzymi naciekający guz o wymiarach 10 cm X 8 cm, zajmujący zwoje podstawy, istotę białą płata czołowego, skroniowego i ciemieniowego. W badaniu drobnowidowym rozpoznano glejak wielopostaciowy.

Badanie mikroskopowe UPP: Podwzgórze i lejek przysadki przemieszczone były w kierunku przeciwnym do guza (ryc. 2). Komórki nerwowe jądra nadwzrokowego i przykomorowego wykazywały tigrolizę i zwiększoną zawartość wodniczek w cytoplazmie; utkanie tych struktur było zgąbczałe. W lejku przysadki, tuż poniżej wyniosłości pośrodkowej stwierdzono drobne ognisko martwicy skrzepowej w okresie reparacyjnym; podobne ognisko umiejscowione było w środkowej i wewnątrz-przysad-

kowej części lejka. W tylnym płacie przysadki widoczna była wzmożona reakcja glejowa. W części guzowej przysadki stwierdzono ogniska rozpadłych komórek gruczołowych (ryc. 8). Zachowane komórki były obkurczone, małe, o skąpszej niż zazwyczaj cytoplazmie. W przednim płacie przysadki, przy stosunkowo dobrze zachowanym utkaniu (ryc. 10), zarówno w jego części centralnej, jak i obwodowej występowały nieliczne zmienione wstecznie komórki gruczołowe.

Przypadek 3: K.P. mężczyzna lat 26. Zespół neurologiczny — uogólnione napady padaczkowe. Przebieg choroby — 3 lata. Rozpoznanie kliniczne: ropień mózgu w płacie czołowym lewym. Ropień usunięto operacyjnie. W 48 godzin po zabiegu chory zmarł wśród narastającego obrzęku mózgu. Na sekcji ogólnej stwierdzono odoskrzelowe zapalenie płuc, zanik prawego, a przerost lewego nadnercza. Mózg mały, w zakręcie czołowym środkowym widoczna była jama po usuniętym ropniu o wymiarach 6 cm X 8 cm wypełniona masami skrzepłej krwi. Stwierdzono obrzęk mózgu znacznego stopnia, z wgłobieniem haków i migdałków mózdzku.

Badanie mikroskopowe UPP: W otoczeniu zachyłka nadwzrokowego i lejkowego stwierdzono zgębczenie tkanki i nieduży odczyn glejowy na obwodzie. Podobne zmiany obserwowano w obrębie wyniosłości pośredkowej. Neurony wielkokomórkowych jąder podwzgórza wykazywały zmiany zbliżone do ciężkiego uszkodzenia komórek nerwowych oraz zwiększoną ilość wodniczek w cytoplazmie. Sporadycznie tylko spotykano rozpadłe komórki nerwowe. Rozpadowi neuronów towarzyszył niewielki odczyn glejowy. W dolnym odcinku lejka przysadki stwierdzono ognisko martwicy skrzepowej (ryc. 6), na obwodzie którego występowały liczne kule retrakcyjne (ryc. 7). W pozostałych częściach lejka, jak również w tylnym płacie przysadki obserwowano wzmożony odczyn glejowo-mezodermalny. Część guzowa przysadki nie wykazywała większych zmian, poza rozpadem pojedynczych gniazd komórek gruczołowych. W obrazie mikroskopowym przedniego płata przysadki dominowały komórki kwasochłonne, ponadto widoczne były ciemno niebieskie gniazda komórek zasadochłonnych. Część komórek gruczołowych wykazywała zmiany zwyrodnieniowe o różnym nasileniu (ryc. 10). W okolicy podtorebkowej stwierdzono liczne drobne ogniska martwicy z całkowicie zatartą strukturą przedniego płata przysadki.

Przypadek 4: I.C. kobieta lat 51, z wieloletnią padaczką. W czasie dużego napadu doznała urazu głowy. Rozpoznanie kliniczne: stłuczenie mózgu i krwotok mózgowy. Przebieg choroby — 4 dni. Na sekcji ogólnej stwierdzono złamanie kości skroniowej lewej oraz krwiak nadoponowy, uciskający półkulę lewą mózgu. Mózg był duży i wykazywał wyraźne cechy obrzęku z towarzyszącym wgłobieniem haków i migdałków mózdzku. W oponach miękkich płatów czołowych i skroniowych stwierdzono drobne wybroczyny. Na przekrojach czołowych widoczne były rozsiane wybroczyny krwawe, umiejscowione w korze i istocie białej biegunów czołowych i skroniowych.

Badanie mikroskopowe UPP: Jądra nadwzrokowe i przykomorowe wykazywały wyraźne zgałbczenie podłoża, a pojedyncze neurony tych struktur charakteryzowała obecność wodniczek. W wyniosłości pośrodkowej stwierdzono niewielki rozplem i przerost gleju. W górnej części lejka i częściowo w tylnym płacie przysadki włókna nerwowe były wyraźnie obrzmiałe i porozsuwane przez płyn obrzękowy. W części guzowej przysadki stwierdzono zmniejszenie ilości i zwyrodnienie komórek gruczołowych z towarzyszącym rozplemem tkanki łącznej. W przednim płacie przysadki przeważały duże, przerosłe komórki kwasochłonne, o jasnej bezziaństwistej protoplazmie (ryc. 11). W części podtorebkowej występowały drobne ogniska martwicy w okresie rozbiórki.

Przypadek 5: Z.S. mężczyzna lat 67. Zespół neurologiczny — połowiczny niedowład prawostronny, wywołany przez krwotok mózgowo-oponowy w przebiegu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i niewydolności krążenia. Czas trwania choroby — 3 dni. Na sekcji ogólnej stwierdzono rozednię i obrzęk płuc, przerost mięśnia sercowego oraz miernego stopnia miażdżycę naczyń. Mózg był mały, obrzękły, stwierdzono wgłobienie haków i migdałków mózdzku. Naczynia podstawy mózgu wykazywały niewielkiego stopnia zmiany miażdżycowe. Na przekrojach czołowych stwierdzono ognisko krwotoczne w półkuli mózgu lewej, obejmujące istotę białą płata czołowego, torebkę wewnętrzną i boczną część zwojów podstawy oraz krew w układzie komorowym. Po stronie prawej, w łupinie obecna była nieduża jama pozawąłowa, a w moście drobne ogniska krwotoczne.

Badanie mikroskopowe UPP: Zarówno w jądrach wielkokomórkowych jak i drobnokomórkowych podwzgórza część neuronów wykazywała wyraźną tigrolizę. Sporadycznie występowały również rozpadłe komórki nerwowe. W lejku stwierdzono duże ognisko krwotoczne obejmujące $\frac{2}{3}$ jego długości (ryc. 3, 4), niszczące całkowicie zarówno naczyniowy układ wrotny, jak i drogi nerwowe. W tylnym płacie przysadki stwierdzono wybitny odczyn reparacyjny glejowo-mezodermalny. W sąsiedztwie płata pośredniego przysadki znajdowano skupiska pituicytów wypełnionych hemosyderyną. W części guzowej przysadki spotykano małe, nieregularne dość często rozpadłe komórki gruczołowe. W przednim płacie przysadki po obu stronach wewnątrzprzysadkowej części lejka widoczne były dwa symetryczne ogniska krwotoczne. Podtorebkowo, struktura gruczołowa przedniego płata została zatarta z powodu całkowitego rozpadu komórek gruczołowych (ryc. 12).

Przypadek 6: L.Ł. kobieta lat 84, hospitalizowana z powodu krwotoku podpajęczynówkowego. Zmarła po 2 dniach pobytu w szpitalu. Na sekcji ogólnej stwierdzono zwyrodnienie mięśnia sercowego, ropne zapalenie tchawicy i oskrzeli. Przestrzeń podpajęczynówkowa na podstawie mózgu wypełniona była płynną krwią. W półkuli mózdzku stwierdzono duże ognisko krwotoczne przebijające się do komory IV. Pień mózgu nie wykazywał uchwytnych zmian makroskopowych.

Badanie mikroskopowe UPP: Ślady krwi stwierdzono w III komórce mózgu; w podwzgórzu wokół naczyń drobne krwinkotoki. Neurony jąder wielkokomórkowych podwzgórza wykazywały tigrolizę i zwyrodnienie wodniczkowe. W połowie długości lejka stwierdzono ognisko krwotoczne, obejmujące jego przekrój. W tylnym płacie przysadki obserwowano wczesny rozplem glejowo-mezodermalny. Struktura tkankowa części guzowej była zachowana, natomiast w przednim płacie przysadki obserwowano zlewające się krwinkotoki, niszczące tkankę gruczołową. Podtorebkowo stwierdzano wąski pas gniazd rozpadłych komórek gruczołowych z towarzyszącym odczynem histiocytarnym.

Przypadek 7: J.O. mężczyzna lat 62, leczony z powodu wielogniskowego rozmiękania rdzenia przedłużonego i mózdzku. Przebieg choroby — 8 miesięcy. Na sekcji ogólnej stwierdzono bliznę pozawałową mięśnia sercowego, średniego stopnia miażdżycę naczyń krwionośnych oraz częściowy zakrzep tętnicy brzusznej i tętnicy biodrowej prawej. Mózg był średniej wielkości, lewa półkula mózdzku bliznowato pozaciągana. Układ komorowy był poszerzony. W śródmózgowiu na granicy z mostem stwierdzono ciągnącą się przez ramiona mostu bliznę, łączącą się z ogniskiem martwicy w górno-przyśrodkowej powierzchni lewej półkuli mózdzku.

Badanie mikroskopowe UPP: Komora III poszerzona. Podłoże jąder nadwzrokowych i przykomorowych wykazywało zgąbczenie z niewielkim rozplemem gleju. Komórki nerwowe tych jąder cechował rozpad tigroidu i zwyrodnienie wodniczkowe. W lejku i tylnym płacie przysadki stwierdzono wybitną proliferację glejowo-mezodermalną. Część guzowa przysadki wybitnie ścieńczała zawierała jedynie drobne, zanikające komórki. W okolicy podtorebkowej tylnego płata przysadki stwierdzano drobne ognisko martwicy w okresie rozbiórki, z niedużym odczynem histiocytarnym. Liczne pituicyty wymieszane z fibroblastami i fibrocytami tworzyły tu zbite utkanie, przypominające wstępną fazę włóknienia (ryc. 13, 14). Na przekrojach czołowych przedniego płata przysadki widoczny był wzrost tkanki włóknistej na obwodzie i w części środkowej.

Przypadek 8: S.P. kobieta lat 48. W okresie ośmiu lat kilkakrotnie przebywała w szpitalu z podejrzeniem guza w tylnej jamie czaszki. Na 6 tygodni przed zgonem nastąpił niedowład połowiczny. Na sekcji ogólnej stwierdzono obustronne zapalenie płuc. Mózg duży wykazywał cechy nasilonego obrzęku. Układ komorowy poszerzony (ryc. 5). W komórce IV znaleziono wagi wypełniający światło komory i wciskający się do mózdzku.

Badanie mikroskopowe UPP: W podwzgórzu dominowały objawy obrzęku, które wyrażały się zgąbczeniem podłoża, szczególnie zaznaczonym w obrębie jąder wielkokomórkowych. Komórki nerwowe tych jąder wykazywały nasiloną tigrolizę i zwyrodnienie wodniczkowe. Pojedynczym rozpadłym neuronom towarzyszył niewielki odczyn glejowy. Zachyłek

lejkowy, wyniosłość pośrodkowa, lejek i nerwowa część przysadki wykazywały wyraźny odczyn glejowo-mezodermalny (ryc. 9). Część guzowa przysadki była ścięczała, komórki gruczołowe drobne, obkurczone nie tworzyły typowych gniazd. W przednim płacie przysadki około $\frac{1}{3}$ komórek mięszszowych wykazywała zmiany wsteczne. Obok dużych przeważnie kwasochłonnych, bezziaarnistych komórek obserwowano liczne komórki drobne, obkurczone. Część komórek była całkowicie rozpadła.

OMÓWIENIE

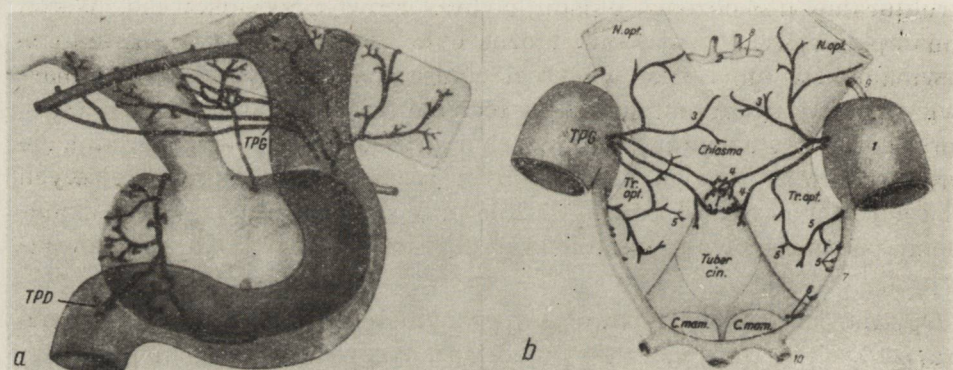
W przedstawionym materiale, we wszystkich przypadkach stwierdzono strukturalne uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego. Wśród zmian patologicznych wyróżnić można było wynaczymienia, o charakterze krwinkotoków lub różnej wielkości ognisk krwotocznych, ogniska martwicy świeżej lub znajdującej się w różnych fazach organizacji tkankowej, obrzęk, zanik elementów nerwowych i gruczołowych, ich zwyrodnienie wraz z towarzyszącym reparacyjnym rozplemem komórek glejowych i łącznotkankowych. W pewnej liczbie przypadków występowało zwyrodnienie podwzgórzowo-przysadkowych pęczków nerwowych i kule retrakcyjne.

Opisane zmiany występowały w różnym nasileniu w poszczególnych przypadkach i z różną częstotliwością dotyczyły poszczególnych części UPP. Można było zaobserwować większą częstotliwość i nasilenie uszkodzeń jednych struktur UPP, a mniejsze innych. Najcięższe zmiany występowały w lejku i przednim płacie przysadki, mniejsze w tylnym płacie przysadki i w jej części guzowej, a najmniejsze w utkaniu podwzgórza. W znacznej liczbie przypadków występowały wprawdzie zwyrodnienia neuronów, zwłaszcza w jądrach wielkokomórkowych, jednakże interpretacja zwyrodnień neuronalnych w tej okolicy wymaga znacznej ostrożności ze względu na morfologiczne odrębności neuronów o charakterze neurosekrecyjnym.

Podatność układu podwzgórzowo-przysadkowego na uszkodzenie w przebiegu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego uwarunkowana jest jego właściwościami strukturalnymi, stosunkami topograficznymi i charakterem unaczynienia tej okolicy.

Położenie UPP w stosunku do podstawy czaszki, obecność przepony siódła oddzielającej przysadkę mózgową od pozostałych części tego układu, różnice w ruchomości przedniej i tylnej części podwzgórza i przebieg lejka przysadki stanowią czynniki ograniczające możliwość zmiany położenia UPP w stosunku zarówno do podstawy czaszki, jak i otaczających części ośrodkowego układu nerwowego (Bergland i wsp. 1968). Z drugiej

zaś strony położenie UPP w centralnej części środkowego dołu czaszkowego sprawia, że siły rozprężającego działania większości ognisk patologicznych, niezależnie od ich położenia ogniskują się w tym właśnie punkcie jamy czaszki, prowadząc do przemieszczeń, rotacji lub ucisku poszczególnych części mało ruchomego, z racji w.w. warunków topograficznych układu podwzgórzowo-przysadkowego, ze wszystkimi następstwami tych zjawisk zarówno dla samej tkanki nerwowej, jak i jej układu naczyniowego. Specyficzne warunki układu naczyniowego okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, związane przede wszystkim z odejściem i przebiegiem tętnic przysadkowych górnych i dolnych oraz charakterem odpływów żylnych (schemat 1a, 1b) powodują, że wszelkie zmiany położenia



Schemat 1. Unaczynienie lejka i przysadki mózgowej w rzucie bocznym (a) i od strony podstawy mózgu (b). TPG — tętnice przysadkowe górne. TPD — tętnice przysadkowe dolne (schemat wg Mc Connella 1953).

Diagram 1. Vascularization of pituitary stalk and hypophysis in lateral projection (a) and viewed from base of the brain (b). TPG — Upper pituitary arteries. TPD — lower pituitary arteries (after Mc Connol, 1953).

