

P. 105
2. NOV 1973
epi
f

STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATOLOGIA POLSKA

TOM XI

1973

ZESZ. 2

~~2073~~
~~1973~~

WARSZAWA

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom XI

Kwiecień – Czerwiec 1973

Nr 2

KOMITET REDAKCYJNY

Janusz Groniowski (Warszawa), *Hanna Jędrzejowska* (Warszawa), *Jerzy Kulczycki* (Szczecin), *Adam Kunicki* (Warszawa), *Tadeusz Majdecki* (Warszawa), *Danuta Markiewicz* (Pruszków), *Miroslaw Mossakowski* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Mińsk Mazowiecki), *Mieczysław Wender* (Poznań), *Irmína Zelman* (Warszawa).

Przy współpracy

Ludo van Bogaert (Antwerpia), *Igor Klatzo* (Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *Wiliam H. McMenemey* (Londyn), *Franz Seitelberger* (Wiedeń), *Istvan Tariska* (Budapeszt).

REDAKCJA SCISŁA

Janusz Groniowski, *Adam Kunicki*, *Miroslaw Mossakowski*, *Ewa Osetowska*, *Mieczysław Wender*

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Irmína Zelman*
Sekretarz Redakcji: *Tadeusz Majdecki*
Sekretarz techniczny: *Władysława Smolińska*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk.
ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa, tel. 45-56-76

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH



V. W. D. SCHENK ANDRZEJ GŁUSZCZ,
IRMINA B. ZELMAN

ATYPICAL FORM OF KRABBE-TYPE LEUCODYSTROPHY
IN TWO SIBLINGS ACCOMPANIED
BY POLIODYSTROPHIC CHANGES

Department of Neuropathology, Academic Hospital Dijkzigt Rotterdam,
Netherlands

Department of Neuropathology, Experimental and Clinical Medical Research
Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

The Krabbe leucodystrophy is a well known entity with characteristic clinical course and morphological picture (Blackwood, Cumings, 1954; Norman et al. 1961; Nelson et al. 1963; Austin, 1968; Ulrich, 1971). The presence of globoid cells forming typical packets around small blood vessels distinguished it histologically from the other leucoencephalopathies. In the majority of cases of Krabbe leucodystrophy described in the literature is no evidence of significant changes in the grey matter. Degeneration and atrophy of neurons observed in some cases could be attributed to severe axonal damage or anoxic disturbances.

We have a possibility to study a family form of Krabbe leucodystrophy with important cortical changes in one case, which could not be explained only by primary pathological process.

CASES REPORTS

The study concerns two sisters of 18 and 19 months of age in whom after normal pregnancy, delivery and after an almost normal development during the first three months started symptoms of progressive diffuse encephalopathy. In both children progressive spastic tetraplegia with blindness and mental deterioration developed. In this family of three children only the oldest one was a normal boy.

In the first case (D. R.) at the age of 10 months epileptic seizures appeared. The child was admitted to the children hospital. There existed a spontaneous nystagmus towards the right side. The papillae of the

optic nerves were pale grey. The reaction on light of the pupils had disappeared. In the arms and legs hypertonia with areflexia and small muscles fibrillations were found. In the cerebrospinal fluid no cells were seen. The reactions of Pandy and Nonne were both positive. Protein level was 120 mg per cent. The mastix colloidal curve was too broad. EEG showed signs of irritative lesions on the central left and on the frontal right side. Pneumoencephalography revealed *hydrocephalus externus*. After treatment with luminal (3×25 mg.p.d.) the epileptiform muscle fibrillations disappeared. The girl died at the age of 18 months due to pneumonia. Clinical diagnosis: Unknown perinatal cerebral lesion with loss of brain substance perhaps porencephaly. The autopsy was performed by Dr C. B. F. Daamen, paediatric pathologist, who stated: *bronchopneumonia* with „pancreatisation” bilaterally, asymmetric thorax, dilatation of the right ventricle of the heart. Microscopical investigation of inner organs did not reveal anything interesting.

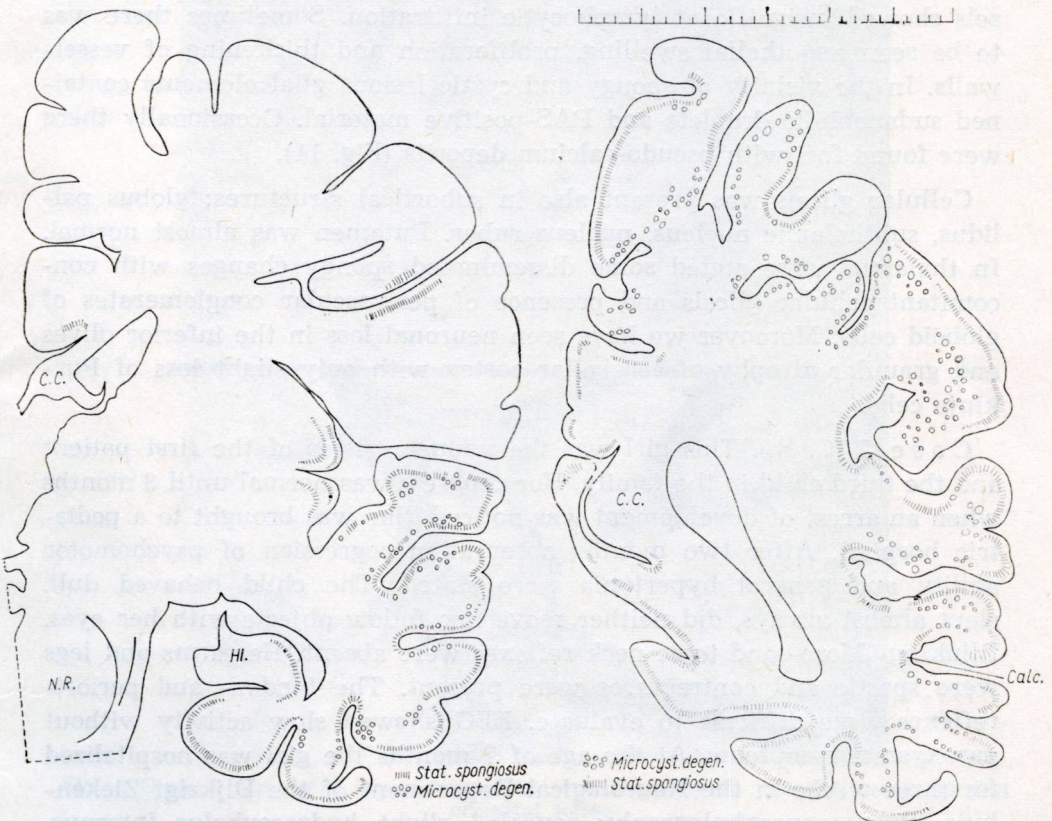
The brain was small, weighing only 460 g. An *Hydrocephalus externus* was found. Arachnoidal spaces did not look clear. The convolutional pattern was grossly abnormal (Fig. 1). The frontal lobes had normal appearance, but gyri of parietal, temporal and in the majority of occipital lobes were small, tortuous, sulci were deep. On coronal section the white matter was greish and firm in consistency, both nervi optici were swollen, the ventricular system was slightly enlarged. In the cortex of occipital lobes spongy and cystic changes were seen.

Blocks of tissue from various brain regions were taken for microscopic study and embedded in paraffin. Frozen sections were used too. Staining methods: hematoxylin-eosin, elastica — van Gieson, Klüver-Barrera, Holzer, Bodian, del Rio Hortega, Cajal, Bielschowsky, Sudan III, Sudan black, PAS and alcian blue.