UPP mogą prowadzić do upośledzenia jego ukrwienia na skutek naciągnięcia, ucisnięcia, skrócenia, czy zagięcia naczyń. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym uszkodzeniu UPP jest fakt, że od strony podstawy mózgu przylega do niego przednia część zbiornika podstawy, w którym gromadzi się w nadmiarze płyn mózgowo-rdzeniowy przy jego utrudnionym odpływie (Orthner 1955), lub krew w przypadkach wylewów pod pajęczynówkowych, prowadząc do bezpośredniego ucisku cienkiej blaszki podwzgórza i lejka oraz przebiegających tu naczyń krwionośnych.

W mechanizmie uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego odgrywają więc rolę dwa zasadnicze czynniki: bezpośredni mechaniczny ucisk struktur anatomicznych UPP oraz zmiany w zakresie naczyń zaopatrujących tę okolice, prowadzące do upośledzenia jej ukrwienia lub też zaburzeń odpływu krwi żylniej. W większości przypadków oba te

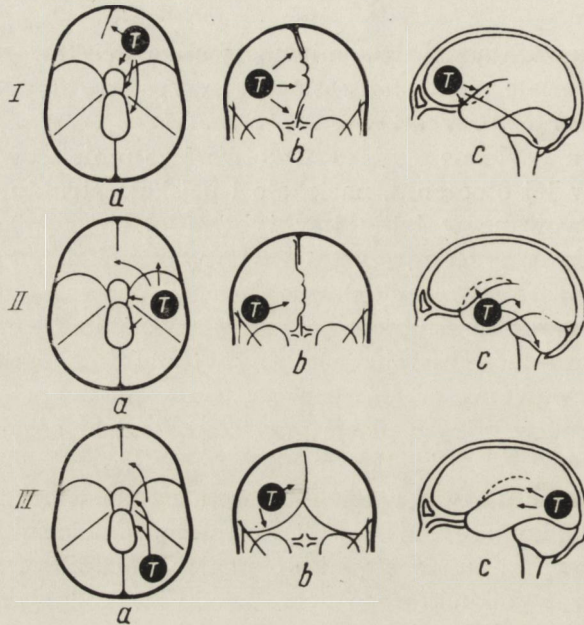
czynniki współistnieją ze sobą. Od charakteru czynnika patologicznego i jego umiejscowienia zależy przewaga jednego z elementów. Umiejscowienie pierwotnego ogniska chorobowego warunkuje w sposób zasadniczy mechanizm upośledzonego ukrwienia okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, a pośrednio również przewagę uszkodzeń w poszczególnych częściach UPP.

Grupę z przeważającym działaniem czynnika uciskowego reprezentują w naszym materiale w czystej postaci 3 przypadki (przypadki: 1, 7 i 8), a częściowo również przypadek 6.

W przypadku 1 wtórne ognisko nowotworowe umiejscowione w świetle komory III i w jej otoczeniu, naciekało i uciskało struktury podwzgórza. Zmiany obserwowane w lejku i w tylnym płacie przysadki mózgowej sprawiają wrażenie przede wszystkim wtórnych zmian zwyrodnieniowych, stanowiących następstwo uszkodzenia formacji podwzgórzowych. Jednakże i w tym przypadku trudno by wyłączyć współdziałanie czynnika naczyniowego, o charakterze zastoju żylnego z wtórnym obrzękiem lejka i wybroczynami krwawymi, na których występowanie w przebiegu choroby wskazują obecne w tylnym płacie przysadki złogi hemosydeminy (Müller 1957, Maccubbin 1963). Podobny mechanizm uciskowy występuje w przypadku 8, reprezentującym przewlekłe wodogłowie w następstwie wągra wypełniającego komorę IV. Powoli narastające nadciśnienie wewnątrzkomorowe prowadzi tu do stopniowo pogłębiającego się ucisku na formacje UPP, w wyniku którego dochodzi do zwyrodnienia i zaniku elementów komórkowych i szlaków nerwowych z wtórnym rozplemem gleju i tkanki łącznej. Wyraźne cechy obrzęku tkanki, zwłaszcza lejka, wskazują i tu na udział czynnika naczyniowego. Podobny obraz morfologiczny uszkodzenia UPP i analogiczne choć mniej nasilone zmiany w układzie komorowym w przypadku 7 sugerują, że podstawową rolę odgrywało tu również wodogłowie wewnętrzne, prowadzące do ucisku na formacje dna komory III.

Inny mechanizm uszkodzeń reprezentują przypadki 2, 3, 4 i 5. Umiejscowienie ognisk chorobowych w półkulach mózgu oraz charakter wtórnych zmian w UPP pozwala przypuszczać, że w przypadkach tych podstawową rolę odgrywa czynnik naczyniowy, związany z przemieszczeniem podstawy mózgu w stosunku do podstawy czaszki. Wolman (1956) przypuszcza, że każdemu przemieszczeniu podstawy mózgu towarzyszy jego skręcenie wokół skrzyżowania wzrokowego. W przypadku ognisk chorobowych umiejscowionych w płacie czołowym, na pograniczu płatów czołowego i ciemieniowego, a częściowo i w przedniej części zwojów podstawy (przypadki 2, 3, 4, 5) dochodzi do przemieszczeń bocznych półkuli mózgu z równoczesną rotacją wokół skrzyżowania wzrokowego (schemat. 2). Prowadzić to może do trójakiego rodzaju uszkodzenia układu naczynio-

wego okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, a mianowicie: naciągnięcia i zagięcia tętnic przysadkowych górnych w miejscu ich przejścia przez oponę twardą, skręcenia tętnic przysadkowych górnych wzdłuż skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz uszkodzenia układu wrotnego przysadki

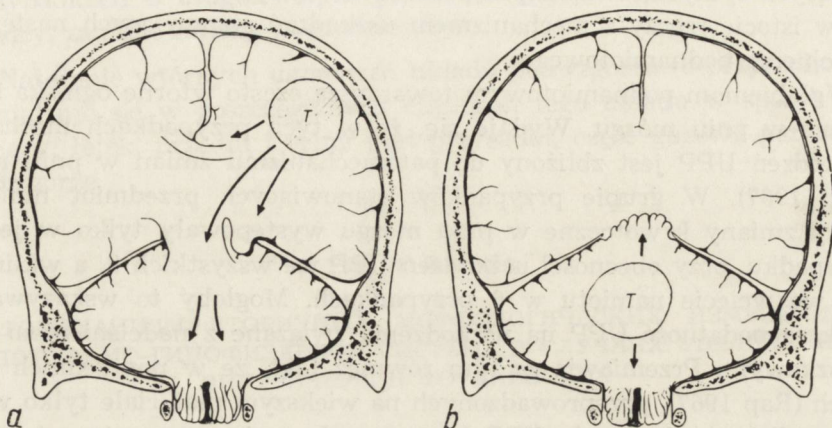


Schemat 2. Schemat przedstawiający kierunek przemieszczeń tkanki mózgowej przy ognisku patologicznym zlokalizowanym w płacie czołowym, skroniowym i potylicznym (schemat wg Kautzky, Zülch 1955).

Diagram 2. Direction of shifts of brain tissue due to focal pathological foci localized in frontal, parietal and occipital lobe (after Kautzky and Zülch, 1955).

w następstwie uciśnięcia lejka o przeponę siodła. Wszystkie te zaburzenia w sposób oczywisty wpływają na stan elementów mięsnych UPP. We wszystkich przypadkach tej grupy obserwowano objawy wgłobienia podnamiotowego, charakterystycznego raczej dla ognisk chorobowych, umiejscowionych w zwojach podstawy i płatach skroniowych, szczególnie w częściach przypodstawnych mózgu (Kautzky, Zülch 1955) — schemat 3a. Wydaje się, że stanowiło to dodatkowy czynnik uszkodzający układ naczyniowy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Wpuklająca się we wcięcie namiotu tkanka zakrętów hipokampa pociąga bezpośrednio tętnice przysadkowe górne, lub też tętnice łączące tylne, mające połączenia z tętnicami przysadkowymi. Pociąganie tych naczyń prowadzi do ich przemieszczenia (uciśnięcia, zagięcia, skręcenia) z następczym niedokrwieniem i martwicą tylnej części podwzgórza (Lindenberg 1961), lejka, a w dalszej kolejności przedniego płata przysadki.

Przypadek 6 reprezentuje w sposób najbardziej przekonujący współistnienie czynnika uciskowego i naczyniopochodnego w kształtowaniu uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego. Rolę czynnika uciskającego spełniała tu krew gromadząca się obficie w zbiorniku podstawy



Schemat 3. Wpukanie się tkanki mózgowej w szczelinę namiotu mózdzku przy umiejscowieniu ogniska patologicznego nad namiotem mózdzku (a) i pod namiotem mózdzku (b) (schemat wg Kautzky, Zülch 1955).

Diagram 3. Depression of brain tissue into fissure of cerebellar tentorium when lesion focus is localized supratentorially (a), subtentorially (b) (after Kautzky and Zülch, 1955).

mózgu, w przebiegu wylewu podpajęczynówkowego. Wydaje się przy tym, że gwałtowne gromadzenie się krwi w przedniej części zbiornika podstawy prowadziło w naszym przypadku do uniesienia ku górze podstawy mózgu i związanego z tym napięcia lejka, jego uciśnięcia o krawędź przepony siódła, naciągnięcia położonych na powierzchni lejka tętnic przysadkowych górnych i upośledzenia odpływu krwi żyłnej. Całokształt rozwijających się w następstwie tego zaburzeń hemodynamicznych odpowiedzialny jest za masywne uszkodzenie UPP, w którego obrazie dominują zmiany krwotoczne. Tego typu mechanizm uszkodzeń UPP sugerował uprzednio Wiśniewski (1965) i Rap (1966), a zaburzenia krążenia żylnego na plan pierwszy wśród mechanizmów jego wtórnych uszkodzeń wysuwali Schmidt (1951), Tönnis (1961) oraz Meres (1962). Wzrost ciśnienia w układzie wrotnym przysadki mózgowej, upośledzający odpływ krwi żyłnej i prowadzący do wzrostu ciśnienia w tętnicach przysadkowych górnych prowadzi do pęknięcia naczyń wrotnych, a w konsekwencji do powstawania krwinkotoków i ognisk krwotocznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym. Jest rzeczą oczywistą, że taki sam mechanizm może występować w każdym z poprzednio wymienionych przypadków.

Należy dodać, że w przypadku 6 wchodzić może w rachubę dodatkowy czynnik uszkodzający, związany z charakterystycznym dla ognisk podnamiotowych wpukleniem się tkanek mózdku do wcięcia namiotu (Ecker 1948) — schemat 3b, przemieszczeniem struktur pnia mózgowego i tętnic łączących tylnych, związanych z układem naczyniowym UPP, analogiczny w istocie rzeczy z mechanizmem uszkodzeń stanowiących następstwo wgłobienia podnamiotowego.

Wgłobieniom podnamiotowym towarzyszą często wtórne ogniska krwotoczne w pniu mózgu. Wydaje się, że w tych przypadkach mechanizm uszkodzeń UPP jest zbliżony do patomechanizmu zmian w pniu mózgu (Rap 1967). W grupie przypadków stanowiących przedmiot niniejszej pracy zmiany krwotoczne w pniu mózgu występowały tylko w jednym przypadku, przy obecności uszkodzeń UPP we wszystkich 8, a wklinowania we wcięcie namiotu w 6 przypadkach. Mogłoby to wskazywać na większą podatność UPP na uszkodzenia związane z nadciśnieniem śródczaszkowym. Przemiawia za tym również fakt, że w poprzednich badaniach (Rap 1967), przeprowadzonych na większym materiale tylko w 50% przypadków uszkodzeniu UPP towarzyszyły zmiany w pniu mózgu.

Analiza zmian morfologicznych w UPP w przebiegu ciasnoty śródczaszkowej pozwala na uchwycenie wyraźnych różnic w charakterze uszkodzeń w zależności od dynamiki procesu chorobowego. W przypadkach gwałtownie narastającego nadciśnienia śródczaszkowego przeważają wtórne ogniska krwotoczne, lub świeże ogniska martwicy w lejku i w przysadce mózgowej. Dla wolno narastającej długotrwałej ciasnoty śródczaszkowej charakterystyczne są zmiany o typie zwyrodnień i zaniku elementów nerwowych i gruczołowych z wyraźnym odczynem wytwórczym gleju i komórek tkanki łącznej oraz drobne ogniska martwicy, znajdujące się w różnych fazach organizacji tkankowej. O występowaniu wynaczynień w tych przypadkach świadczą jedynie złogi barwika krwiopochodnego, położone w tkankach, o zachowanej integralności strukturalnej.

WNIOSKI

1. Wzmożenie ciśnienia śródczaszkowego, towarzyszące ogniskowym uszkodzeniom mózgu, umiejscowionym zarówno w przestrzeni nad- jak i podnamiotowej prowadzi do powstawania wtórnych uszkodzeń morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym.

2. Wtórne zmiany morfologiczne w układzie podwzgórzowo-przysadkowym są następstwem działania czynników mechanicznych i zaburzeń w krążeniu mózgowym krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego towarzyszącym wzmożonemu ciśnieniu śródczaszkowemu.

3. Morfologiczny charakter zmian zależy od umiejscowienia pierwotnego ogniska patologicznego i od dynamiki procesu chorobowego. W ostro przebiegającym nadciśnieniu śródczaszkowym występują przede wszystkim krwinkotoki, drobne ogniska krwotoczne i świeże ogniska martwicy, w przypadkach o długotrwałym przebiegu przeważają drobne ogniska martwicy, zaniki i zmiany zwyrodnieniowe.

4. Natężenie wtórnych uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego kształtuje się w poszczególnych częściach tego układu w sposób następujący: lejek, przedni i tylny płat przysadki, część guzowa przysadki i podwzgórze.

З. Рап, И. Заремба

ПАТОМЕХАНИЗМ ВТОРИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЕ В СЛУЧАЯХ УВЕЛИЧЕННОГО ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Резюме

Целью исследования был анализ морфологического образа вторичных повреждений гипоталамо-гипофизарной системы при увеличенном внутричерепном давлении, а также анализ их вероятного механизма. Предметом исследований были выбранные случаи очаговых повреждений мозга, ведущих к симптомам внутричерепной тесноты, локализованных в разных районах центральной нервной системы как над- так и подпалаточно. В исследованном материале находились случаи с острым и хроническим клиническим течением основного патологического процесса. На основании проведенного анализа материала авторы приходят к следующим заключениям:

1. Увеличение внутричерепного давления сопровождающее очаговые повреждения мозга, локализованные как в над- так и подпалаточном пространстве ведет к возникновению вторичных морфологических повреждений в гипоталамо-гипофизарной системе.

2. Вторичные морфологические изменения гипоталамо-гипофизарной системы являются следствием действия механических факторов а также нарушений мозгового кровообращения и обращения спинно-мозговой жидкости, сопровождающих усиленное внутричерепное давление.

3. Морфологический характер изменений зависит от расположения первичного патологического очага и от динамики болезненного процесса; в остро протекающим повышением внутричерепного давления имеют место диапедез, мелкие кровотокающие очаги и свежие очаги некроза, в случаях с длительным течением преобладают очаги некроза, атрофии и дегенеративные изменения.

4. Тяжелость вторичных очагов повреждения гипоталамо-гипофизарной системы касающихся его отдельных частей может быть представлена в следующей очередности: воронка, передняя и задняя доля гипофиза, буторная часть гипофиза и гипоталамус.

Z. Rap, J. Zaremba

THE PATHOMECHANISM OF SECONDARY MORPHOLOGICAL CHANGES
IN THE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEAL SYSTEM IN CASES OF INCREASED
INTRACRANIAL PRESSURE

S u m m a r y

The morphological picture of secondary lesions of the hypothalamo-hypophyseal system in the course of increased intracranial pressure was studied, and the probable mechanism of these changes is discussed. The object of investigations were selected cases of focal brain lesions resulting in symptoms of increased intracranial pressure and localized in various regions of the central nervous system both supra- and subtentorially. The material included cases with acute and chronic clinical course of the underlying pathological processes.

Analysis of the material leads the authors to the following conclusion:

1. Increased intracranial pressure associated with focal brain lesions localized both in the supra- and subtentorial space leads to secondary morphological lesions in the hypothalamo-hypophyseal system.
2. Secondary morphological changes in the hypothalamo-hypophyseal system are due to the action of mechanical factors and to disturbances in cerebral blood and cerebrospinal fluid circulation.
3. The character of the morphological changes is dependent on the localization of the primary pathological foci and on the dynamics of the pathological process. When the course of increased intracranial pressure is acute, mainly hemorrhagic foci and fresh foci of necrosis occur. In chronic cases organized necrotic foci, atrophy and degenerative changes prevail.
4. The severity of pathologic changes, occurring in the hypothalamo-hypophyseal system may be arranged in the following order: pituitary stalk, anterior and posterior lobe of hypophysis, its pars tuberalis and hypothalamus.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams J. H., Daniel P. M., Prichard M. M. L.: Distribution of hypophyseal portal blood in the anterior lobe of the pituitary gland. *Endocrinology*, 1964, 75, 120—126.
2. Adams J. H., Daniel P. M., Prichard M. M. L.: Transection of the pituitary stalk in man: anatomical changes in the pituitary glands of 21 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1966, 29, 545—553.
3. Bergland R. M., Ray B. S., Forack R. M.: Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J. Neurosurg.*, 1968, XXVIII, 93—99.
4. Blinkow S. M., Smirnov N. A.: *Smeszczenia i deformacji gołownowo mozga*. Izdatielstwo „Medicina” Leningrockoje Otdelenje, 1967.
5. Bromowicz J.: Podnamiotowe wgłobienia w przebiegu guzów mózgu. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.*, 1953, III, 136—146.
6. Crompton M. R.: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysm. *Brain*, 1963, 86, 301—314.
7. Daniel P. M., Prichard M. M. L., Treip C. S.: Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *The Lancet*, 1959, 7109, 927—930.
8. Daniel P. M., Prichard M. M. L.: Distal retraction balls in the neurohypophysis after transection of the pituitary stalk. *J. Amer. Compar. Neurol.*, 1966, 127, 321—334.

9. Dymecki J.: Zaburzenia krążenia mózgowego w następstwie wgłobień do otworu w namiocie mózdzku. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.*, 1967, I, 309—318.
10. Ecker A.: Upward transtentorial herniation of the brain stem and cerebellum due the tumor of the posterior fossa. *J. Neurosurg.*, 1948, 5, 51—61.
11. Friede R. L., Roessman U.: The pathogenesis of secondary midbrain hemorrhages. *Neurology*, 1966, 16, 1210—1216.
12. Kautzky R., Zülch K. J.: *Neurologisch-Neurochirurgische Röntgendiagnostik und andere Methoden zur Erkennung intrakranieller Erkrankungen*. Springer, Heidelberg 1955.
13. Kiyono H.: Die Histopathologie der Hypophyse. *Virchows Arch.*, 1926, 259, 388—465.
14. Kraus E. J.: Über nekrobiotische Veränderungen in der Hypophyse insbesondere in Hypophysenstiel bei chronischen Hirndruck. *Virchows Arch.*, 1933, 290, 658—671.
15. Kulczycki J.: Typy i analiza morfologiczna pierwotnych i wtórnych krwotoków do pnia mózgowego. *Neuropat. Pol.*, 1964, 1, 35—54.
16. Lindenbergh R.: Gefässsyndrome bei intrakranieller Drucksteigerung. *Acta Neuroch. (Suppl. VII)*. Springer Verlag, Wien 1961, 430—443.
17. Maccubbin D. A., Van Buren J. M.: A quantitative evaluation of hypothalamic degeneration and its relation to diabetes insipidus following interruption of the human hypophyseal stalk. *Brain*, 1963, 86, 443—464.
18. Mc Connel M. E.: The arterial blood supply of the human hypophysis cerebri. *Anat. Rec.*, 1953, 115, 175—203.
19. Meres A.: Hemorragie hypotalamios. *Neurol. Psychiatr. Neurochir.* 1961, 7, 35—46.
20. Müller W.: Über Nekrosen in Hypophysenstiel und Hinterlappen bei intrakranieller Drucksteigerung. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk.*, 1957, 170, 443—552.
21. Orthner H.: Pathologische Anatomie des Hypophysen — Hypothalamus Systems. *Symp. der Dtsch. Ges. für Endokr.* 1953, Springer, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1955.
22. Plaut A.: Pituitary necrosis in routine necropsies. *Amer. J. Path.*, 1952, 28, 883—889.
23. Rap Z. M.: Zmiany morfologiczne w podwzgórze, lejku i przysadce mózgowej w krwotokach podpajęczynówkowych i dokomorowych u królików. *Neuropat. Pol.*, 1966, 1, 23—32.
24. Rap Z. M.: Zmiany morfologiczne w układzie podwzgórzowo przysadkowym ze szczególnym uwzględnieniem lejka przysadki w krwotokach śródczaszkowych u ludzi. *Neuropat. Pol.*, 1967, V, 3, 297—319.
25. Schmidt C. G.: Die venöse Hyperämie der Hypophyse. *Z. Path.*, Frankfurt 1951, 62, 39—77.
26. Tönnes W.: Aktuelle Probleme die Durchblutungsstörung bei intrakranieller Drucksteigerung. *Acta Neurol. (Suppl. VII)*, Springer Verlag, Wien 1961, 420—429.
27. Wiśniewski H.: Haemorrhage and necrosis in the pituitary gland in cases with increased intracranial pressure, recent myocardial infarction and other pathological condition. *Neuropat. Pol.*, 1965, 3, 299—316.
28. Wolman L.: Pituitary necrosis in intracranial pressure. *J. Path. Bact.*, 1956, 72, 575—586.
29. Zülch K. J.: Störungen des intrakraniellen Druckes. *Handbuch der Neurochirurgie*. Bd I. Springer Verlag, Berlin-Göttingen — Heidelberg 1959, 208—303.

Adres autora: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, ul. Dworkowa 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Przypadek 1. Przerzutowe ognisko raka oskrzela w świetle komory III, uciskające i naciekające podwzgórze. Hematoksylina-eozyna. Pow. lupowe.

Fig. 1. Case 1. Metastatic focus of bronchiogenic carcinoma in the lumen of ventricle III, compressing and infiltrating hypothalamus. Hematoxylin-eosin. Magn. glass.

Ryc. 2. Przypadek 2. Boczne przemieszczenie podwzgórza i lejka przysadki mózgowej w następstwie ucisku guza, umiejscowionego w zwojach podstawy, po stronie prawej. W górnej części lejka drobne ognisko martwicy. Hematoksylina-eozyna. Pow. lupowe.

Fig. 2. Case 2. Lateral shift of hypothalamus and pituitary stalk owing to pressure of tumour localized in basal ganglia on right side. In upper part of pituitary stalk minute necrotic focus is present. Hematoxylin-eosin. Magn. glass.

Ryc. 3. Przypadek 5. Rozległe ognisko krwotoczne w lejku przysadki mózgowej w przypadku krwotoku umiejscowionego w lewej półkuli mózgu. Hematoksylina-eozyna. Pow. lupowe.

Fig. 3. Case 5. Extensive hemorrhagic focus in pituitary stalk in case of cerebral hemorrhage localized in left brain hemisphere. Hematoxylin-eosin. Magn. glass.

Ryc. 4. Przypadek 5. Lejek przysadki z ogniskiem krwotocznym. Hematoksylina-eozyna. Pow. 10 ×.

Fig. 4. Case 5. Pituitary stalk with hemorrhagic focus. Hematoxylin-eosin. × 10.

Ryc. 5. Przypadek 8. Poszerzenie światła komory III i zachyłka lejkowego oraz wklęsnięcie górnej powierzchni przysadki mózgowej spowodowane przewlekłym nadciśnieniem śródczaszkowym (wągier w IV komorze). Hematoksylina-eozyna. Pow. lupowe.

Fig. 5. Case 8. Widened lumen of III ventricle and pituitary stalk resessus and depression of upper surface of hypophyseal gland due to chronic increased intracranial pressure (cysticercus in IV ventricle). Hematoxylin-eosin. Magn. glass.

Ryc. 6. Przypadek 3. Martwica skrzepowa w lejku przysadki mózgowej. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 ×.

Fig. 6. Case 3. Coagulative necrosis in pituitary stalk. Hematoxylin-eosin. × 100.

Ryc. 7. Przypadek 3. Kule retrakcyjne na brzegu ogniska martwicy w lejku przysadki. Met. Bodiana. Pow. 300 ×.

Fig. 7. Case 3. Retraction globes at the edge of necrotic focus in pituitary stalk. Bodian staining. × 300.

Ryc. 8. Przypadek 2. Rozpad gniazd komórek gruczołowych w części guzowej przysadki. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 ×.

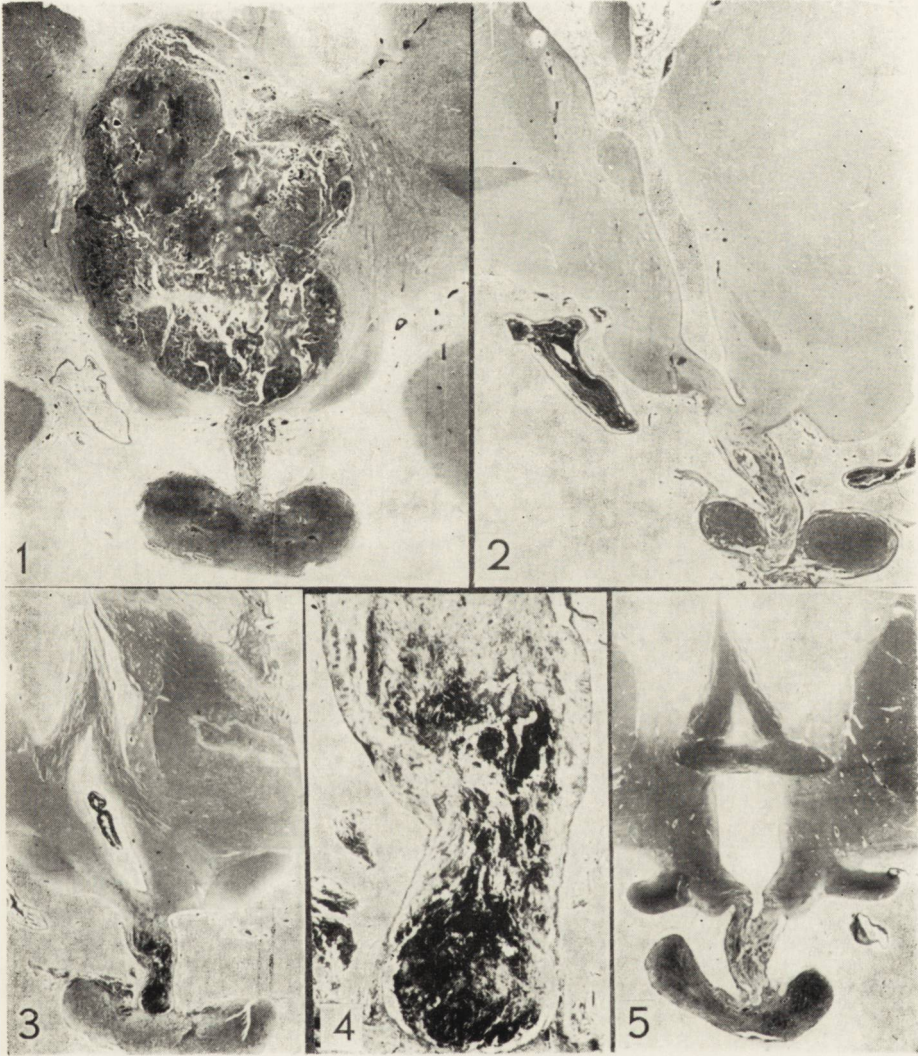
Fig. 8. Case 2. Disintegration of glandular cell nests in pars tuberalis. Hematoxylin-eosin. × 100.

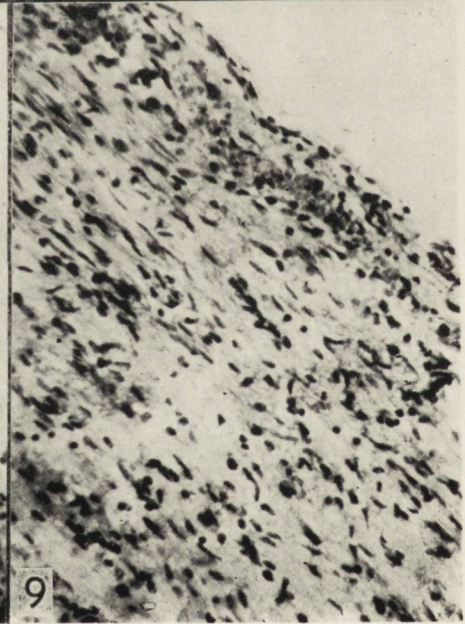
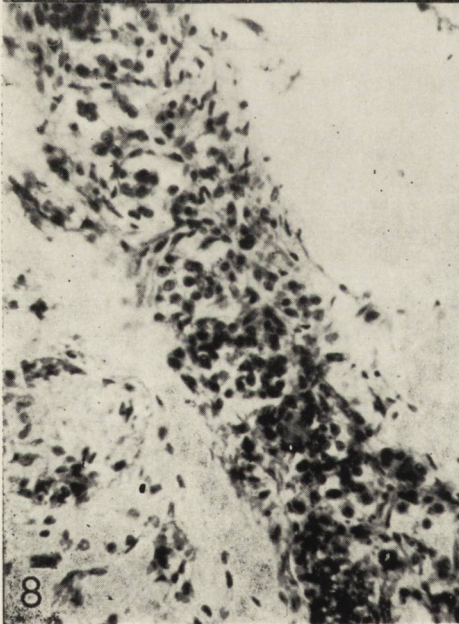
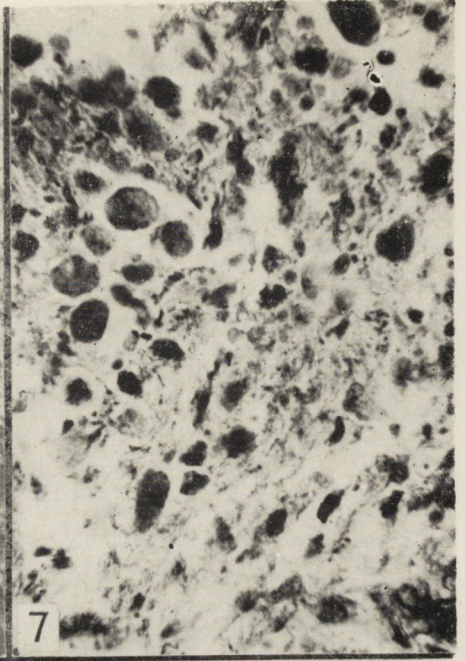
Ryc. 9. Przypadek 8. Wybitna proliferacja elementów glejowo-mezodermalnych w lejku przysadki w przebiegu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 ×.

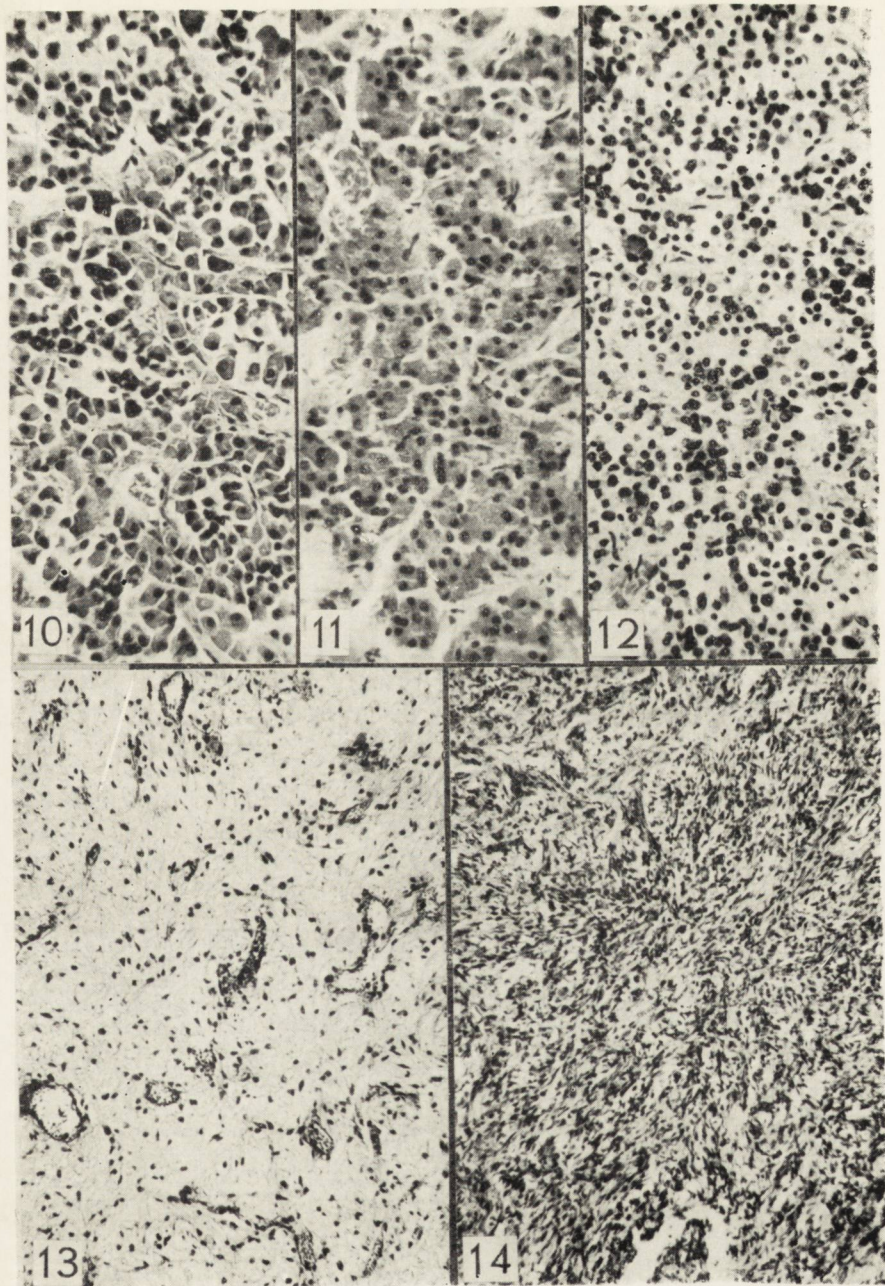
Fig. 9. Case 8. Remarkable proliferation of glio-mesodermal elements in pituitary stalk in the course of increased intracranial pressure. Hematoxylin-eosin. × 100.