Microscopic study revealed pathological changes both in grey and white matter. The cerebral and cerebellar white matter showed diffuse and profound myelin loss with relative sparing of so-called U-fibers (Fig. 2). Axon cylinder were in general well preserved but areas of structure loosening were to be observed in the central region of demyelination. The myelin damage was accompanied by remarkable fibrous gliosis (Fig. 3), which was not uniformly distributed presenting a more or less patchy character. Sudanophilic myelin breakdown products were absent as well as metachromatic material, calcium or iron deposits. In demyelinated areas the augmentation of all glia type was stated (Fig. 4). The cellular reaction varied in intensity and character from place to place. Beside the presence of progressively changed astroglia there appeared proliferation of small-cellular glia, between them primitive, spongioblast — like elements could be detected. A variety of cells resembling globoid cells were

seen in damaged white matter (Fig. 5, 6). These in majority multinucleated forms behaved somewhat differently from typical globoid bodies. Their nuclei were situated not as peripherally often being swollen. The content of these cells was PAS-positive, but many of them were vacuolated. PAS-positive material was not so abundant as seen in typical cases of Krabbe leucodystrophy. In characteristic way these cells formed perivascular packets around capillaries and small blood vessels (Fig. 7). The perivascular spaces were enlarged. Everywhere in demyelinated areas small or moderate quantities of lymphocytes were seen perivascularly.

The predominant findings of the cerebral cortex were: a great loss of neurons with laminar spongy degeneration seen in the third and in the



Scheme 1. Case 1. Parieto-temporal region. Topography of spongy and microcystic degeneration in cerebral cortex.

Scheme 2. Case 1. Occipital region. Topography of spongy and microcystic degeneration in cerebral cortex.

Schemat 1. Przypadek 1. Okolice ciemieniowo-skroniowa. Topografia zmian gąbczastych i jamistych w korze.

Schemat 2. Przypadek 1. Okolice potyliczna. Topografia zmian gąbczastych i jamistych w korze.

deeper cortical layers (Fig. 8), and laminar cystic necroses which were present in the same layers sometimes with coexistence of spongy state, elsewhere without it (Fig. 9). Topography of these lesions is presented in schemes 1 and 2. Both frontal lobes were free of damage.

An intense glia proliferation was observed in the vicinity of spongy areas and microcysts and also in the upper cortical layers (Fig. 10, 11). The microcystic cavities were filled with foam cells containing Sudan III — positive material and small quantities of PAS-positive substances. In the vicinity of damaged cortical areas all kinds of glia were augmented. We have observed progressive forms of macroglia, gemistocytes, fibrillary astroglia, multinuclear cells, microglia also in rod form, and primitive spongioblast — like cells. Capillaries and small vessels showed insignificant lymphocytic infiltration. Sometimes there was to be seen endothelial swelling, proliferation and thickening of vessels walls. In the vicinity of spongy and cystic lesions glial elements contained sudanophilic droplets and PAS-positive material. Occasionally there were found foci with pseudo-calcium deposits (Fig. 11).

Cellular gliosis was present also in subcortical structures: globus pallidus, subthalamic nucleus, nucleus ruber. Putamen was almost normal. In thalamus were stated some disseminated spongy changes with concomitant cellular gliosis and presence of perivascular conglomerates of globoid cells. Moreover we have seen neuronal loss in the inferior olives and granular atrophy of cerebellar cortex with only slight loss of Purkinje cells.

Case 2 (C. R.). This girl was the younger sister of the first patient and the third child in the family. Her progress was normal until 3 months when an arrest of development was noticed. She was brought to a pediatric hospital. After two months observation regression of psychomotor ability and general hypertonia were stated. The child behaved dull, slept almost always, did neither move nor follow objects with her eyes. Blinking- Moro- and tonic neck reflexes were absent. Her arms and legs were spastic and contractures were present. The tendon- and periost-reflexes were difficult to evaluate. EEG showed slow activity without paroxysmal symptoms. At the age of 7 months the girl was hospitalized for three weeks in the Neurological Department of the Dijkzigt Ziekenhuis. Pneumoencephalography revealed slight hydrocephalus internus. EEG showed more pathological deviations in the right temporal lobe than in the left one. Cerebrospinal fluid was normal. After dismissal the patient was taken in the Beatrix-Irene Hospital for oligophrenic children. One month before death epileptic fits were observed. She was treated surgically for *prolapsus ani* and had several time *otitis media*

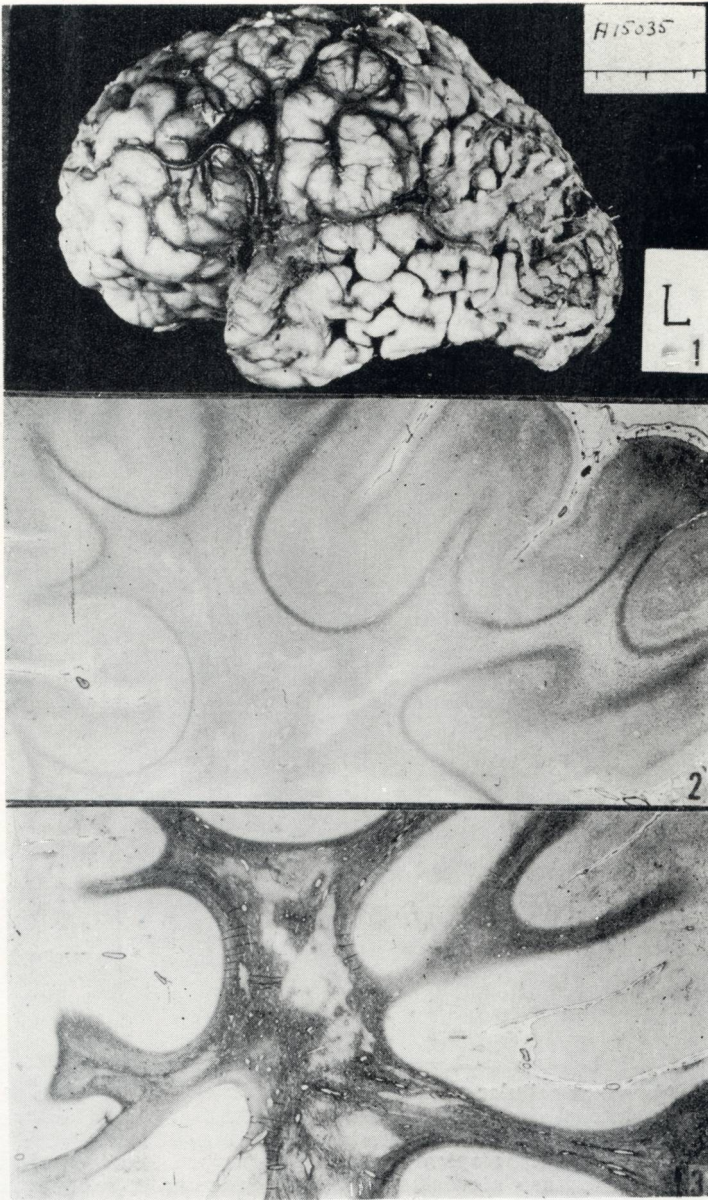


Fig. 1. Case 1. Abnormal convoluted pattern. Atrophy in parietal, temporal and occipital lobes.

Ryc. 1. Przypadek 1. Nieprawidłowe uzwojenie kory. Zaniki w płacie ciemiennym, skroniowym i potylicznym.

Fig. 2. Case 1. Diffuse demyelination of the white matter with relative preservation of U-fibres. Frontal lobe. Heidenhain.

Ryc. 2. Przypadek 1. Rozlana demielinizacja w istocie białej z zachowanymi częściowo U-włóknami. Płat czołowy. Heidenhain.

Fig. 3. Case 1. Marked fibrous gliosis in demyelinated white matter. Holzer.

Ryc. 3. Przypadek 1. Glejoza włóknista w polu demielinizacji. Holzer.