Ryc. 10. Przypadek 2. Przedni płat przysadki z dość dobrze zachowaną strukturą z niewielką ilością zwyrodniałych komórek: Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 ×.

Fig. 10. Case 2. Anterior hypophyseal lobe with rather well preserved structure and small number of degenerated cells. Hematoxylin-eosin. × 150.







Ryc. 11. Przypadek 4. Duże kwasochłonne komórki gruczołowe w przednim płacie przysadki. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 11. Case 4. Large eosinophilic glandular cells in anterior pituitary lobe. Hematoxylin-eosin. X 150.

Ryc. 12. Przypadek 5. Martwica zupełna w przednim płacie przysadki. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 12. Case 5. Complet loss of glandular cells of anterior hypophyseal lobe. Hematoxylin-eosin. X/150.

Ryc. 13. Obraz prawidłowy tylnego płata przysadki mózgowej. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 13. Normal picture of posterior hypophyseal lobe. Hematoxylin-eosin. X|150.

Ryc. 14. Przypadek 7. Wybitny rozplę elementó glejowo-mezodermalnych w tylnym płacie przysadki. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 14. Case 7. Considerable proliferation of glio-mesodermal elements in posterior hypophyseal lobe. Hematoxylin-eosin. X 150.

DANUTA MAŚLIŃSKA, JANINA ONISZCZYK

USZKODZENIE UKŁADU NERWOWEGO PŁODU DONOSZONEGO
W PRZYPADKU NAGŁEJ ŚMIERCI MATKI

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski
II Oddział Noworodków Szpitala Praskiego w Warszawie
Ordynator: dr med. J. Oniszczyk

Zjawisko dużej tolerancji młodych organizmów na niedobory tlenowe jest od dawna znane (Boyle 1725). Dotychczasowe badania prowadzone wielokierunkowo dostarczyły licznych informacji tłumaczących jego przyczyny, ale nie wyczerpały tego problemu ostatecznie (Fazekas, Himwich 1941, Britton, Kline 1945, Hott 1961, Yap, Spector 1965, Oja 1966, Mossakowski i wsp. 1968).

Trudności przy badaniu przypadków noworodków ludzkich zmarłych z powodu niedotlenienia wiążą się, między innymi, z niemożnością ścisłego ustalenia momentu zadziałania czynnika uszkodzającego (Manterola, Towbin 1966). Nigdy z całą pewnością nie można wykluczyć prawdopodobieństwa wystąpienia hypoksji podczas zupełnie „fizjologicznego” klinicznie porodu. Przypuszczalny czasokres niedotlenienia określa się przeważnie na podstawie zaawansowania zmian morfologicznych w narządzie najbardziej na nie wrażliwym, jakim jest mózg. Dane te nie są dokładne i pewne.

Celowe wydaje się więc, przedstawienie przypadku ostrej hypoksji transłożyskowej, gdzie można było ściśle określić moment zadziałania i charakter czynnika uszkodzającego. Były to warunki niemal że eksperymentalne, bardzo rzadko występujące w materiale ludzkiej patologii okołoporodowej.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek dotyczy dziecka wydobytego ze zwłok ciężarnej przy pomocy cięcia cesarskiego.

Kobieta M. P. lat 25, będąca w ostatnim tygodniu ciąży przebiegającej prawidłowo, ogólnie zdrowa, uległa wypadkowi ulicznemu ponosząc śmierć na miejscu pod kołami przejeżdżającej ciężarówki. Uraz dotyczył głowy i klatki piersiowej.

Późniejsza sekcja zwłok wykazała, między innymi, wielokrotne złamania kości czaszki z przemieszczeniami, zmiążdżenie mostu, mózdzku, liczne złamania żeber oraz krew w drogach oddechowych. Lekarz wezwanego pogotowia stwierdził zgon. Ze względu na utrzymujące się tętno płodu zwłoki ciężarnej przewieziono do Szpitala Praskiego. W 30 minut po wypadku wydobyto płód płci męskiej, donoszony (wagi 3,5 kg, dług. 53 cm) znajdujący się w zamartwicy bladej. Rytmiczną pracę serca uzyskano po masażu zewnętrznym, a samodzielną czynność oddechową po zaintubowaniu i prowadzeniu na oddechu kontrolowanym przez 50 minut. Neurologicznie ruchy czynne były zachowane, przy ogólnie wzmożonym napięciu. W kilka godzin po porodzie obserwowano krótkotrwały napad drgawkowy. W drugim dniu życia wystąpiły objawy zapalenia płuc. Dziecko zmarło po przeżyciu 53 godzin. Rozpoznanie kliniczne: *Asphyxia pallida*. *Hypoxia gravis*. *Pneumonitis bilateralis*.

Na sekcji ogólnej wykonanej w 14 godzin po zgonie stwierdzono: *Hy-pyramia leptomeninguum*. *Bronchopneumonia ex aspiratione confluentis inf. bilateralis*. *Liquor amni in lumine tractus respiratorii*. *Haemorrhagiae punctatae subendocardiales*. W obrazie mikroskopowym obserwowano zmiany zapalne w płucach i zastój żylny w obrębie wszystkich narządów wewnętrznych.

Sekcja mózgu utrwalonego w formalinie (PAN 40/68) wykazała jego rozwój odpowiedni dla noworodka donoszonego. Obserwowano nastrzyknięcie krwią naczyń oponowych, na przekrojach stwierdzono również cechy przekrwienia. Rysunek struktur anatomicznych był prawidłowy, bez zmian ogniskowych. Układ komorowy w normie.

Do badania mikroskopowego pobrano przekroje przez półkule na poziomie czołowym, w pełni rozwiniętych zwojów podstawy i ciemieniowo-potylicznym oraz pień mózgu z mózdzkiem. Materiał zatopiono w parafinie i barwiono: fioletem krezyłu, hematoksyliną-eozyną, met. Heidenhaina oraz Sudanem Czarnym B.

W badaniu lupowym na plan pierwszy wysuwa się obraz zastoju żylnego najwybitniejszy w naczyniach powierzchownych mózgu oraz obszarów istoty białej znajdujących się we wczesnym okresie mielinizacyjnym. Ich ściany wykazują zwiększoną przepuszczalność dla płynu, który gromadzi się wokół nich, dając obraz subtelnego przejaśnienia. W barwieniu Sudanem Czarnym B widać tu liczne komórki tzw. gleju mielinizacyjnego zawierające w cytoplazmie drobne kropelki substancji prelipidowych, a naczynia tej okolicy przepełnione są krwią (ryc. 1).

W układzie głębokich żył mózgu zastój krwi występuje, ale ma charakter mniej uogólniony. W zwojach podstawy spotyka się naczynia o pogrubiałych ścianach i obrzękniętym śródbłonku (ryc. 2). Obraz komórkowy wykazuje całą gamę zmian patologicznych o zmiennym nasileniu w poszczególnych strukturach. Najcięższe uszkodzenia występują w korze (ryc. 3), szczególnie w warstwach III i V, gdzie komórki są ciemne, obkurczone z korkociągowato skręconym dendrytem, lub wydłużone, po-

zbawione tigroidu z jednorodną, bladą cytoplazmą. Część z nich ulega rozpadowi (ryc. 4). Obserwuje się liczne, puste miejsca po zanikłych komórkach. Znaczne zmiany widoczne są w zwojach podstawy, szczególnie we wzgórzu, gdzie uszkodzenie doprowadziło do całkowitego rozpadu tigroidu, dając obraz najbardziej zbliżony do tzw. schorzenia ischemicznego (ryc. 5). W mózdzku występują ciemne, obkurczone komórki Purkinjego (ryc. 6) oraz silnie uszkodzone komórki jąder zębatych, w większości całkowicie rozpadłe. Podobny obraz obserwuje się w jądrach pnia mózgowego zarówno oliw, istoty siateczkowej, jak i ruchowych nerwów czaszkowych. Reakcji odczynowej komórek glejowych nie stwierdza się.

OMÓWIENIE

Przedstawiony przypadek wykazuje uogólnione zmiany, na które składają się: 1) zastój krwi, głównie w układzie żylnym zewnętrznych części półkul mózgowych (opony, kora, mielinizujące się struktury podkorowe), 2) rozlane uszkodzenia komórek nerwowych.

Zmiany te powstały w wyniku ostrego niedotlenienia transłożyskowego. Wyjątkowo długie przeżycie płodu, mimo narastającej hypoksji, hyperkapni i zakwaszenia środowiska, było możliwe dzięki szczególnym właściwościom młodego organizmu. Należą do nich: niewielkie zapotrzebowanie tlenowe tkanki mózgowej (Oja 1967, Vahvelainen, Oja 1969), częściowe pokrywanie niedoborów energetycznych drogą glikolizy bez-tlenowej (Murthy, Rappaport 1965), oraz znaczny depozyt węglowodanowy tkanek (Dawes i wsp. 1959, Shelley 1961, Roszkowski i wsp. 1966).

Warunki, które doprowadziły do opisanego uszkodzenia mózgu są zbliżone do doświadczalnego modelu anoksji, stosowanego przez Myersa na płodach małp (Myers 1967). Niestety szczegółowe porównanie topografii uszkodzeń występujących w naszym i doświadczalnym materiale, jest prawie niemożliwe ze względu na uogólniony charakter zmian występujący w opisywanym przypadku.

Należałoby jednak zwrócić uwagę na dwa zaobserwowane objawy. Uderzają mianowicie bardzo duże zmiany w korze i podkorowej istocie białej, które we wcześniejszych okresach rozwoju bywają względnie zaoszczędzone. U płodów donoszonych wraz z nasileniem procesów dojrzewania w korze i związanych z tym wzmocnieniem jej metabolizmu skłonność do uszkodzeń przesuwają się ku tym właśnie okolicom półkul mózgowych (Towbin 1969). Przedstawiony przypadek jest więc ilustracją prawa, że im intensywniejsze procesy metaboliczne zachodzą w określonych strukturach w danym okresie rozwoju, tym większa jest ich wrażliwość na niedotlenienie. Ponadto należy podkreślić wystąpienie nasilonych

zmian w pniu mózgowym. Struktury te u dorosłych są, jak wiadomo, stosunkowo odporne na działanie bodźców patogennych. Natomiast doświadczenia Myersa (1967) na małpach oraz obserwacje powtarzające się w rutynowym materiale ludzkim sygnalizują większą ich wrażliwość w okresie okołoporodowym, co prawdopodobnie należy wiązać ze stopniem dojrzałości neuronów.

Д. Масьлинська, Й. Онищик

ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДОНОШЕННОГО ПЛОДА В СЛУЧАЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МАТЕРИ

Резюме

Работа касается случая острой трансплацентарной гипоксии доношенного новорожденного, изъятого из трупa беременной женщины при помощи кесаревого сечения. Мать подверглась уличному несчастному случаю, умирая на месте. Ребенок рожденный в 30 минут после ее смерти прожил 53 часа.

Невропатологически обнаруживается: общий застой крови, особенно усиленный в венозной системе мозговых оболочек, коры, миелинизирующихся подкорковых структур, а также разлитое повреждение нервных клеток. Авторы обращают внимание на исключительно долгую проживаемость плода, не смотря на нарастающую гипоксию, гиперкапнию и повышение кислотности среды. Проживаемость была возможна благодаря особым свойствам молодого организма. К ним принадлежат: небольшой кислородный запрос мозговой ткани, частичное возмещение энергетических нехваток путем анаэробного гликолиза, а также значительное углеводное депо тканей. Топография повреждений соответствует увеличению метаболических процессов в районе созревающих структур.

D. Maślińska, J. Oniszczyk

LESIONS OF NERVOUS SYSTEM IN A FULL-TERM FETUS IN THE CASE OF SUDDEN DEATH OF THE MOTHER

Summary

The authors describe a case of acute transplacental hypoxia in a full-term child removed by cesarean section from the dead body of a pregnant woman. The mother was killed on the spot in a street accident. The child removed 30 min after her death survived for 53 hours.

Neuropathological findings: generalized blood stasis particularly severe in the venous system of the meninges, cortex, and myelinizing subcortical structures, and diffuse nerve cells lesions. The authors call attention to the exceptionally long survival of the fetus (in spite of increasing hypoxia, hypercapnia and acidity of the environment). This survival was only possible owing to the specific properties of the young organism such as: low oxygen requirement of the brain tissue, partial compensation of energetic deficit by anaerobic glycolysis, and large carbohydrate deposits in the tissues. The topography of the lesions agrees well with the intensity of the metabolic processes within the maturing structures.

PISMIENICTWO

1. Britton S. W. and Kline R. F.: Age, sex, carbohydrate, adrenal cortex and other factors in anoxia. *The Am. J. of Physiol.*, 1945, 145, 190—202.
2. Boyle R.: *The Philosophical Works of Boyle*. London 1725.
3. Dawer G. S., Matt J. C. and Shelley H. J.: The importance of Cardiac Glycogen for the Maintenance of Life in Foetal Lambs and New-Born Animals during Anoxia. *J. Physiol.*, 1959, 146, 516.
4. Farekas J. F., Alexander F. A. D. and Himwich H. E.: Tolerance of the newborn to anoxia. *The Am. J. of Physiol.*, 1941, 134, 281—287.
5. Manterola A., Towbin Abraham and Yakovlev Paul J.: Cerebral infarction in the human fetus near term. *J. Neuropath. and Exper. Neurology*, 1966, 25, 479—488.
6. Mossakowski M. J., Long D. M., Myers R. E., de Curet H. R. and Klatzo J.: Early Histochemical Changes in Perinatal Asphyxia. *J. of Neuropath. and Exper. Neurology*, 1968, 27, 500—516.
7. Mott J. C.: The ability of young mammals to with stand total oxygen lack. *Brit. med. Bull.*, 1961, 17, 144.
8. Murthy M. R. V., and Rappaport D. A.: Biochemistry of the developing rat brain. V, Cell-free incorporation of L — (1 — ¹⁴C) leucine into microsomal protein. *Biochim. biophys. Acta*, 1965, 95, 121—131.
9. Myers R. E.: Experimental Brain Damage in Newborn Monkey. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.*, 1967, 26, 172.
10. Oja S. S.: Postnatal changes in the concentration of nucleic acids, nucleotides and amino acids in the rat brain. *Am. Acad. Sci. fenn.*, 1966, A₅, 125, 1—69.
11. Oja S. S.: Studies on protein metabolism in developing rat brain. *Ann. Acad. Sci. fenn.*, 1967, A₅, 131, 1—81.
12. Roszkowski I., Szamborski J., Laskowska H., and Troszyński M.: The presence of glycogen in the foetal-neonatal tissues with special references to the cause of lethal exit. *Excerpta Medica Monograph „Intra-Uterine Dangers to the foetus”*, 1966, 84—88.
13. Shelley H. J.: Glycogen reserves and their changes at birth and in anoxia. *Brit. med. Bull.*, 1961, 17, 137.
14. Towbin A.: Cerebral Hypoxic Damage in Fetus and Newborn. *Arch. Neurol.*, 1969, 20, 35—43.
15. Vahvelainen M. L., and Oja S. S.: The uptake and incorporation into protein of (³H) tyrosine by slices prepared from developing rat brain cortex. *Brain Research*, 1969, 13, 227—233.
16. Yap L., and Spector R. G.: Intracellular enzyme changes in Post-Anoxic rat brain. *The British J. of Experimental Pathology*, 1965, 46, 422.

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

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Glej mielinizacyjny w istocie białej. Zastój krwi z wybroczynami. Sudan Czarny B. Pow. 100 X.

Fig. 1. Myelination glia in white matter. Blood stasis with extravasations. Sudan Black B. X 100.

Ryc. 2. Zastój w naczyniach zwojów podstawy. Ściany naczyń pogrubiałe, śródbłonek obrzmiały. Hematoksylina-eozyna. Pow. 60 X.