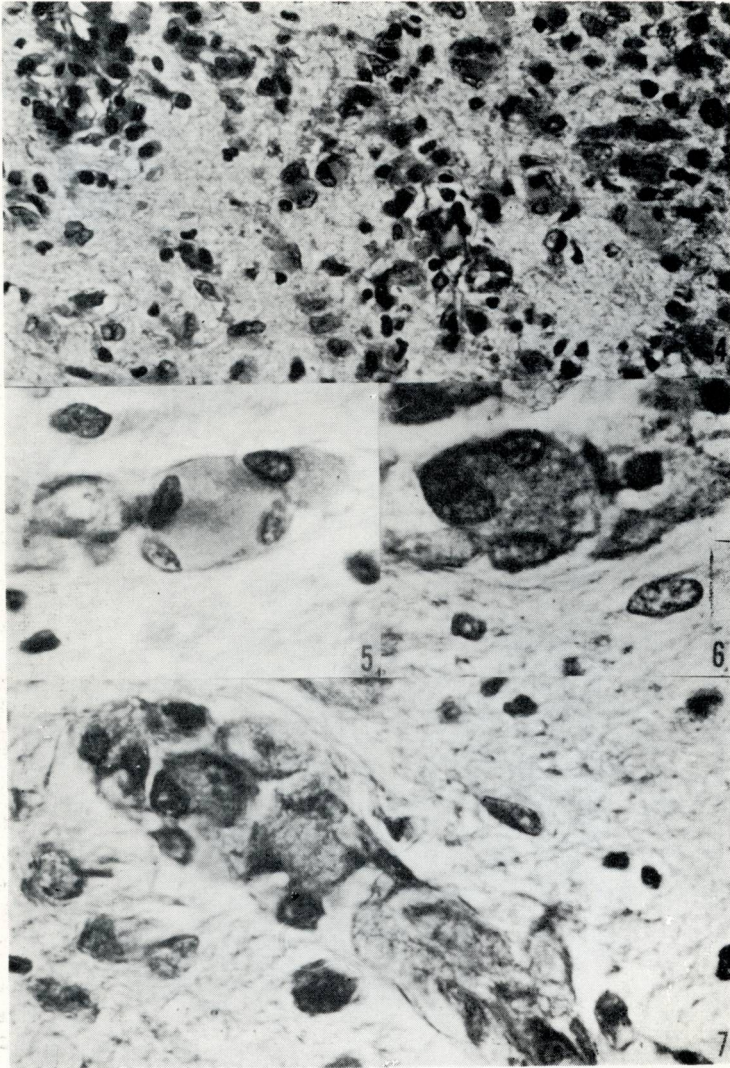


Fig. 4. Case 1. Abundant cellular proliferation without presence of globoid elements. Only in the large astroglial cells small amount of PAS-positive substance is seen. Occipital white matter. PAS method.

Ryc. 4. Przypadek 1. Obfity rozplem gleju bez typowych komórek globoidalnych. Tylko w dużych astrocytach niewielka ilość PAS-dodatniej substancji. Istota biała płąta potylicznego. Met. PAS.

Fig. 5. Case 1. White matter of occipital lobe. Atypical globoid cell with prominent nuclei and only small amount of PAS-positive material. PAS method.

Ryc. 5. Przypadek 1. Istota biała płąta potylicznego. Nietypowa komórka globoidalna z wyraźnymi jądrami i tylko niewielką ilością PAS-dodatniego materiału. Met. PAS.

Fig. 6. Case 1. *Corona radiata*. Multinucleated cell at capillary vessel. PAS method.

Ryc. 6. Przypadek 1. *Corona radiata*. Wielojądrzasta komórka olbrzymia przy naczyniu włosowatym. Met. PAS.

Fig. 7. Case 1. *Corpus callosum*. Cellular infiltration of capillary vessel. Only a few PAS-positive deposits is seen. PAS method.

Ryc. 7. Przypadek 1. *Corpus callosum*. Naciek komórkowy przy naczyniu włosowatym. Widoczna niewielka ilość złogów PAS-dodatnich. Metoda PAS.

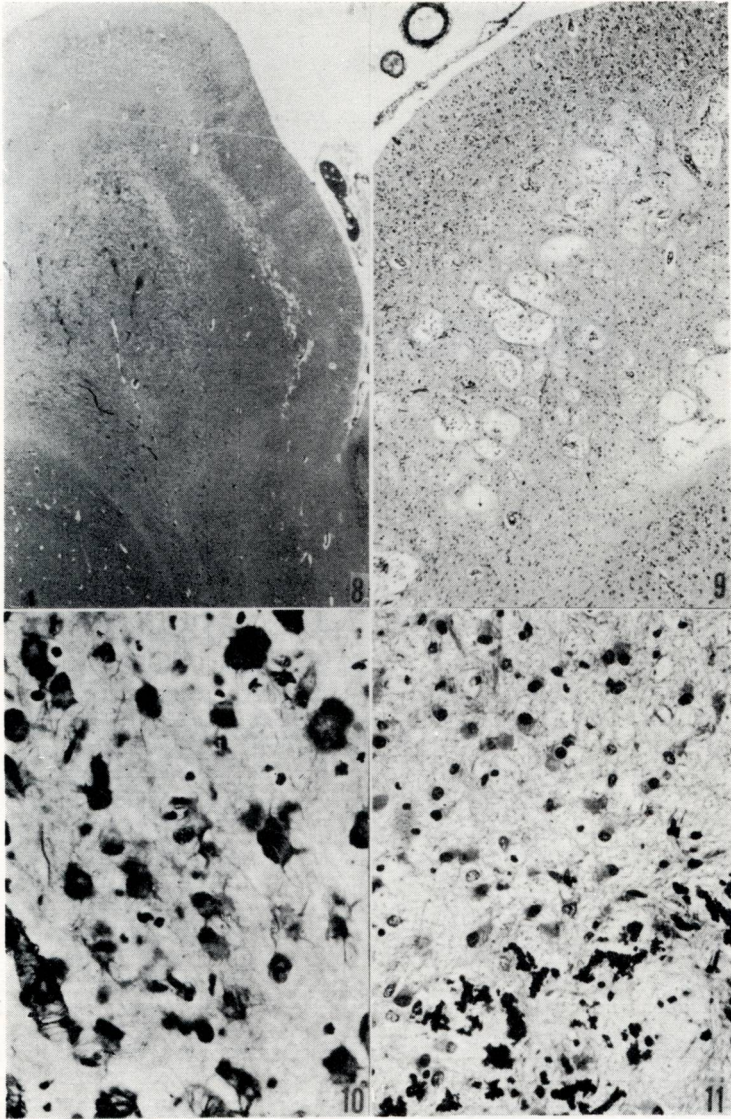


Fig. 8. Case 1. Spongy state in cerebral cortex. Heidenhain.

Ryc. 8. Przypadek 1. Stan gąbczasty w korze. Heidenhain.

Fig. 9. Case 1. Temporal cortex. Laminar cystic degeneration. Hematoxylin — eosin.

Ryc. 9. Przypadek 1. Warstwowe mikromartwice w korze płata skroniowego. Hematoksylina — eozyna.

Fig. 10. Case 1. Temporal cortex. Intense glia proliferation in damaged area. Varied glia forms are seen. Cajal — Bielschowsky impregnation.

Ryc. 10. Przypadek 1. Kora płata skroniowego. W polu uszkodzenia intensywny rozplem gleju. Widoczne różne postacie gleju. Impregnacja Cajal — Bielschowsky.

Fig. 11. Case 1. Glia proliferation and pseudocalcium deposits in temporal cortex. Hematoxylin — eosin.

Ryc. 11. Przypadek 1. Rozplem gleju i złogi pseudowapnia w korze płata skroniowego. Hematoksylina — eozyna.

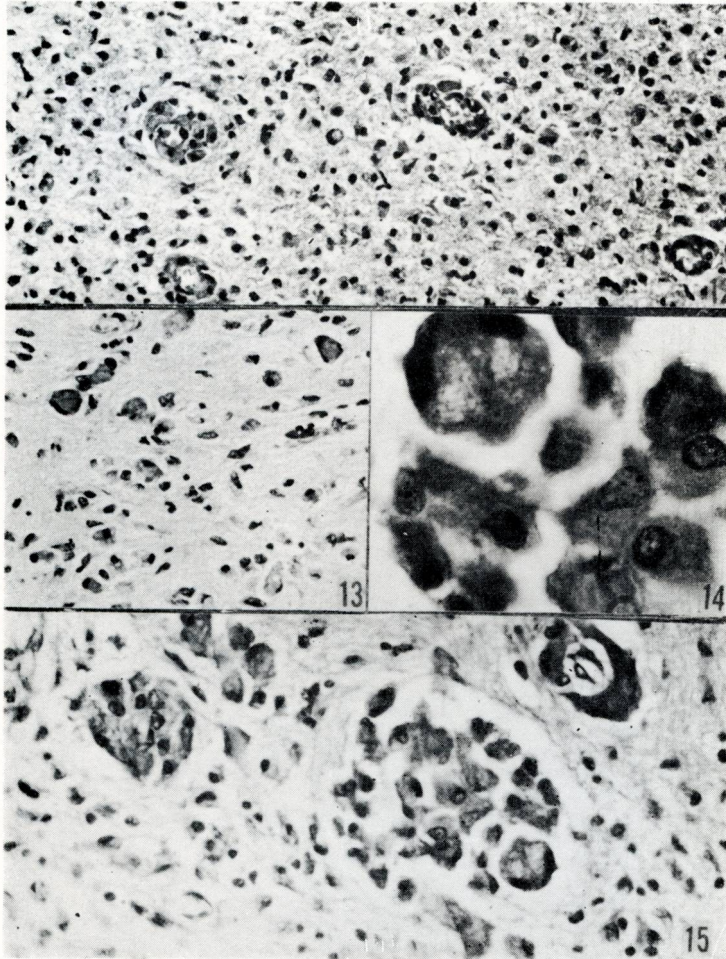


Fig. 12. Case 2. White matter of the occipital lobe. Glia proliferation and typical packets of globoid and epithelioid cells around small blood vessels. Hematoxylin — eosin.

Ryc. 12. Przypadek 2. Istota biała płaotylicznego. Rozplem gleju i typowe pakiety komórek globoidalnych wokół drobnych naczyń. Hematoksylina — eozyna.

Fig. 13. Case 2. Cerebellar white mater. Globoid cells lying freely in the tissue. Hematoxylin — eosin.

Ryc. 13. Przypadek 2. Istota biała mózdzku. Komórki globoidalne leżące wolno w tkance. Hematoksylina — eozyna.

Fig. 14. Case 2. Typical globoid cell with dark, peripherally situated nuclei, and PAS — positive deposits. PAS method.

Ryc. 14. Przypadek 2. Typowa komórka globoidalna z brzeżnie ułożonymi jądrami, zawierająca PAS — dodatnie złoży. Met. PAS.

Fig. 15. Case 2. *Corona radiata*. Typical perivascular packets, globoid cells lying freely and in clusters. In cytoplasm of multinucleated and glial cells PAS — positive material. PAS method.

Ryc. 15. Przypadek 2. *Corona radiata*. Typowe pakiety okołonaczyniowe. Komórki globoidalne wolno w tkance, leżące pojedynczo i w skupieniach. W cytoplazmie komórek wielojądrazstych i glejowych PAS — dodatnie złoży. Met. PAS.

and infections of the respiratory tract. The death occurred at the age of 19 months. The autopsy was performed by Dr. C.B.F. Daamen who stated foci of pneumonia bilaterally.

The brain weighed 575 g. There existed hydrocephalus externus. The meninges and convolutional pattern were not remarkable. Nervi optici appeared to be swollen. Pons Varoli was small. The brain was cut after formalin fixation, and several blocks of tissue were taken for paraffin and frozen sections. Staining methods were the same as in the previous case.

The most prominent microscopic feature was extensive diffuse lack of normal myelination throughout the brain accompanied by fibrous gliosis of remarkable density. The most affected was white matter of the centrum ovale though U-fibers were partially preserved. Internal capsules, optic chiasm, radices nervi VI and VII and cerebellar white matter were almost completely devoid of myelin. Extensive changes in myelination pattern were seen also in brain stem and spinal cord. Loss of axon cylinder was proportional to the degree of myelin damage. No sudanophilic myelin breakdown products were found except few perivascularly situated macrophages. In demyelinated areas there existed abundant cellular proliferation, the most striking component of which were globoid cells (Fig. 12). These were of typical shape with one or more nuclei and homogenous or finely granular cytoplasm. The globoid cells of varied size were situated either singly or in groups in tissue or formed typical agglomerations around blood vessels (Fig. 13, 14, 15).

The cerebral cortex appeared to be normal except for gyri parahippocampi on both sides in which laminar spongy state was found. Here disappearance of neurons was in some places accompanied by tendency to microcystic necrosis. In medulla oblongata atrophy of inferior olives with augmentation of astroglia and presence of globoid cells was stated. In cerebellum there existed atrophy of granular layer and dentate nucleus. Purkinje cells were almost normal both in number and appearance.

DISCUSSION

Whereas the second case presented here is almost in all respects a typical case of Krabbe leucodystrophy, only very few cases were reported insofar showing resemblance to our first observation.

De Vries (1958) and Peiffer (1957) described in cases of Krabbe leucodystrophy extensive loss of neurons and laminar spongy state in the cortex. Peiffer (1957) supposed the epileptic fits to be the cause of cortical lesions. However, there were no epileptic seizures in the case of de

Vries (1958). Osetowska et al. (1960) who also observed severe damage of the cortex in the case of Krabbe leucodystrophy, paid attention to anoxic damage caused by epilepsy and respiratory disturbances in terminal state of the clinical course. We do not think that cortical degeneration in our first case could be secondary to the epileptic convulsions. Only mild changes of the hippocampus and well preserved Purkinje cells deny such a supposition.

Kramer (1953) described polycystic multilocular porencephaly in the early childhood. It is questionable if this syndrom is the real entity but in cases belonging to this group the cystic degeneration is more extensive and restricted to the cortex. Moreover, in our case there was no perinatal damage considered as the main pathogenetic factor in polycystic degeneration.

Alpers (1931, 1960) described primary cortical degeneration in young children with an arrest of development, progressive dementia and spasticity. Epilepsy is a prominent feature and appears either as generalized seizures or myoclonic jerks. The morphological changes are restricted almost exclusively to the grey structures with laminar atrophy and spongy state involving the third layer and to a lesser extent the fifth layers (Christensen, Krabbe, 1949; Christensen, Højgaard, 1964; Crompton, 1967). Neuronal degeneration could be seen in basal ganglia, subthalamic nuclei, brain stem and cerebellum. The changes in the cerebral cortex are accompanied by the macroglia proliferation, the presence of granular cells and endothelial swelling. Laurence and Cavanagh (1968) described also the presence of microcysts. Still is the question open whether Alpers disease is a real nosologic entity or a syndrom caused by several factors exo- and endogenous nature (Verhaart, 1971). The familial character of some observed cases suggests the genetic background of the disease (Laurence, Cavanagh, 1968).

The cortical changes in our first case fit rather well with Alpers disease but the connection with leucodystrophic process was difficult to explain. The white matter changes differed from those described in the classical form of Krabbe leucodystrophy. There prevailed in the neuropathological picture cellular proliferation with presence of a great variety of glial forms including piloid spongioblastic elements and multinucleated cells. These multinucleated cells differed from typical globoid bodies in regard to their number, position of nuclei and contents of PAS-positive substance. Perivascular cuffs of globoid-like cells were scanty, often absent from large areas, though isolated multinucleated elements were diffusely scattered throughout the damaged white matter. The distinct differences observed in two sisters who died almost in the same age appear to indi-

cate that the morphologic pattern, apart from the basic pathogenetic factor depends upon the individual properties of nervous tissue. De Vries (1958) described a case of gliomatous polio- and leucodystrophy in a young child (this case was a case of Krabbe leucodystrophy) with proliferation of all kinds of glia and was impressed by its spongioblastic type. Osetowska et al. (1960) stressed "sauvagerie de la proliferation gliale" which in their conviction was more than a reparative process. One of us (Zelman, et al. 1964) described a case of Krabbe leucodystrophy in which glio-mesodermal reaction exceeded far myelin damage and had almost a feature of blastomatic process. It is possible that on the morphological pattern of the white matter in our first case had also the influence damage of cerebral cortex or this unknown factor which caused extensive destruction in the grey structures. This point of view is supported by the presence of patchy disseminated spongy areas in the white matter in our first case.