Fig. 2. Stasis in vessels of basal ganglia. Vessel walls thickened, endothelium swollen. Hematoxylin-eosin. X 60.

Ryc. 3. Rozlane uszkodzenia komórek w korze mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. 80 X.

Fig. 3. Diffuse cell lesions in cerebral cortex. Cresyl-violet. X 80.

Ryc. 4. Różne postaci zmian komórkowych w korze. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

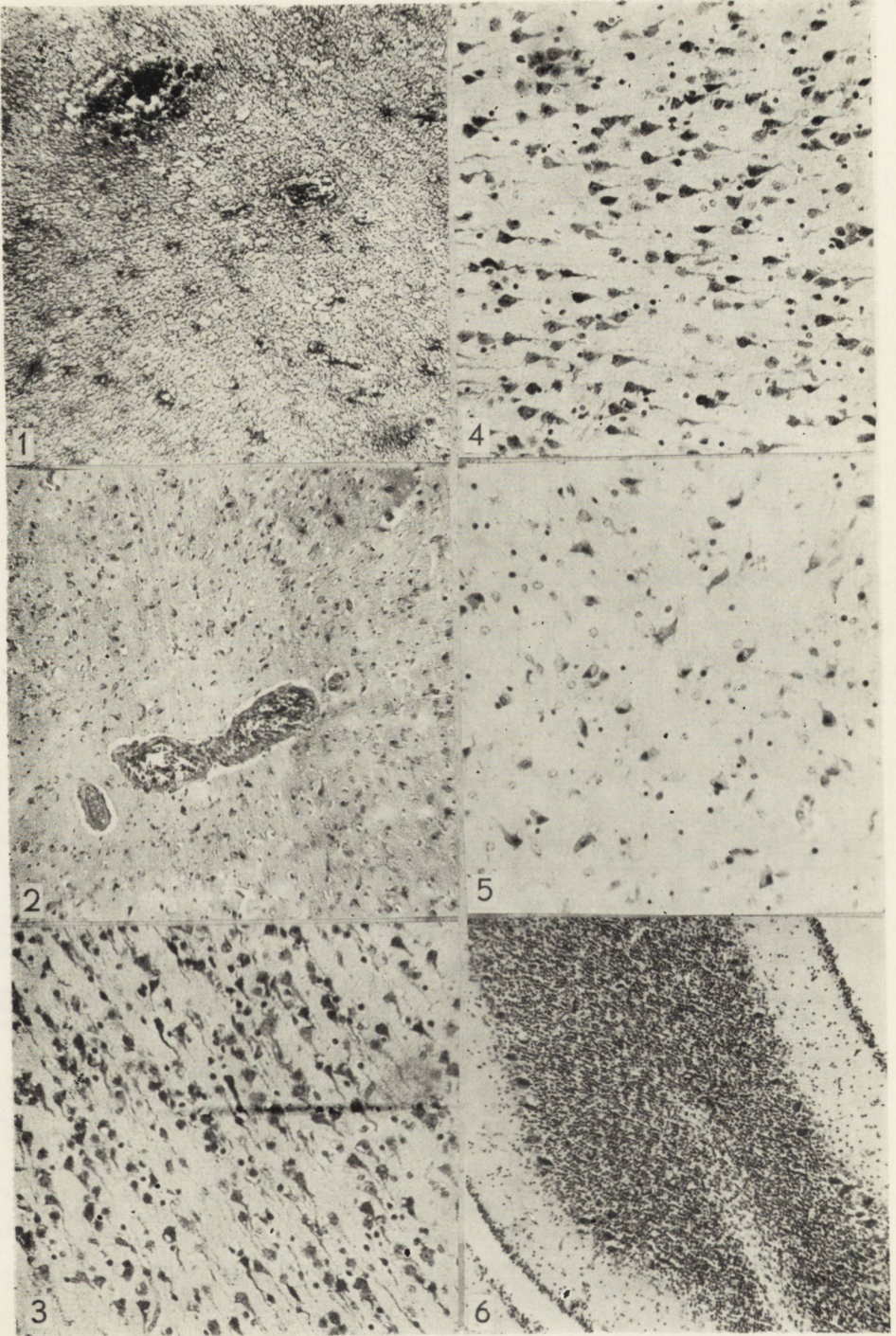
Fig. 4. Various forms of cell injury in cortex. Cresyl-violet. X 100.

Ryc. 5. Schorzenie ischemiczne komórek wzgórza. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 5. Ischemic lesions in thalamic cells. Cresyl-violet. X 100.

Ryc. 6. Uszkodzenia komórek Purkinjego w mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 60 X.

Fig. 6. Injured Purkinje cells in cerebellum. Cresyl-violet. X 60.



JERZY KULCZYCKI, WŁADYSŁAW PARAFINIUK,
EUGENIUSZ BAREŁKOWSKI

POSTĘPUJĄCY PROCES NACZYNIOWY W MÓZGU NIEMOWLĘCIA

Klinika Neurologii PAM w Szczecinie
Kierownik: Prof. dr med. M. Jarema
Zakład Anatomii Patologicznej PAM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr med. K. Stojalowski

Naczyniopochodne uszkodzenia mózgu w czasie życia płodowego, porodu i najwcześniejszego okresu po urodzeniu stanowią znaczny odsetek przypadków w grupie tak zwanej encefalopatii dziecięcej. W następstwie zaburzeń naczyniowych rozwijają się u tych dzieci różne zespoły objawów neurologicznych. Ich wspólną cechą jest brak dalszej progresji. Przeciwnie, jako stan zejściowy po przebytych uszkodzeniu tkanki mózgowej przejawiają one z upływem czasu skłonności do pewnej poprawy (Schob — 1930, Jarema — 1966).

W odróżnieniu od tych zazwyczaj stacjonarnych zespołów mózgowych, postępujące procesy naczyniowe uszkadzające mózgowie w wieku niemowlęcym są mało znane. Z tego względu obserwowany przez nas przypadek wydaje się godny uwagi.

OPIS PRZYPADKU

Niemowlę 9-miesięczne płci męskiej zostało przyjęte na Oddział Dziecięcy Szpitala Miejskiego w Stargardzie* i zmarło po upływie 4 godzin wśród objawów zapalenia płuc. Wywiad chorobowy był następujący: dziecko pochodziło z rodziny nie obciążonej dziedzicznie. Rodzice (39 i 38 lat) oraz pięcioro rodzeństwa poważniej dotychczas nie chorowali. Matka w czasie ciąży żadnych leków nie przyjmowała. Poród prawidłowy odbył się w szpitalu. Noworodek wad budowy nie wykazywał. Stwierdzono u niego dobrą aktywność ruchową i obecność wszystkich odruchów fizjologicznych oraz czynności automatycznych, właściwych zdrowym noworodkom.

Przez okres pierwszych 4 miesięcy życia niemowlę rozwijało się dobrze. W 3 miesiącu zaczęło podnosić główkę, reagowało uśmiechem na karmienie, bawiło się rączkami. W 5 miesiącu życia niemowlę było okresami apatyczne lub przeciwnie, bardzo pobudzone. Przeszło podnosić głowę, wymiotowało. Jednocześnie zaczęły

* Ordynator Oddziału Dziecięcego: lekarz Eugeniusz Barełkowski.

pojawiać się krótkotrwałe drgawki lewych kończyn. Matka zwróciła uwagę, że dziecko ma zbyt małą głowę. W szóstym miesiącu życia napady drgawkowe stały się częstsze i były już uogólnione. W tym okresie dziecko przebywało dwukrotnie w szpitalu.

W czasie drugiego pobytu stwierdzono małowłowie (obwód czaszki 35 cm, przy 40 cm obwodzie klatki piersiowej), lekkie wytrzeszcz oczu i nieskoordynowane ruchy gałek ocznych oraz ślad oczopląsu poziomego w lewo. Na dnie oczu zmian nie znaleziono. Kończyny górne i dolne były porażone spastycznie ze skłonnością do przykurczów. Kontakt z dzieckiem nie udało się nawiązać. Wykonano nakłucie łądżwiowe. Płyn mózg.-rdz. zawierał 132 mg⁰/o białka, 2 komórki w mm³, prawidłowy poziom cukru i chlorków. Wyniki pozostałych badań dodatkowych (w tym odczyn Wassermann) były prawidłowe.

U dziecka obserwowano liczne uogólnione napady drgawkowe. Po kilku dniach hospitalizacji rodzice zabrali dziecko do domu i opiekowali się nim aż do ostatniego, kilkugodzinnego pobytu w szpitalu, w którym dziecko zmarło wśród objawów niewydolności układu oddechowego.

Badaniem sekcyjnym stwierdzono małowłowie i obustronne zapalenie puc.

Mózg wagi 560 g, asymetryczny. Prawa półkula mózgu nieco mniejsza niż lewa. Na górnobocznej powierzchni mózgu, głównie w obrębie płatów czołowych i potylicznych zakręty kory są drobne i zniekształcone. W płatach czołowych zmiany dotyczą głównie zakrętu przedśrodkowego i przylegających doń części trzech zakrętów czołowych (ryc. 1). Okolica ta jest lekko zapadnięta tak, że przy oglądaniu z góry mózgowie przypomina kształtem mózg psa (ryc. 2). W płatach potylicznych zmiany w rzeźbie kory obejmują zakręt potyliczny środkowy i jego okolice. Zmieniona jest również przyśrodkowa powierzchnia półkul, szczególnie w obrębie zakrętów obręczy i płacików okołosrodkowych. Wszystkie wymienione odchylenia dotyczą w większym stopniu prawej półkuli mózgu aniżeli lewej.

Na przekrojach czołowych mózgowia uderza ścieńczenie i zanik zakrętów kory w płatach czołowych i potylicznych, szarawe zabarwienie istoty białej i symetryczne poszerzenie układu komorowego.

Do badania mikroskopowego pobrano duże wycinki z półkul mózgowych, pnia mózgu i z mózdzku. Skrawki parafinowe barwiono hematoxyliną-eozyną, fioletem krezyłu, orceiną oraz metodami: Heidenhaina, Kanzler-Arendta, van Gieson, Kossy i Perdraua.

Topografia i obraz zmian patologicznych: Kora płatów czołowych, a częściowo również i potylicznych wykazuje duże opustoszenie i warstwowe zmiany gąbczaste. W okolicy zakrętu przedśrodkowego zrzeszczenie tkanki przekształca się miejscami w większe, groniaste jamki na dolnej granicy kory (ryc. 3). Komórki zwojowe w korze są często obkurczone i zawierają obfite złogi wapnia (ryc. 4). Obrazy histologiczne po zabarwieniu metodą Kanzler-Arendta wykazują glejową włóknistą istotę białej obu półkul mózgu. Intensywność jej jest największa w górn-

-bocznych częściach płatów czołowych (ryc. 5) i potylicznych. Również kora mózgowa w tych okolicach jest wypełniona gęsto ułożonymi włóknami glejowymi. W żadnym z badanych odcinków kory nie stwierdzono jej rozwarstwienia ani formacji girlandowatych, typowych dla mikrogyrii.

Głębsze obszary istoty białej są mniej dotknięte zglejowaceniem, wszędzie natomiast obserwuje się poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych. Znajdują się w nich zwykle niewielkie ilości makrofagów i nieliczne paski tkanki łącznej. W płatach potylicznych znaleziono kilka świeżych ognisk martwicy w okresie rozbiórki makrofagowej (ryc. 6). Opony miękkie mają wygląd prawidłowy, jedynie ich naczynia tętnicze, przebiegające nad najbardziej uszkodzonymi obszarami mózgu, są wyraźnie zmienione. Ich błona sprężysta jest grubo impregnowana złoгами wapnia (ryc. 7), tak że identyfikacja jej jest możliwa dopiero po zabarwieniu orceiną (ryc. 8). Po wewnętrznej stronie błony sprężystej rozpościera się gruba warstwa luźnej tkanki łącznej, zacieśniająca pierwotne światło naczynia do wąskiego przesmyku. To szczątkowe światło znajduje się najczęściej idealnie w środku zmienionej tętniczki, której ściana wewnętrzna wysłana jest niezmiennym śródbłonkiem (ryc. 9).

Opisane zmiany znaleziono w kilkunastu tętniczkach o średnicy 150 do 500 mikronów. Naczynia, większe i mniejsze od podanych wymiarów, zmian nie wykazywały. Podobnie zwężone światło zauważono w kilku naczyniach w *centrum semiovale* (ryc. 10). Wśród zmienionych naczyń stwierdzono różne stopnie zwężenia światła. W niektórych z nich zmiany ograniczały się jedynie do lekkiego poszerzenia błony wewnętrznej (ryc. 11).

DYSKUSJA

Stwierdzone w opisanym wyżej przypadku zmiany naczyniowe odegrały, najprawdopodobniej, istotną rolę w patogenezie uszkodzenia tkanki mózgowej. Znaczne zwężenie światła naczyń opony miękkiej i mózgu doprowadziło poprzez niedokrwienie do zmian o charakterze martwicy w istocie białej i w prawidłowo już ukształtowanej korze mózgowej.

Obrazy histologiczne zmienionych naczyń wskazują na to, że miał tu miejsce proces proliferacyjny w błonie wewnętrznej. Brak jest jednak bezpośrednich danych, które pozwoliłyby na rozstrzygnięcie, czy różny w poszczególnych naczyniach stopień zwężenia światła świadczy o aktualnym postępowaniu procesu, czy jest tylko wyrazem zróżnicowanych zmian zejściowych po przebytych uszkodzeniu. Trudności w interpretacji wynikają między innymi stąd, że sprawa chorobowa ma charakter czysto

proliferacyjny, przy zupełnym braku komponenty zakrzepowej, która mogłaby umożliwić ocenę dynamiki procesu, podobnie jak to ma miejsce w chorobie Winiwartera-Bürgera (Eicke — 1957, Zülch — 1969).

Istnieją jednak pośrednie dane przemawiające za tym, że proces zarastania naczyń był w naszym przypadku sprawą postępującą. Są nimi: postępujący przebieg kliniczny schorzenia i różny stopień zaawansowania zmian wstecznych, martwiczych i reparacyjnych w tkance mózgowej.

Etiologia zmian w ścianach naczyń jest w naszym przypadku nieuchwytna. Meyer (1949), opisując podobne zmiany w mózgach dzieci, widział w nich następstwa uszkodzeń okołoporodowych. W jednym z jego przypadków (nr 6), mimo istniejącego niewątpliwie uszkodzenia porodowego, przebieg kliniczny był postępujący i doprowadził do zgonu w 14 roku życia. Osetowska i Iwanowski (1962) badali mózg uszkodzonego przy urodzeniu dziecka, u którego po przebytej w 7. roku życia ostrej chorobie gorączkowej, rozwijał się powoli zespół piramidowo-pozapiramidowy. W mózgu stwierdzono zmiany naczyniowe identyczne z obserwowanymi przez nas.

Pewne światło na przyczyny zarastania tętnic sklepienia mózgu mogą rzucić prace doświadczalne Gannuszki (1961). Proliferację błony wewnętrznej osiągała ona przez zredukowanie przepływu krwi w tętnicy. Koltover i wsp. (1961) oraz Romanul i Abramowicz (1964) wykazali, że w przebiegu niskiego zakrzepu w tętnicy szyjnej wewnętrznej dochodzi do dystonii, a następnie do „przekalibrowania” poprzez przerost błony wewnętrznej tętnic powierzchownych mózgu po tej samej stronie. Jest możliwe, że przejściowe, nawet nieuchwytnie klinicznie zaburzenia przepływu krwi przez duże tętnice zaopatrujące mózgowie, powoduje trwałe uszkodzenie obwodowo leżących naczyń i wyzwala w ten sposób proces proliferacji w ich błonie wewnętrznej. Śladem po takim uszkodzeniu jest, jak można przypuszczać, zwapnienie błony sprężystej we wszystkich zmienionych naczyniach.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Mózg od przodu i strony prawej. Widoczne zniekształcenie zakrętów kory płata czołowego.

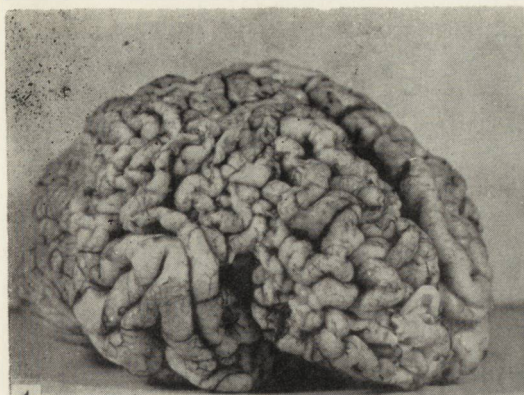
Fig. 1. Frontal and right-side aspect of brain. Deformation of gyri of frontal lobe.

Ryc. 2. Widok mózgu z góry; zaznaczona asymetria półkul i zapadnięcie okolicy zakrętów przedśrodkowych — obustronnie.

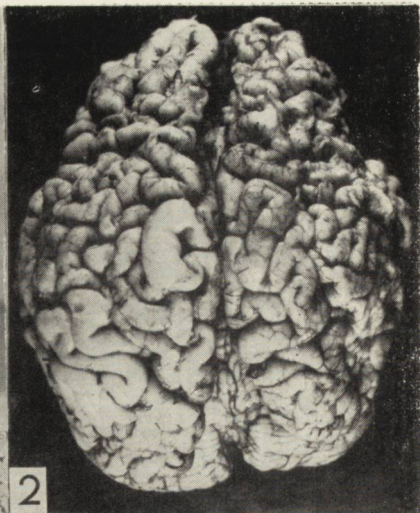
Fig. 2. View of brain from above. Asymmetry of hemispheres and bilaterally sunken region of premedial gyri.

Ryc. 3. Destrukcja kory czołowej i tworzenie się w niej małych torbieli. Hematoksylna-eozyna. Pow. 100 X.

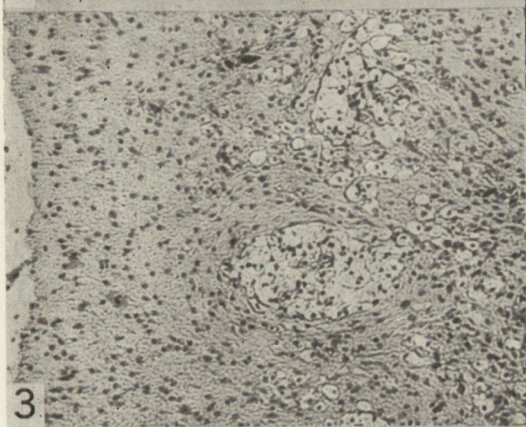
Fig. 3. Destruction of frontal cortex with formation of small cyste in it. Hematoxylin-eosin. X100.



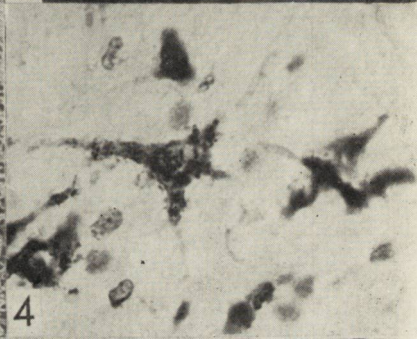
1



2



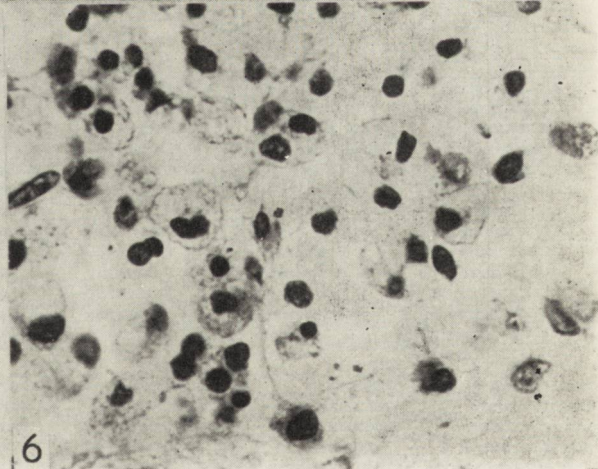
3



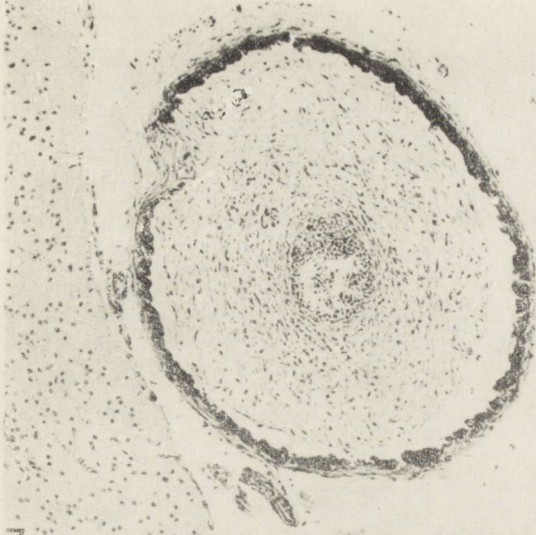
4



5



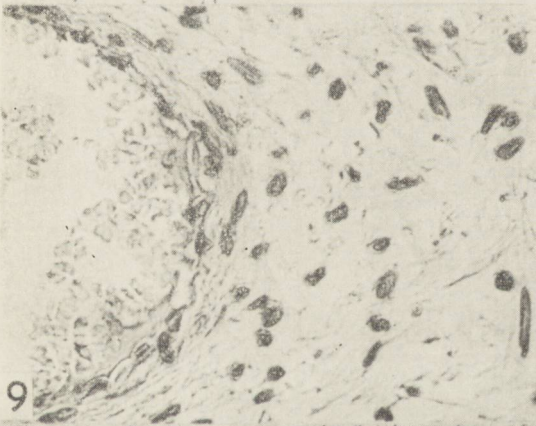
6



7



8



9



11



10

Ryc. 4. Inkrustacje złoгами wapnia neuronów kory czołowej. Barw. met. Kossy. Pow. 600 X.

Fig. 4. Incrustation with calcium deposits of frontal cortex neurons. Kossa. X 600.

Ryc. 5. Prawa półkula mózgu, przekrój czołowy. Barw. met. Kanzler-Arendta. Masywna glejoza płata czołowego. Wielkość naturalna.

Fig. 5. Right brain hemisphere, frontal section. Massive gliosis of frontal lobe white matter. Kanzler-Arendt. Natural size.

Ryc. 6. Makrofagi w ognisku martwicy w płacie potylicznym prawym. Fiolet krezyłu. Pow. 600 X.

Fig. 6. Macrophages in necrotic focus in right occipital lobe. Cresyl violet. X 600.

Ryc. 7. Naczynie opony miękkiej. Widoczna proliferacja błony wewnętrznej i złoży wapnia na granicy błony środkowej. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 7. Vessel of pia mater. Proliferation of intima and calcium deposits at border of media. Hematoxylin-eosine. X 100.

Ryc. 8. Błona sprężysta zmienionego naczynia zabarwiona dobrze orceiną mimo złożeń wapnia. Pow. 600 X.

Fig. 8. Elastic membrane of affected vessel. In spite of calcium deposits elastic membrane stains well with orcein. X 600.

Ryc. 9. Tkanka proliferującej błony wewnętrznej i szczątkowe światło naczynia. Fiolet krezyłu. Pow. 600 X.

Fig. 9. Proliferating intima and residual lumen of the pial artery. Cresyl violet. X 600.

Ryc. 10. Obliterujące naczynia w centrum semiovale. Poszerzona przestrzeń okołonaczyniowa. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 10. Obliteration of blood vessels in centrum semiovale. Widened perivascular space. Hematoxylin-eosin. X 100.

Ryc. 11. Naczynie opony miękkiej wykazujące zmiany zarostowe o mniejszym nasileniu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 11. Pial blood vessel with less pronounced obliterative changes in intima. Hematoxylin-eosin. X 100.

Й. Кульчицки, В. Парафинюк, Е. Барелковски

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СОСУДИСТЫЙ ПРОЦЕСС В МОЗГУ НОВОРОЖДЕННОГО

Резюме

Грудной ребенок в возрасте 9 месяцев умер после 5-ти месячной болезни, проявляющейся в приступах судорог и прогрессирующим спастическим парезом четырех конечностей. Невропатологическим исследованием обнаружено прорастание внутренней оболочки суживающее просвет артериальных сосудов мягкой мозговой оболочки, а также изменения типа селективного некроза и разлитых глиозных изменений в обоих мозговых полушариях.

На основании клинического течения и невропатологических образов авторы приходят к заключению, что мозговые изменения возникали постепенно вследствие прогрессирующего сосудистого процесса, снижающего кровоснабжение мозговой ткани.

J. Kulczycki, W. Parafiniuk, E. Barełkowski

PATHOLOGIC PROGRESSIVE PROCESS IN BRAIN VESSELS OF INFANT

Summary

A nine-month infant died of a disease lasting 5 months. The clinical symptoms were: paroxysmal convulsions and progressive spastic paresis of all the extremities. Neuropathological examination revealed proliferation of the intima of blood vessels which narrowed their lumina in the pia mater and brain tissue, and parenchymal changes of the nature of selective necrosis and diffuse gliosis in both hemispheres.

The clinical course and the neuropathological findings lead the authors to the conclusion that the changes in brain occurred gradually owing to the progressive pathological process in the vessels causing defective blood supply to the brain tissue.

PIŚMIENICTWO

1. Eicke W. J.: Die Endangitis obliterans der Hirngefäße. Hdb. d. spez. path. Anat. u. Histol. B. XIII, T. 1 B, Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
2. Gannuszkina I. V.: Ob osobiennostiach morfolożiczeskich izmienenij sosudow pri zamiedlenii i ostanowkie krowotoka i wozmożnosti ich obratnogo razwitja. Żurnal Newropat. i Psichiat., 1961, 3, 387—395.
3. Jarema M.: Wczesnodziecięce uszkodzenia mózgu — pojęcie i próba definicji. Pol. Tyg. Lek., 1966, 46, 1753—1756.
4. Koltover A. N., I. V. Gannuszkina, I. G. Ludovskaja: K woprosu o tak naziwajenom obliterirujuščem endarteritje sosudow gołownogo mozga pri trombozje wnutriennej sonnoj arterii. Żurnal Newropat. i Psichiat., 1961, 5, 657—664.
5. Meyer J. E.: Über Gefäßveränderungen beim fetalen und frühkindlichen Cerebralschaden. Arch. Psychiat., 1951, 186, 437—455.
6. Osetowska E., L. Iwanowski: Encephalopathie infantile evolutive avec necroses. Proc. IV International Congress of Neuropathology. Vol. III, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
7. Romanul F. C. A., A. Abramowicz: Changes in Brain and Pial Vessels in Arterial Border Zones. Neurology, 1964, 1, 40—65.
8. Schob F.: Pathologische Anatomie der Idiotie. Bumkes Handbuch, B. XI, Springer, Berlin 1930.
9. Zülch K. J.: The cerebral form of von Winiwarter-Buerger disease: does it exist? Angiology, 1969, 20/2, 61—69.

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

HALINA KROH

DOŚWIADCZALNE NOWOTWORY MÓZGU MYSZY
O UTKANIU GLEJAKO-MIĘSAKÓWZespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr M. Mossakowski

Nowotwory mózgu o mieszanym, glejowo-mezodermalnym charakterze, nazwane przez Stroebe (1895) glejako-mięsakami stanowią najbardziej kontrowersyjną grupę guzów ośrodkowego układu nerwowego. Niektórzy badacze, między innymi Zülch (1956) negują w ogóle istnienie tego typu nowotworów u ludzi. Mimo to w piśmiennictwie neuroonkologicznym przypadki mieszanych guzów glejowo-mezodermalnych są stale opisywane (Feigin i Gross, 1965, Feigin i wsp., 1958, Russel i Rubinstein, 1961, Rubinstein, 1964, Mayo i Barron, 1966, Simon, 1970, Wisławski 1970). Doświadczalnie wzbudzone guzy mózgu dostarczają również tego typu materiału nowotworowego (Zimmerman i Arnold, 1941, Perese i Moore, 1960, Kersting, 1965, Jänisch i wsp., 1967, Osske i wsp. 1969). Wydaje się, że nasze własne obserwacje przeprowadzone na materiale doświadczalnie wzbudzonych guzów mózgu, wśród których znajdują się nowotwory o utkaniu mieszanym, mogą rzucić również pewne światło na mechanizm powstawania i histogenezę glejako-mięsaków.

MATERIAŁ I METODA

Nowotwory stanowiące przedmiot niniejszego doniesienia obejmują grupę wyselekcjonowaną z materiału 150 guzów mózgu wywołanych metylocholantrinem u myszy C_3H i R III. Podstawą do wyodrębnienia tej grupy przypadków było współistnienie w utkaniu guza nowotworowej tkanki glejowej i mezodermalnej. Udział obu tkanek był różny: z przewagą jednej z nich, bądź równorzędną reprezentacją obu w utkaniu guza. Badania przeprowadzono na 18 nowotworach mózgu, z czego 15 pochodziło od myszy szczepu C_3H , a 3 od myszy szczepu R III.

Technika przygotowania domózgowej implantacji metylocholantrenu została omówiona w poprzednich pracach (Kroh 1969a, b, 1970). Badania

morfologiczne guzów przeprowadzano na skrawkach barwionych hemato-ksyliną-eozyną, fioletem krezylowym, wg metody van Gieson oraz impregnowanych sposobem Cajala i Gridleya. Badanie histoenzymatyczne obejmowało aktywność fosfatazy zasadowej (wg Burstona 1962), fosfatazy kwaśnej (wg Barki i Andersona 1962), i amino-peptydazy (wg Nachlasa w modyfikacji Głuszcza 1963).

WYNIKI

Przebadanych 18 przypadków stanowiło 12% ogółu wzbudzonych guzów mózgu. W materiale tym u 7 myszy występowały wyłącznie śród-mózgowe guzy mieszane, u pozostałych 11 zwierząt nowotworom śród-mózgowym towarzyszyły ponadto guzy zewnątrzczaszkowe. Czas wzrostu nowotworów wynosił od 24 do 94 tygodni od implantacji metylocholan-trenu. Objawy kliniczne towarzyszące wzrostowi guza oraz obraz makroskopowy nowotworów nie różniły się od opisanych poprzednio w grupie mięsaków (Kroh, 1969 b) i glejaków (Kroh, 1970). Padło 7 zwierząt doświadczalnych, 11 uśmiercono przez dekapitację.

Obserwacje mikroskopowe: Ze względu na proporcje udziału nowotworowej tkanki pochodzenia glejowego i mezodermalnego w utkaniu nowotworów można wśród nich wyodrębnić 3 grupy, nieostro przechodzące jedna w drugą. Są to: a) guzy glejowe z nowotworowym rozplemem elementów komórkowych ścian naczyń (6 przypadków), b) nowotwory typu mieszanego o ilościowo zbliżonym udziale elementów komórkowych pochodzenia glejowego i mezodermalnego (8 przypadków), c) nowotwory o charakterze mięsaków z towarzyszącym rozrostem nowotworowym gleju (4 przypadki).

Grupa a — wśród 6 nowotworów tej grupy występują znaczne różnice dotyczące zarówno ich podstawowego utkania histologicznego, jak i udziału tkanki pochodzenia mezodermalnego. We wszystkich guzach występuje jednak zdecydowana przewaga ilościowa utkania glejowego.

W 5 przypadkach źródłem tkankowym rozplemu elementów mezenchymalnych są ściany naczyń guza (ryc. 1). Przerost i rozplem elementów ścian naczyń w poszczególnych nowotworach dotyczą bądź pojedynczych naczyń bądź ich większej liczby. Zmiany tego typu występują w 2 gwiaździakach (jednym II° i jednym III° „odróżnicowania”, w 2 glejakach niezróżnicowanych i w 1 nowotworze przypominającym utkanie podwyściółczaka). W obrazie mikroskopowym, zwracają uwagę zmienione naczynia położone przeważnie w centralnych częściach nowotworu (ryc. 2). Nie stwierdza się uchwytne go związku pomiędzy zmianami naczyniowymi, a obecnymi we wszystkich nowotworach tej grupy drobnymi ogniskami martwicy.

W 2 z omawianych przypadków obserwuje się rozplem komórek śródbłónka, prowadzący do zamknięcia światła naczynia i tworzenia się typowych kłębuszków naczyniowych. Większość proliferujących naczyń występuje w postaci pasm tkankowych, zbudowanych z układających się wielowarstwowo dużych, wrzecionowatych komórek o wyraźnej ziarnistej cytoplazmie. Liczne spośród nich znajdują się w różnych stadiach podziału mitotycznego. Obraz tych pasm, wyznaczających przebieg naczyń żywo przypomina obrazy spotykane w naszym materiale na obwodzie mięsaków wrzecionowato-komórkowych. W jednym przypadku tej grupy, reprezentującym glejak o niejednorodnej strukturze tkankowej, w którego utkaniu współistniały ze sobą pola o budowie wyściółczaka i gwiaździka, nowotworowy rozplem elementów pochodzenia mezenchymalnego dotyczy tkanki zrębowej splotu naczyniówkowego komory bocznej. Stwierdza się tu obfite pasma pobudzonych, dużych, ziarnistych komórek wrzecionowatych z licznymi mitozami (ryc. 3), wtopione w nowotworowe utkanie glejaka.