Familial character of the disease and a similar clinical course suggest a common pathogenetic mechanism of the observed morphological changes, despite the differences in their character and intensity in both presented cases.

V. W. D. Schenk, A. Głuszczyk, I. B. Zelman

NIETYPOWA POSTAĆ LEUKODYSTROFII TYPU KRABBEGO U DWOJGA RODZENSTWA Z TOWARZYSZĄCYMI ZMIANAMI POLIODYSTROFICZNYMI

Streszczenie

Przedstawiono zmiany neuropatologiczne u dwóch sióstr, które zmarły w wieku 13 i 19 miesięcy. U obu dziewczynek początkowo rozwijających się prawidłowo wystąpiło około 3 miesiąca życia zahamowanie rozwoju a potem postępująca regresja psychoruchowa. W obrazie klinicznym dominował zespół spastyczny z towarzyszącą ślepotą oraz napadami padaczkowymi.

Mikroskopowo stwierdzono w obu przypadkach niesudanofilną, niemietachromatyczną leukodystrofię. U jednej z sióstr rozpoznano leukodystrofię typu Krabbego w oparciu o obecność licznych, typowych komórek globoidalnych. W drugim przypadku zmianom w istocie białej towarzyszył intensywny rozplam gleju komórkowego z obecnością mało zróżnicowanych komórek przypominających spongioblasty oraz komórek wielojądrzastych, przypominających komórki globoidalne. W tym przypadku stwierdzono dodatkowo rozległe zmiany w korze w postaci zwyrodnienia gąbczastego i drobnojamistego rozpadu tkanki. W przypadku odpowiadającym typowej leukodystrofii Krabbego stan gąbczasty w korze występował tylko ogniskowo i był znacznie mniej nasilony. Rodzinny charakter schorzenia i podobny przebieg kliniczny sugeruje wspólny mechanizm patogenetyczny obserwowanych zmian pomimo różnic w obrazie i nasileniu zmian w obu przypadkach.

В. В. Д. Шенк, А. Глуц, И. Зельман

НЕТИПИЧНАЯ ФОРМА ЛЕЙКОДИСТРОФИИ ТИПА КРАББЕ У ДВОИХ РОДСТВЕННИКОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ПОЛИОДИСТРОФИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

Резюме

Представлены нейропатологические изменения у двоих сестер, которые умерли в возрасте 18 и 19 месяцев. У обеих девочек, первоначально развивающихся правильно, выступило около 3 месяца жизни заторможение развития, а затем прогрессирующая психомоторная регрессия. В клинической картине преобладал спастический симптомокомплекс с сопутствующей слепотой и эпилептическими припадами.

Микроскопически в обоих случаях обнаружена несуданфильная, нематахроматическая лейкодистрофия. У одной из сестер установлена лейкодистрофия типа Краббе на основании наличия многочисленных, типичных глобоидальных клеток. Во втором случае изменениям в белом веществе сопутствовала интенсивная гиперплазия клеточной глии с наличием малодифференцированных клеток, напоминающих спонгиобласты, и многоядерных клеток, напоминающих глобоидальные клетки. В этом случае были обнаружены добавочно обширные изменения в коре в виде губчатой дегенерации и мелкопещеристого распада ткани. В случае соответствующим лейкодистрофии Краббе губчатые изменения в коре обнаруживались лишь очагами были значительно менее выражены.

Семейный характер заболевания и подробное клиническое протекание болезни внушает общий патогенетический механизм наблюдаемых изменений, несмотря на разницы изменений и их величины в обоих случаях.

REFERENCES

1. Alpers B. J.: Diffuse progressive degeneration of the grey matter in the cerebrum. *Arch. Neurol. Psych.*, 1931, 25, 469—505.
2. Alpers B. J.: Progressive cerebral degeneration in infancy. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1960, 442—448.
3. Austin J. H.: Globoid (Krabbe) Leucodystrophy. In *Pathology of the Nervous System*. Ed. J. Minckler, V 1, McGraw-Hill, New York 1968, 843—858.
4. Blackwood W., Cumings J. N.: Histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1954, 17, 33—49.
5. Christensen E., Krabbe K.: Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis. *Arch. Neurol.*, 1949, 61, 28—43.
6. Christensen E., Hojgaard K.: Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis. *Acta Neurol. Scand.*, 1964, 40, 21—46.
7. Crompton M. R.: Alpers' disease — a variant of Creutzfeldt-Jakob disease and subacute spongiform encephalopathy? *Acta Neuropathologica*, 1968, 10, 99—104.
8. De Vries E.: Gliomatous polio- and leucodystrophy in a young child. *J. Neuro-path. exp. Neurol.*, 1958, 17, 501—509.
9. Kramer W.: Poliodysplasia cerebri. *Acta Psych. Neurol. Scand.*, 1953, 28, 413—427.
10. Laurence K. M., Cavanagh J. B.: Progressive degeneration of the cerebral cortex in infancy. *Brain*, 1968, 91, 261—280.
11. Osetowska E., Gajl H., Lukaszewicz D., Karcher D., Wiśniewski H.: Leucodystrophie infantile précoce (type Krabbe). *Revue Neurol.*, 1960, 102, 463—477.

12. Nelson E., Aurebeck G., Ostenberg K., Berry J., Jabbour J. T., Bornhofen J.: Ultrastructural and chemical studies on Krabbe's disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1963, 22, 414—434.
13. Norman R. M., Oppenheimer D. R., Thingey A. H.: Histological and chemical findings in Krabbe's leucodystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 1961, 24, 223—232.
14. Peiffer J.: Zur formalen Genese der Globoidzellen bei der diffusen Sklerose vom typus Krabbe. *Arch. f. Psych.*, 1957, 195, 446.
15. Ulrich J.: Die cerebralen Entmarkungskrankheiten im Kindesalter. *Schriftreihe Neurologie*. Springer Verlag, Berlin, Wien, N.Y. 1971.
16. Verhaart W. J. C.: Progressive infantile poliodystrophy. In *Pathology of the Nervous System*. Ed. J. Minckler V. 2., McGraw-Hill, New York 1970.
17. Zelman I. B., Borowska-Lehman J., Markiewicz D., Jankowicz J., Malinowska A.: Morphologic differences in Krabbe's infantile leucodystrophy (polish text). *Neuropat. Pol.*, 1964, 1, 143—154.

Authors adress: Dr V. W. D. Schenk, Medische Faculteit, Rotterdam, Holland.

Dr I. B. Zelman, Zespół Neuropatologii Centrum Med. Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, Dworkowa 3.

TENTATIVE PLANS FOR

VII INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROPATHOLOGY

Date: September 1—7, 1974

Place: Hungarian Academy of Sciences, Roosevelt Square (ter) 9, Budapest

Recommendations of the Executive Committee of the ISN Approved with modifications by the Council of the ISN

- (1) Initial program to be in 4 languages: English, French, German, Russian.
- (2) Abstracts (final programs) to be in these languages as well (no translations of abstracts).
- (3) It was agreed that the form of the Congress should be different from that of previous Congresses.
 - (a) Smaller number of major themes. Two decided upon by Council.
 - (b) More round table conferences. Eight decided upon by Council.
 - (c) Grouping of papers on same or related subjects *after* papers have been submitted under free communications.
 - (d) Some round table conferences to be held on the same or related topics as major themes.

Some formal papers might lead to round table conferences.
 - (e) It is proposed to nominate suitable theme directors and chairmen of round table conferences.
 - (f) There should not be more than 3 simultaneous sessions at one time, e.g., major theme, round table conference, free communications.

PROGRAM

MAJOR THEMES

- (I) Inflammatory (Infectious) Diseases, Including Slow and Helper Viruses, Immunopathology of Nervous System
- (II) Hereditary Metabolic Disease of the Nervous System

ROUND TABLE CONFERENCES

- (1) *Neuro-oncology*
 - (a) Morphology of brain tumors
 - (b) Experimental production and study of brain tumors
 - (c) Biochemistry
- (2) *Hydrocephalus*
 - (a) As a result of virus or other infection
 - (b) Congenital form
- (3) *Pathology of Epilepsy*
- (4) *Neuropathology of Psychiatric Disease*
 - (a) Ageing
 - (b) New pathological findings in psychoses (including E.M. and biochemistry)
 - (c) Neuropathology of behavior disorders associated with the limbic system
- (5) *Quantitative Techniques in Neuropathology*
- (6) Pathology of the neuron, with emphasis on virus passage, axonal flow, et cetera.
- (7) *Neuropathology and Central Chemical Mediators*

SUBJECTS THAT PAPERS MIGHT BE GROUPED IN AFTER SUBMISSION

- (1) Anoxia-Hypoxia
Microcirculation in ischemic brain disorders
- (2) *Comparative Neuropathology*

PUBLICATION

- (1) Publish only abstracts of papers
Length of abstract to be left to discretion of Organizing Committee of Congress
- (2) No proceedings of Congress to be published.
Chairmen will invite many individuals personally to attend and contribute to R.T.C. as speakers or discussors.

FEE FOR ATTENDANCE

1. \$ 60 — regular, \$ 70 if late-full members
2. \$ 30 for associate members: wives, etc.

No simultaneous translations: Expected that most papers will be in English as at VIth Congress in Paris

HANS J. COLMANT

ALEXANDER'SCHE DYSTROPHIE
MIT BEGLEITENDER SUDANOPHILER LEUKODYSTROPHIE
UND SUBAKUTER NEKROTISIERENDER ENCEPHALOPATHIE
(LEIGH). EINE LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UNTERSUCHUNG

Abteilung für Neuropathologie und experimentelle Hirnforschung der Psychiatrischen
Klinik der Universität Hamburg, DBR

Mit dem im folgenden beschriebenen Falle wird u. W. die 17. Beobachtung einer Alexander'schen Dystrophie (AD) dargestellt. In dem Handbuchbeitrag von F. C. Stam (1970) sind bereits 8 Fälle genannt und eingehend referiert worden. Es handelt sich um die von Alexander (1949), Stevenson u. Vogel (1952), Crome (1953), Wohlwill et al. (1959), Vogel u. Hallervorden (1962), Friede (1964), Schochet et al. (1968) und Seil et al. (1968). Weitere Beobachtungen beschrieben Stevenson (1957), Richardson (1962), Rewcastle (1966), Iri u. Matsuyama (1966), Klein (1970) sowie Herndon et al. (1970). Hinzu kommt ein unpublizierter Fall von Osterberg, der bei Herndon et al. (1970) genannt wird. In der Mehrzahl der Fälle hat es sich um frühkindliche Beobachtungen gehandelt. Zweimal lag ein spätinfantiler bzw. juveniler Beginn vor (Vogel u. Hallervorden 1962, Rewcastle 1966) und in den Fällen von Herndon et al. (1970), Seil et al. (1968) sowie Klein (1970) handelte es sich um Erwachsene.

Die AD ist histologisch durch das oft sehr reichliche Auftreten von Rosenthal'schen Fasern (RF) charakterisiert. Diese Gebilde sind ein typischer Befund in Spongioblastomen, werden aber u.a. auch in der Umgebung syringomyeloischer Höhlen, in alten gliotischen Narben und ganz selten sogar in den Plaques bei multipler Sklerose angetroffen. Bei der AD stellen RF indes den kardinalen Befund dar. Die im folgenden beschriebene Beobachtung zeichnet sich vor anderen dadurch aus, dass auch ein massiver sudanophiler („orthochromatischer“) Markabbau vorlag und dass zusätzlich noch das Bild einer „subakuten nekrotisierenden Encephalopathie“ (Leigh) auftrat.

FALLBERICHT *

Klinische Befunde

A.R. weiblich, geboren am 21.3.1968. Familienanamnese unauffällig. Erstes Kind junger, nicht blutsverwandter Eltern. Schwangerschaft, Geburt und Entwicklung in den ersten Lebensmonaten regelrecht. Am 7.7.1968 an einem fieberhaften Infekt erkrankt. Wegen fraglicher tetanischer Symptome Krankenhauseinweisung. Am Aufnahmetag mehrere tonisch-klonische Anfälle. Intern ohne Befund. Lebhaftige Reflexe. Fundus unauffällig. Kopfumfang 41 cm (bei Geburt 34 cm). Blutbild: Mässige Leukozytose. Lumbaler Liquor: 47/3 Zellen (Fontanellepunktion links 424/3 Zellen); Gesamt-Eiweiss 54 mg%; Kultur steril. Verdacht auf bakterielle oder virale Infektion nicht zu erhärten. Psychisch retardiert, kaum Kontakt. In der Folgezeit häufiger Anfälle; gesteigerte Krampfbereitschaft im EEG. Behandlung mit Antikonvulsiva. Luftencephalogramm

* Herr Prof. Gideon, Allgemeines Krankenhaus Heidberg in Hamburg danke ich sehr für die klinischen Daten, Herrn Prof. E. Laas für Überlassung des Gehirns und des Sektionsprotokolls.

Abb. 1. Hirnrinde. Rosenthal'sche Fasern an der Pia-Glia-Grenze. Anhäufung gleichartigen Materials in der Astroglia oberer Rindenschichten. Markschn. Fbg. $\times 35$.

Ryc. 1. Kora mózgowa. Włókna Rosenthala na granicy oponowo-glejujowej. Nagromadzenie takiego samego materiału w astrocytach górnych warstw kory. Barw. na osłonki mielinowe. Pow. $35 \times$.

Abb. 2. Marklager. Massive Gliaproliferation. Kolbige und fädige Rosenthal'sche Fasern. Markschn. Fbg. $\times 300$.

Ryc. 2. Rdzeń. Masywny rozplem gleju. Bańkowate i nitkowate włókna Rosenthala. Barw. na osłonki mielinowe. Pow. $300 \times$.

Abb. 3. Occipitallappen. Vollständige Entmarkung in der Tiefe des Marklagers. Massenhaft diffus und perivaskulär liegende Rosenthal'sche Fasern. Mässige Marklichtung subcortical. Rosenthal'sche Fasern an der Pia-Glia-Grenze (linker Bildrand). Markschn. Fbg. $\times 14$.

Ryc. 3. Płat potyliczny. Całkowita demielinizacja w głębi istoty białej. Liczne rozproszone i zgrupowane okołonaczyniowe włókna Rosenthala. Znaczne przejaśnienie podkorowej istoty białej. Włókna Rosenthala na pograniczu oponowo-glejujowym (lewy brzeg ryciny). Barw. na osłonki mielinowe. Pow. $14 \times$.

Abb. 4. Stammganglien. Massenhaft Rosenthal'sche Fasern, besonders um die stark wandverdickten Gefässe (vergl. Abb. 5). Markschn. Fbg. $\times 30$.