Grupa b. Ilościowa równowaga utkania pochodzenia glejowego i mezodermalnego występuje we wszystkich 8 nowotworach tej grupy.

W 3 przypadkach złośliwych glejaków, współistniejące nowotworowe utkanie mezodermalne związane jest wyraźnie z układem naczyniowym. W 2 przypadkach komórki glejaka i mięsaka są ze sobą pomieszane. W 3 pozostałych nowotworach pola komórek mięsaka wykazują wyraźny związek z oponami mózgu, chociaż ziarno metylocholantręhu umieszczone jest głęboko w tkance, a wzrost części mięsakowej rozpoczyna się w otoczeniu karcinogenu i posuwa się w kierunku opon.

W 3 wyżej wspomnianych guzach bujanie elementów ścian naczyniowych z tworzeniem pasm i sznurów komórek wrzecionowatych jest bardzo znacznie nasilone. Miejscami pola glejaka poprzedzielane są pasmami utworzonymi przez proliferujące naczynia (ryc. 4). Pasma komórek wrzecionowatych w przeciwieństwie do grupy poprzedniej nie ograniczają się do centralnych części nowotworów, lecz rozrastając się we wszystkich jego częściach, wnikają licznymi zagonami w otaczającą tkankę mózgu. Na przekrojach naczyń można stwierdzić częściowe lub całkowite zamknięcie ich światła przez proliferujące komórki śródbłónka (ryc. 5). W komórkach wrzecionowatych stwierdza się liczne mitozy. Opisane powyżej zmiany stanowią jakby najbardziej nasiloną postać, charakterystycznego dla grupy poprzedniej rozrostu naczyniowego, którego zasięg przekracza centralne części utkania nowotworowego.

W obrazie morfologicznym następnych 2 przypadków dominuje całkowite przemieszanie komórek pochodzenia mezodermalnego z komórkami glejaka. Naczynia występują tu mniej obficie niż w nowotworach wymienionych powyżej. Mimo obecności wyraźnych zmian rozrostowych i mi-

toz, naczynia są tu jakby bardziej wtopione w komórkowe tło guza (ryc. 6). W obu przypadkach rozrost guza ma charakter wyłącznie śródmózgowy.

Trzy dalsze przypadki tej grupy charakteryzuje obecność dobrze odgraniczonych pól o różnym utkaniu komórkowym, leżących obok siebie. W 2 przypadkach są to nowotwory wyłącznie śródmózgowe, w których pola leżące po przeciwległych biegunach umieszczonego w istocie białej metylocholantrenu mają budowę niskozróżnicowanego glejaka i mięsaka wrzecionowatokomórkowego. Naczynia w części mięsakowej są całkowicie wtopione w podłoże, natomiast w części glejakowej nie różnią się charakterem od układu naczyniowego glejaków.

W przypadku glejako-mięsaka, w którym część glejakowa składała się z pól o typowej budowie wyściółczaka i mniejszego obszaru o utkaniu gwiazdziaka, część mięsakowa guza styka się z oponą i przerasta na zewnątrz czaszki. Naczynia w poszczególnych polach guza wykazują zmiany opisane powyżej, odpowiednie dla danego rodzaju nowotworu. W części wyściółczakowej obficie występują rzekomorozetowe układy okołonaczyniowe (ryc. 7).

Grupa c. Utkanie mięsaka przeważa w 4 nowotworach, które mają charakter zbitych, obfitokomórkowych, dobrze odgraniczonych od otoczenia włókniako-mięsaków. Od typowych mięsaków wyróżniają się tym, że między zagonowo wrastającymi w tkankę mózgową pasmami mięsaka, lub w półkach otoczonych przez te pasma występuje zwiększona ilość komórek o wyglądzie przerosłych, nieprawidłowych astrocytów, lub komórek oligodendrogleju, często wymieszanych z makrofagami wypełnionymi barwikiem krwi. W obrębie tych pól nie obserwuje się mitoz; natomiast obficie występują one w zagonach rozrostu mięsaka (ryc. 8). W jednym z przypadków w styczności ze zbitym, dobrze odgraniczonym mięsako-włókniakiem znajduje się pole komórek, pochodzenia glejowego o wybitnym polimorfizmie komórkowym, w którego utkaniu występują liczne komórki olbrzymie i mitozy. Obraz tego pola wyglądem swoim przypomina glejaka wielopostaciowego (ryc. 9).

Uzupełniające badania histoenzymatyczne wykonane w kilku morfologicznie reprezentatywnych dla 3 odmian guzów przypadkach, wykazują brak aktywności fosfatazy zasadowej w ścianach naczyń, zarówno w obrębie utkania glejaka jak i mięsaka, niezależnie od stopnia rozplemu elementów komórkowych ściany naczynia. Wyraźnie zmienione ściany naczyniowe wykazują natomiast niską, niekiedy tylko śladową aktywność aminopeptydazy leucynowej. Aktywność fosfatazy kwaśnej charakteryzuje znaczna różnorodność natężenia i niejednorodność lokalizacji w cytoplazmie komórek zarówno w części glejakowej, jak i mięsakowej poszczególnych nowotworów. Aktywność ta waha się od śladowej do wysokiej

w poszczególnych komórkach lub ich ugrupowaniach. Część komórek nie wykazuje w ogóle aktywności enzymatycznej w cytoplazmie. Analogiczne obserwacje odnoszą się do aktywności esterazy nieswoistej.

OMÓWIENIE

Przedstawione obserwacje wskazują, że wśród doświadczalnych nowotworów mózgu wzbudzonych przez miejscowe działanie chemicznego czynnika rakotwórczego, obok guzów o jednorodnym utkaniu tkankowym, występują nowotwory mieszane, w których współistnieją ze sobą elementy pochodzenia glejowego i mezodermalnego. W naszym materiale tworzą one stosunkowo nieliczną grupę stanowiącą około 12% ogółu doświadczalnych guzów mózgu. Cechą znamioną tej grupy nowotworów są różne i zmienne proporcje udziału elementów pochodzenia glejowego i łącznotkankowego w utkaniu poszczególnych guzów, pozwalające na wyodrębnienie nowotworów z przewagą tkanki glejakowego lub mięsakowego, obok guzów o równomiernym udziale obu typów rozrostu nowotworowego. Trzeba przy tym podkreślić płynność przejść między poszczególnymi typami tkanki nowotworowego, pozwalającą na traktowanie opisanych różnic obrazu morfologicznego poszczególnych guzów jako wyraz różnych faz tego samego procesu patologicznego.

Obecność w nowotworach mózgu elementów tkankowych różnego pochodzenia nasuwa przypuszczenie możliwości istnienia 2 mechanizmów powstawania nowotworów doświadczalnych o mieszanej budowie glejako-mięsakowej. Jednym z nich jest możliwość równoczesnego rozrostu nowotworowego elementów komórkowych różnego pochodzenia pod wpływem działania czynnika rakotwórczego. Drugi mechanizm może polegać na indukcji nowotworowej jednego układu tkankowego przez drugi. Metylocholanren wprowadzony do mózgu styka się zarówno z elementami glejowymi jak i z bogatą siecią naczyniową mózgu. Zetknięcie karcinogenu z tkanką mózgową prowadzi do różnych następstw. W wyniku jego działania może powstać „czysty” nowotwór glejowy lub łącznotkankowy, lub też nowotwór mieszany, choć teoretycznie można by przypuścić, że wszystkie nowotwory powstające w następstwie miejscowego podania karcinogenu powinny mieć charakter guzów mieszanych — glejako-mięsaków. Ilustracją takiej sytuacji są dwa z naszych przypadków, w których po obu stronach ziarna metylocholanrenu umieszczonego w istocie białej półkuli mózgu występuje różne utkania — nieodróżnicowany glejak i mięsak wrzecionowatokomórkowy. Znacznie częstsze występowanie guzów mieszanych wśród wzbudzonych doświadczalnie nowotworów mózgu niż w materiale ludzkim przemawia za koncepcją równoczesnego wzbu-

dzenia nowotworowego. Obserwacje Simona (1970) przeprowadzone na materiale ludzkim również wskazują na taką etiologię.

Jeżeli przyjąć działanie indukujące jednej tkanki na drugą, to na podstawie naszego materiału należałoby przyjąć przede wszystkim pobudzający wpływ glejaków na występującą w ich utkaniu tkankę pochodzenia mezenchymalnego. W obrazie morfologicznym glejaków występują bowiem bardzo znaczne zmiany rozrostowe, elementów mezenchymalnych, natomiast wokół mięsaków pojawia się przeważnie odczyn glejowy bez wyraźnych cech rozrostu nowotworowego (Kroh, 1969b). Być może wzrost mięsaków lub komponenty mięsakowej w glejakach postępuje szybciej i przesłania wolniejszy proces nowotworzenia w tkance glejowej (Feigin i Gross, 1955). Szybszy wzrost doświadczalnych mięsaków niż glejaków obserwowany przez nas i wielu innych eksperymentatorów przemawia za tą możliwością.

Dane Rubinsteina (1964), dotyczące nowotworów ludzkich dostarczają dowodów zarówno na indukcję tkanek pochodzenia mezenchymalnego przez glejaki jak i odwrotnie. Źródłem tkankowym rozrostu elementów mezenchymalnych w glejakach mózgu może być układ naczyniowy, opony, a także mikroglej.

Nasze obserwacje wskazują, że w przedstawionych przypadkach mamy do czynienia z rozrostem komórek ścian naczyniowych i to zarówno śródbłónka jak i komórek przydanki, oraz komórek opon mózgu i łącznotkankowego zrębu spłotu naczyniówkowego.

Różnego nasilenia przerost i rozplem elementów komórkowych naczyń występuje w wysoko- i niskozróżnicowanych glejakach mózgu, jak również w guzach z wyraźnymi cechami dysplazji komórkowej. Wydaje się, że masywny rozrost elementów mezenchymalnych, wykraczający znacznie poza obręb ścian naczyniowych, a przyjmujący postać nieregularnych pasm komórek wrzecionowatych (wśród których można odnaleźć zniekształcone naczynia (lub rozlanych, zbitych pól komórek wrzecionowatych, obserwowanych w naszym materiale wśród glejakowego utkania nowotworu, może być traktowane jako wyraz skrajnego nasilenia tego samego procesu. Dwa guzy, w których komórki wrzecionowate są luźno rozrzucone wśród komórek glejaka i całkowicie z nimi przemieszane wskazują prawdopodobnie na inny jeszcze sposób przenikania jednej tkanki przez drugą. Zjawisko tego samego typu opisał Scheidegger (1955) w przypadku „ependymoglioma”, gdzie stwierdzono oddzielanie się komórek przydanki naczyniowej, ich rozplem i przenikanie pomiędzy komórki glejakowej tkanki nowotworowej.

Stosunkowo dyskretny odnaczyniowy rozplem komórek pochodzenia mezenchymalnego obecny był zarówno w gwiaździaaku II° i III°, jak również w 2 nie zróżnicowanych glejakach. Wybitnie nasilony rozrost

tego samego typu występował w 4 glejakach określonych jako glejaki III^o i IV^o, w 1 wyściółczaku i w 2 niezróżnicowanych glejakach. Nie udało się w naszym materiale ustalić zależności pomiędzy rozrostem nowotworowym tkanki mezenchymalnej i typem glejaka oraz stopniem jego zróżnicowania. Feigin i wsp. (1958) tylko w typie „astroblastoma-glioblastoma” obserwowali równoległość pomiędzy stopniem złośliwości guza a nasileniem zmian przerostowych w naczyniach. Bromowicz i Kinderman (1969) stwierdzili, że ponad 50% samoistnych glejaków wielopostaciowych w ich materiale wykazuje wybitnie nasilone zmiany naczyniowe o cechach rozrostu nowotworowego. Nie wydaje się, żeby rozrost elementów ścian naczyniowych wykazywał ścisły związek z obecnością ognisk martwicy w utkaniu nowotworowym, jak to sugeruje Feigin i wsp. (1958). Odrębnym, trudnym zagadnieniem jest sprawa rozrostu glejowego w nowotworach o przeważającym utkaniu mięsakovym. Znacznej części mięsaków mózgu w materiale naszym (Kroh, 1969 b) towarzyszył żywy odczyn glejowy. Zmiany tkanki glejowej w nowotworach grupy c odbiegały znacznie swoim obrazem morfologicznym od typowego odczynu okołonowotworowego gleju, zarówno pod względem liczby komórek jak i ich charakteru. Ponadto w 1 przypadku rozrost ten miał charakter niewątpliwego rozrostu nowotworowego, o obrazie glejaka wielopostaciowego. To właśnie skłoniło nas do potraktowania grupy c jak guzy o ilościowej przewadze rozrostu mezodermalnego. Zdajemy sobie jednak sprawę z dyskusyjności takiego ujęcia zagadnienia.

W materiale naszym zwraca uwagę fakt, że współistniejące w utkaniu tego samego guza jego części o cechach glejakowych i mięsakovych zachowują charakterystyczne dla danego typu nowotworu cechy morfologiczne i histoenzymatyczne.

WNIOSKI

1. Miejscowo działający czynnik rakotwórczy w mózgu może wywołać wzrost nowotworów o złożonym glejakowo-mięsakovym utkaniu, wykazującym różne proporcje ilościowe udziału elementów pochodzenia glejowego i mezodermalnego.
2. Współistniejące obok siebie w jednym nowotworze części glejakowe i mięsakovye zachowują charakterystyczne dla danego typu guza cechy morfologiczne i histoenzymatyczne.
3. Budowa morfologiczna doświadczalnych glejako-mięsakovów wskazuje na możliwość równoczesnego wzbudzenia procesu nowotworowego w tkankach o odrębnym pochodzeniu przez miejscowo działający czynnik rakotwórczy.

4. Czynniki rakotwórczy może spowodować rozrost nowotworowy różnych struktur mózgu pochodzenia mezodermalnego (naczynia, opony, zręb splotu naczyniówkowego), towarzyszący rozrostowi nowotworowemu różnych elementów glejowych (astrocyty, oligodendrocyty, komórki wyściółki).

5. Nie stwierdzono zależności między typem glejaka i charakterem zachodzących w nim zmian wstecznych a nowotworowym rozrostem elementów mezodermalnych w nowotworach doświadczalnych.

Г. Крог

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ МОЗГА МЫШИ ГЛИОМАТОЗНО-САРКОМАТОЗНОГО СТРОЕНИЯ

Резюме

В группе 18 экспериментальных опухолей глиоматозно-саркоматозного типа обнаружено в разной степени участие строения глиозного и мезодермального происхождения, происходящего из сосудов и мозговых оболочек.

В опухолях с количественным перевесом ткани глиозного происхождения наблюдалась пролиферация клеточных элементов сосудистых стенок с различной степенью развития процесса, начиная от умеренного разраста (гиперплазии) до возникновения полосок и полей веретеновидных клеток со структурой саркомы. Не обнаружена зависимость между степенью мезодермальной гиперплазии и типом глиомы или степенью ее дифференцировки.

На основании анализа собственного материала автор полагает, что в основании развития смешанных опухолей в условиях экспериментального карциногенеза лежит одновременное возбуждение опухолевого процесса местно действующим карцерогенным фактором в тканях различного происхождения.

H. Kroh

EXPERIMENTAL BRAIN GLIOSARCOMAS IN MICE

Summary

In a group of 18 experimental gliosarcomas a varying contribution of tissues of glial and mesodermal origin, derived from vessels and meninges was found.

In tumours in which tissue of glial origin prevailed quantitatively, proliferation of the cellular elements of the vascular walls was observed. This process varied in intensity, from moderate proliferation to the formation of bands and areas of spindle cells with a sarcomatous structure. The degree of mesodermal proliferation could not be related to the type of glioma or to the degree of its differentiation.

Analysis of the material leads the author to the conclusion that the development of mixed tumours under conditions of experimental carcinogenesis is a result of simultaneous induction of the neoplastic process by a locally acting carcinogenic factor on tissues of different origin.