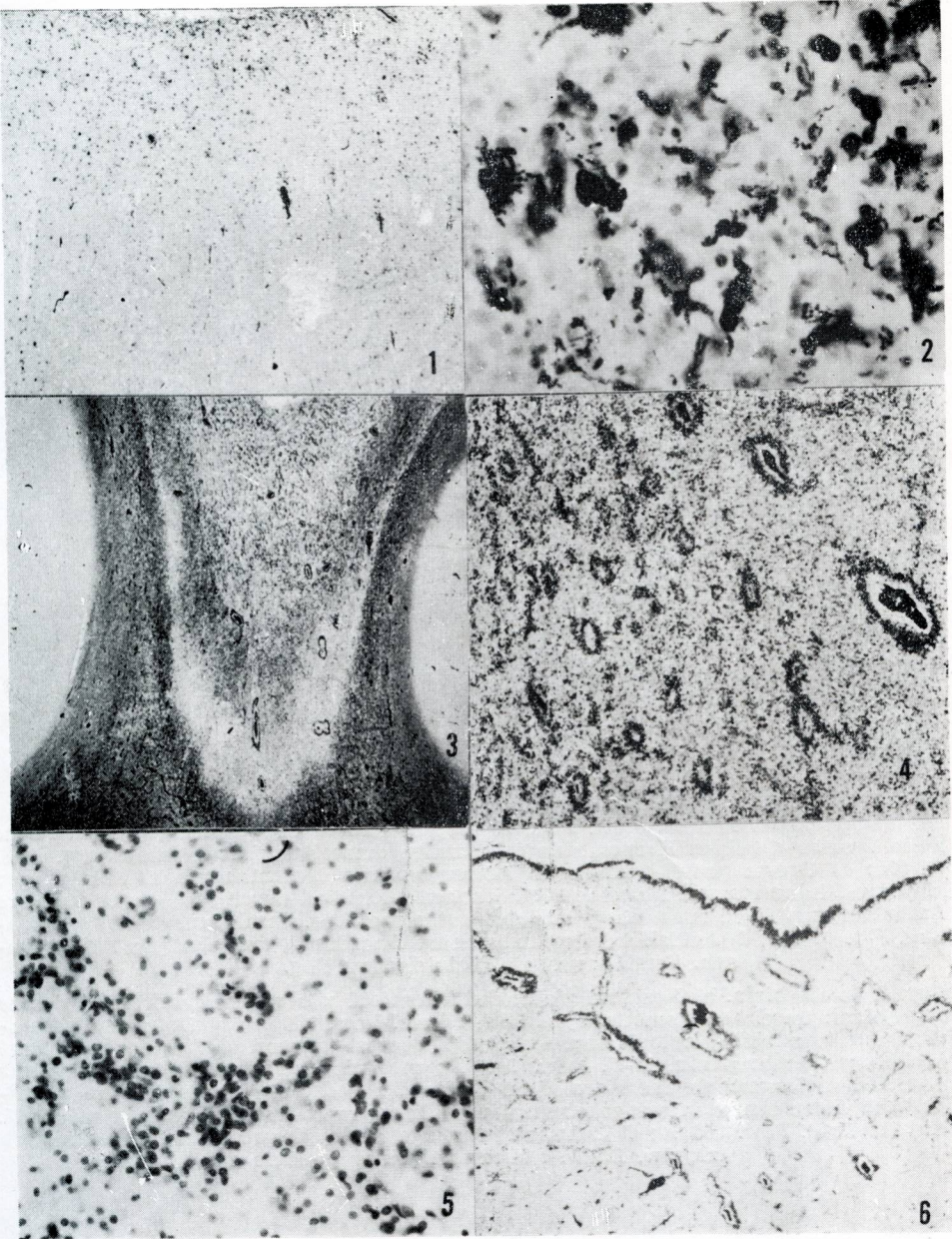
Ryc. 4. Zwoje podstawy. Liczne włókna Rosenthala zwłaszcza wokół naczyń o wyraźnie pogrubiałych ścianach (por. ryc. 5). Barw. na osłonki mielinowe. Pow. $30 \times$.

Abb. 5. Stark wandverdicktes Gefäss in der Umgebung des 3. Ventrikels. Infiltratmäntel aus Histiozyten und einzelnen lymphoiden Elementen. H-E. $\times 140$.

Ryc. 5. Naczynie z wyraźnie pogrubiałą ścianą w otoczeniu trzeciej komory. Nacieki z histiocytów z pojedynczymi komórkami limfoidalnymi. H-E. Pow. $140 \times$.

Abb. 6. Brücke. Dichte subpiale und perivaskuläre Ansammlung Rosenthal'scher Fasern. Markschn. Fbg. $\times 35$.

Ryc. 6. Most. Gęste podoponowe i okołonaczyniowe skupienia włókien Rosenthala. Barw. na osłonki mielinowe. Pow. $35 \times$.



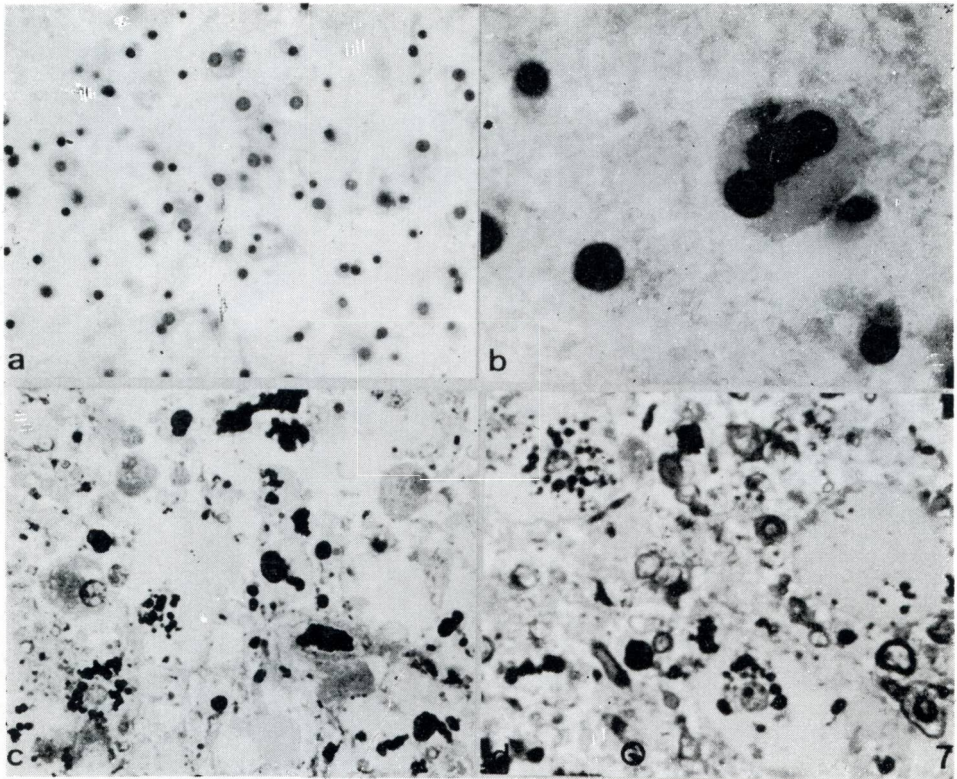


Abb. 7. Marklager. a) Glioproliferation: Grosse Zellen mit rundlichen Kernen und gut abgegrenzten Zelleib. Nissl Fbg. $\times 350$; b) Grosse doppelkernige plasmareiche Zelle. Zwischen beiden Kernen eine feinkörnige dunkel tingierte Einlagerung. H-E. $\times 900$; c) Grosse protoplasmatische Astrozyten mit Rosenthal'schen Fasern oder körnigen Einlagerungen. Einzelne Fettkörnchenzellen sind durch ihre etwas dunklere Anfärbung und ihre rundliche Form gut unterscheidbar. Semidünnschnitt Toluidinblau Fbg. $\times 800$; d) Auffallend die perinucleäre Anordnung der körnigen Ablagerungen. Semidünnschnitt Toluidinblau Fbg. $\times 800$.

Ryc. 7. Istota biała. a) Rozplem gleju: duże komórki z okrągłymi jądrami i dobrze odgraniczonym ciałem komórkowym. Met. Nissla. Pow. 350 \times ; b) Duże dwujądrazte komórki z obfitą cytoplazmą. Pomiedzy oboma jądrami drobnoziarniste złogi o ciemnym zabarwieniu. H-E. Pow. 900 \times ; c) Duże astrocyty protoplazmatyczne z włóknami Rosenthala lub ziarnistymi złogami. Pojedyncze komórki żerne wyróżniają się nieco ciemniejszym zabarwieniem i okrągłym kształtem. Skrawek półcienki. Błękit toluid. Pow. 800 \times ; d) Zwracające uwagę okołojądrowe ułożenie ziarnistych złogów. Barw. i skrawek, jak w punkcie c).