PIŚMIENNICTWO

1. Bromowicz J., Kinderman B.: Rola naczyń krwionośnych w dynamice gąbczaka wielopostaciowego. *Biuletyn Wojskowej Akademii Medycznej*, 1969, XII, 93—98.
2. Feigin I., Gross S.: Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *American Journal of Pathology*, 1955, 31, 633—653.
3. Feigin I., Allen L., Lipkin L., Gross S.: The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors, and its sarcomatous transformation. *Cancer*, 1958, 11, 264—277.
4. Jänisch W., Schreiber D., Stengel R., Steffen V.: Die Induktion von experimentellen Hirngeschwülsten bei Ratten mit Methylnitrosoharnstoff. *Experimentelle Pathologie*, 1967, 1, 243—255.
5. Kersting G.: Die Pathomorphologie der durch Resorptivcancerogene erzeugten Hirntumoren. *Proceedings V International Congress of Neuropathology, Zurich 1965*, 904—905.
6. Kroh H.: Preneoplastic changes in the central nervous system of mice induced by methylcholantrene. *Neuropatologia Polska*, 1969a, VII, 55—72.
7. Kroh H.: Some observations on the morphology and histochemistry of experimental brain sarcomas in mice. *Folia Histochemica et Cytochemica*, 1969b, 7, 47—58.
8. Kroh H.: Morphological and histoenzymatic features of mice brain gliomas induced by methylcholantrene. *Folia Histochemica et Cytochemica*, 1970, in press.
9. Mayo C., Barron K.: Concurrent glioma and primary intracranial sarcoma. *Neurology*, 1966, 16, 662—672.
10. Osske G., Warzok R., Jänisch W.: Enzymhistochemische Untersuchungen an experimentellen Hirntumoren der Ratte. *Experimentelle Pathologie*, 1969, 3, 280—288.
11. Perese D., Moore G.: Methods of induction and histogenesis of experimental brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 1960, 17, 677—699.
12. Rubinstein L.: Morphological problems of brain tumors with mixed cell population. *Acta Neurochirurgica, Supplementum X*, 1964, 141—158.
13. Russel D., Rubinstein L., Lumsden C.: *Pathology of tumours of the nervous system*. London 1963, E. Arnold (Publ.) Ltd., Second Edition.
14. Scheidegger S.: The vascularization of gliomas. *Proceedings II International Congress of Neuropathology, London 1955*, part I, 179—180.
15. Simon E.: Glejakomięsaki. *Neuropatologia Polska*, 1970, VIII, 29—36.
16. Stroebe H.: Über Entstehung und Bau der Hirngliome. *Beiträge pathologischen Anatomie*, 1895, 18, 405, cyt. za Rubinstein L. 1964.
17. Wisławski J.: Guzy o budowie glejaka wielopostaciowego i mięsaka występujące w jednym obszarze nowotworowym. *Neuropatologia Polska*, 1970, VIII, 23—28.
18. Zimmerman H., Arnold H.: Experimental brain tumors. Tumors produced with methylcholantrene. *Cancer Research*, 1941, 1, 919—938.
19. Zülch K., Christensen E.: *Pathologische Anatomie der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse*. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956.

Adres autorki: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, ul. Dworkowa 5.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Gwiaździatek III°. Proliferacja komórek ściany naczynia. Strzałka wskazuje komórkę dzielącą się amitotycznie. Hematoksylina-eozyna. Pow. 400 ×.

Fig. 1. Astrocytoma III°. Proliferation of vascular wall cells. Arrow points at amitotic division. Hematoxylin-eosin. ×400.

Ryc. 2. Glejak niezróżnicowany. Proliferacja elementów ścian naczyń. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 2. Undifferentiated glioma. Proliferation of vascular wall cells. Hematoxylin-eosin. ×200.

Ryc. 3. Rozplem nowotworowy tkanki łącznej zębego splotu naczyńiówkowego komory bocznej. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 3. Neoplastic proliferation of connective tissue of choroid plexus stroma in lateral ventricle. Hematoxylin-eosin. ×200.

Ryc. 4. Gwiaździatek III°. Pasma komórek wrzecionowatych utworzone przez proliferujące naczynia. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 4. Astrocytoma III°. Strands of spindle cells formed by proliferating vessels. Hematoxylin-eosin. × 200.

Ryc. 5. Glejak wielopostaciowy. Znaczne obszary zajęte przez pola komórek wrzecionowatych. Proliferacja ścian naczyńiowych. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 5. Glioblastoma. Large areas occupied by spindle cells. Proliferation of vascular walls. Hematoxylin-eosin. × 200.

Ryc. 6. Glejako-mięsaki. Komórki pochodzenia glejowego i mezodermalnego wymieszane ze sobą. Naczynia wtopione w tło guza. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 6. Gliosarcoma. Cells of glial and mesodermal origin intermingled. Vessels embedded in tumour background. Hematoxylin-eosin. × 200.

Ryc. 7. Guz o trzech typach utkania: gwiaździatek, wyściółczaka i włókniako-mięsaka. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

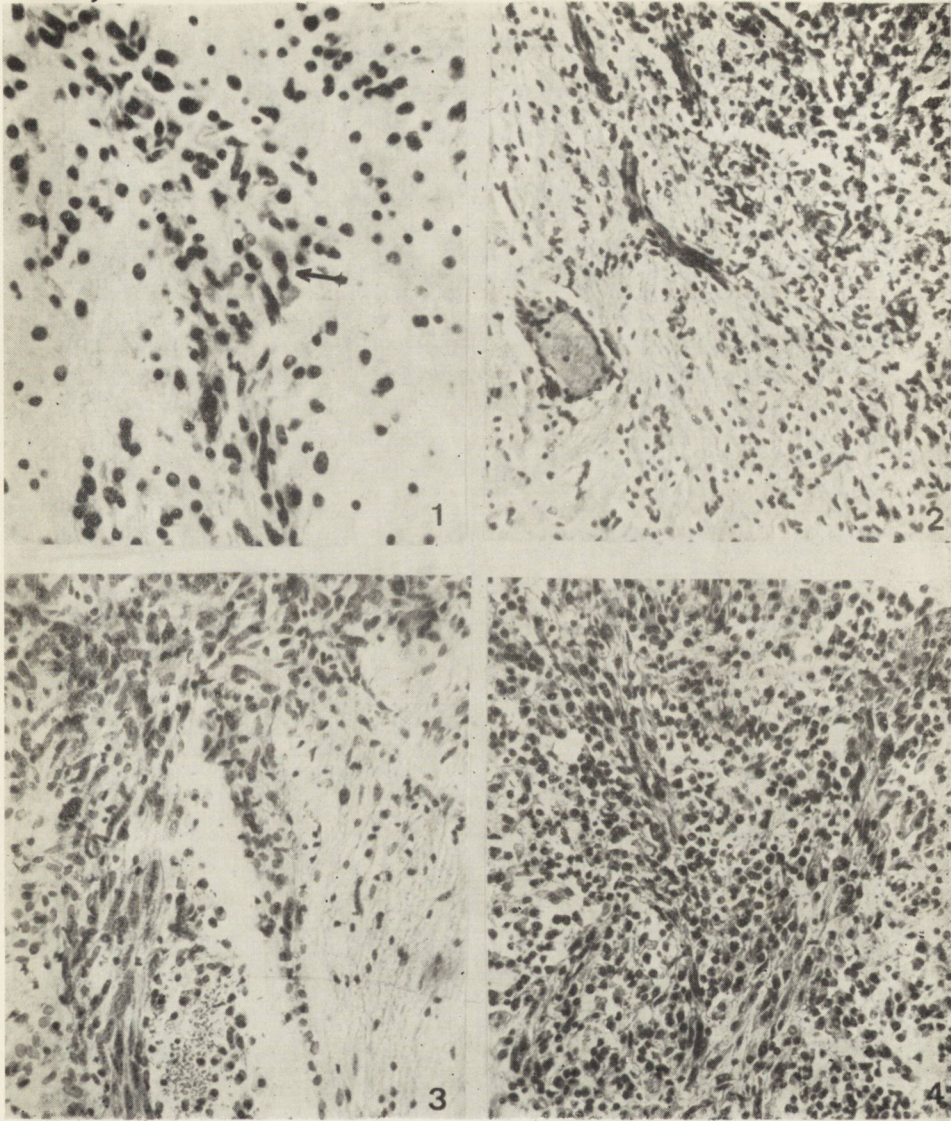
Fig. 7. Tumour with three types of texture: astrocytoma, ependymoma and fibrosarcoma. Hematoxylin-eosin. × 200.

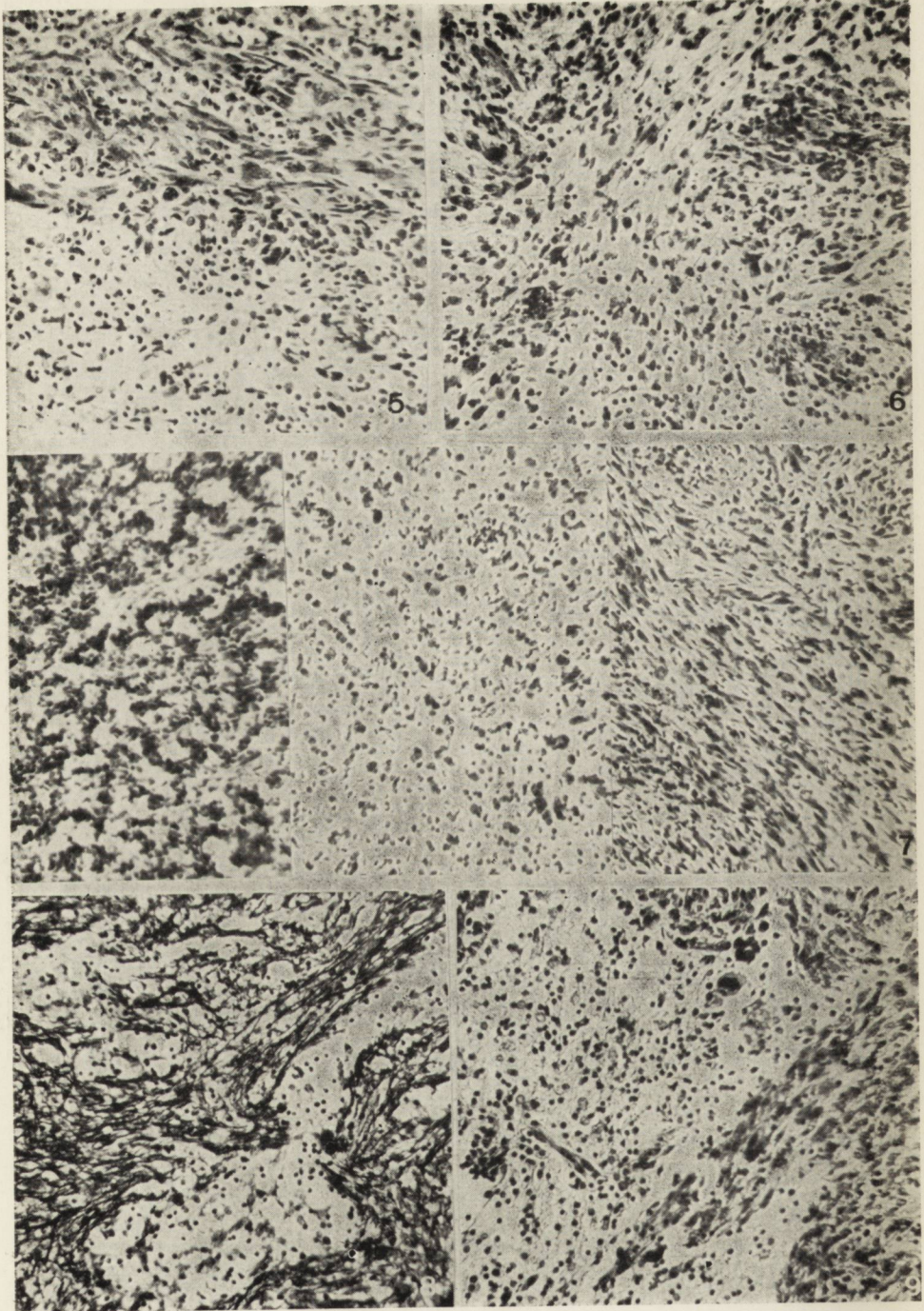
Ryc. 8. Guz o przewadze utkania mięsaka. Pólka tkanki nerwowej otoczone przez zagony mięsaka. Gridley. Pow. 200 ×.

Fig. 8. Tumor with a predominance of sarcomatous texture. Fields of nervous tissue surrounded by sarcomatous infiltrations. Gridley. × 200.

Ryc. 9. Pogranicze części mięsaka i glejaka nowotworu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×.

Fig. 9. Border between sarcomatous and gliomatous parts of tumour. Hematoxylin-eosin. × 200.





SPIS TREŚCI

I. B. Zelman: Histochemia neurolipidoz	331
M. Dąbska: Neuropatologia choroby syropu klonowego	349
M. Marciniak, S. Głodzińska: Ciężka encefalopatia alkoholowa. Korelacja kliniczno-morfologiczna	357
M. J. Mossakowski, M. Śmiałek, A. Pronaszko: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej	365
M. Ostenda, M. Śmiałek, A. Pronaszko, W. Nowakowski: Zmiany lokalizacji i zawartości glikogenu oraz aktywności enzymów metabolizujących glikogen w mózgu szczurów w czasie dojrzewania, w warunkach prawidłowych i po napromienianiu gamma	375
B. Badurska, A. Fidziańska, H. Jędrzejowska: Nemaline myopathy	389
Z. Rap, J. Zaremba: Patomechanizm wtórnych zmian morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym w przypadkach wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego	399
D. Maślińska, J. Oniszczyk: Uszkodzenie układu nerwowego płodu donoszonego w przypadku nagłej śmierci matki	417
J. Kulczycki, W. Parafiniuk, E. Barełkowski: Postępujący proces naczyniowy w mózgu niemowlęcia	423
H. Kroh: Doświadczalne nowotwory mózgu myszy o utkaniu glejako-mięsaków	429

СОДЕРЖАНИЕ

И. Б. Зельман: Гистохимия в idiotia amaurotica	331
М. Домбска: Невропатология болезни кленового сиропа	349
М. Марциняк, С. Глодзиньска: Тяжелая алкогольная энцефалопатия. Клиническо-морфологическая корреляция	357
М. И. Моссаковски, М. Съмялек, А. Пронашко: Нарушения проницаемости кровеносных сосудов мозга в экспериментальной печеночной энцефалопатии	365
М. Остенда, М. Съмялек, А. Пронашко, В. Новаковски: Изменения локализации и содержания гликогена, а также активности ферментов метаболизирующих гликоген в мозгу крысы во время созревания в нормальных условиях и после гамма-облучения	375
Б. Бадурска, А. Фидзяньска, Г. Енджеевска: Нитевидная миопатия	389
З. Рап, И. Заремба: Патомеханизм вторичных морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной системе в случаях увеличенного внутричерепного давления	399
Д. Масьлиньска, И. Оничик: Повреждение нервной системы доношенного плода в случае внезапной смерти матери	417
И. Кульчицки, В. Парафинюк, Е. Барелковски: Прогрессирующий сосудистый процесс в мозгу новорожденного	423
Г. Крог: Экспериментальные опухоли мозга мыши глиоматозно-саркоматозного строения	429

CONTENTS

I. B. Zelman: Histochemistry of the lipidoses	331
M. Dąbska: Neuropathology of the maple-sirup disease	349
M. Marciniak, S. Głodzińska: Severe encephalopathy due to alcohol. Clinical — morphological correlation	357
M. J. Mossakowski, M. Śmiałek, A. Pronaszko: Disturbances in permeability of cerebral blood vessels in experimental hepatic encephalopathy	365
M. Ostenda, M. Śmiałek, A. Pronaszko, W. Nowakowski: Changes in glycogen localization and content and activity of enzymes metabolizing glycogen in rat brain during maturation under normal conditions and after gamma irradiation	375
B. Badurska, A. Fidziańska, H. Jędrzejowska: Nemaline myopathy	389
Z. Rap, J. Zaremba: The pathomechanism of secondary morphological changes in the hypothalamo-hypophyseal system in cases of increased intracranial pressure	399
D. Maślińska, J. Oniszczyk: Lesions of nervous system in a full-term fetus in the case of sudden death of the mother	417
J. Kulczycki, W. Parafiniuk, E. Barełkowski: Pathologic progressive process in brain vessels of infant	423
H. Kroh: Experimental brain gliosarcomas in mice	429

WARUNKI PRENUMERATY

Cena prenumeraty krajowej:

rocznie — zł 100,—
półrocznie — zł 50,—

Instytucje państwowe i społeczne, zakłady pracy, szkoły itp. mogą zamawiać prenumeratę wyłącznie w miejscowych Oddziałach i Delegaturach Przedsiębiorstw Upowszechnienia Prasy i Książki „Ruch”, w terminie do 25 listopada na rok następny.

Prenumeratory indywidualni w terminie do 10 dnia miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty mogą opłacać prenumeratę w urzędach pocztowych i u listonoszy, lub dokonywać wpłat na konto PKO Nr 1-6-100020 — Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw „Ruch”, Warszawa, ul. Towarowa 28.

Prenumeratę za zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40%⁰/₀ droższa od prenumeraty krajowej, przyjmuje Biuro Kolportażu Wydawnictw Zagranicznych „Ruch” Warszawa, ul. Wronia 23, konto PKO Nr 1-6-100024.

Sprzedaż egzemplarzy numerów zdezaktualizowanych, na uprzednie pisemne zamówienia, prowadzi Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw „Ruch” Warszawa, ul. Towarowa 28.

Indeks: 36910