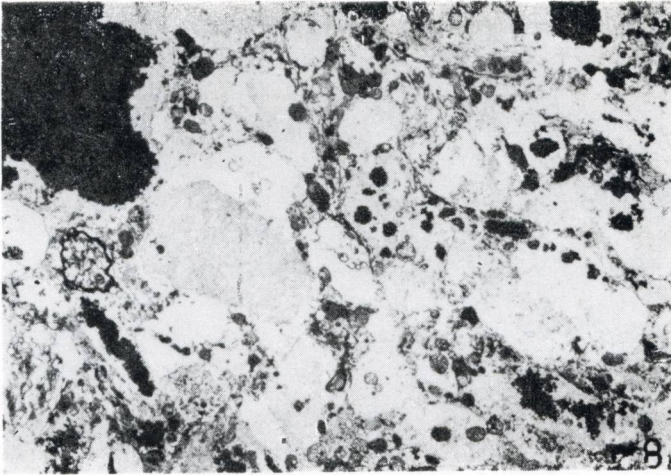


Abb. 8. Übersichtsbild aus dem Marklager. Zahlreiche protoplasmatische Astrozyten, teils wasserhell, teils von mässig dichtem Material erfüllt. Ein Teil von ihnen enthält sehr elektronendichte Substanzen. EM \times 4.300.

Ryc. 8. Przegląd istoty białej. Liczne astrocyty protoplazmatyczne, częściowo jasne, częściowo wypełnione umiarkowanie gęstym materiałem. Część ich zawiera substancję o dużej gęstości elektronowej. ME. Pow. 4.300 \times .

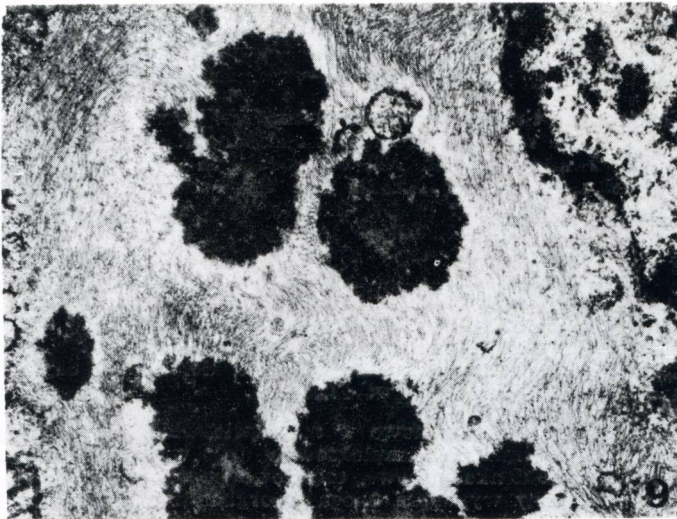


Abb. 9. Fibrillärer Astrozyt mit reichlich Gliafilamenten und grossen sehr elektronendichten Ablagerungen. EM \times 9.800.

Ryc. 9. Astrocyt włóknisty bogaty we włókienka glejowe z dużymi złożami o bardzo dużej gęstości elektronowej. ME. Pow. 9.800 \times .

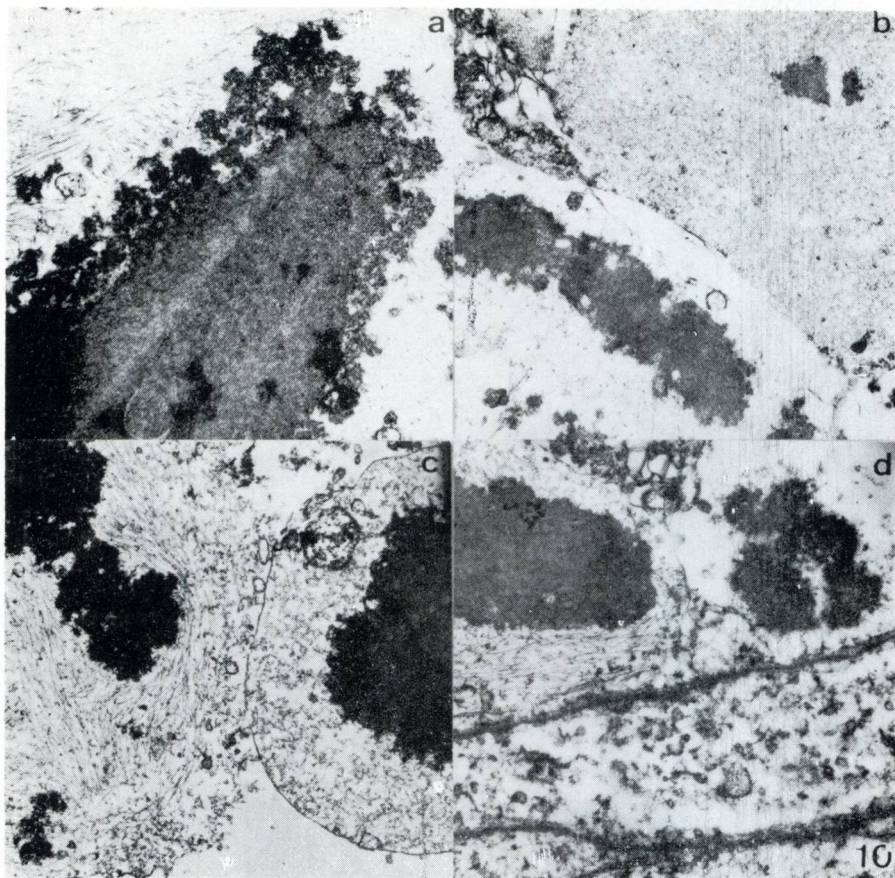


Abb. 10. a) Elektronendichtes Material in einem fibrillären Astrozyten, das offenbar aus kleinen Komplexen zu einer grossen Rosenthal'schen Faser zusammengesintert ist. Links oben Gliofilamente, zum Teil vergrößert. EM $\times 26.000$; b) In der linken Bildhälfte sehr organellenarmer Fortsatz mit elektronendichtem Material (Rosenthal'schen Faser) in einem sehr hellen Grundcytoplasma. Rechts Perikaryon eines Astrozyten, das einzelne elektronendichte Ablagerungen enthält. Am linken oberen Bildrand einige Organellen (Reste von Mitochondrien). Das übrige Cytoplasma zeigt eine mittelelektronendichte feinkörnige Struktur. EM. $\times 21.300$; c) 2 unmittelbar benachbarte Astrozytenfortsätze, links mit Gliafilamenten, rechts mit flockigem Material, in das eine Rosenthal'sche Faser eingelagert ist. EM $\times 15.500$; d) Kleines Gefäss (unten im Bild) mit 2 Astrozytenendfüssen. Beide enthalten elektronendichte Ablagerungen, der linke ausserdem Gliafilamente, der rechte dagegen nicht. EM $\times 17.600$.

Ryc. 10. a) Materiał gęsty elektronowo w astrocyście włóknistym, który prawdopodobnie przekształcił się z małych kompleksów w duże włókno Rosenthala. W lewej, górnej części ryciny włóknienka glejowe, częściowo pogrubiałe. ME. Pow. 26.000 \times ; b) Po lewej stronie ryciny wypustka uboga w organelle z materiałem elektronowo gęstym (włókno Rosenthala) na tle bardzo jasnej cytoplazmy. Po prawej perikarion astrocyta zawierający pojedyncze złoże elektronowo gęste. W lewej, górnej części ryciny kilka organelli (resztki mitochondriów). Pozostała część cytoplazmy wykazuje strukturę ziarnistą o średniej gęstości elektronowej. ME. Pow. 21.300 \times ; c) Dwie sąsiadujące ze sobą wypustki astrocytarne, z lewej strony z włóknienkami glejowymi, z prawej z materiałem platkowatym, w którym jest ułożone włókno Rosenthala. ME. Pow. 15.500 \times ; d) Małe naczynie z dwoma nóżkami końcowymi astrocyta (w dolnej części obrazu). Obie zawierają elektronowo gęste złoże, lewa nóżka ponadto włóknienka glejowe. ME. Pow. 17.600 \times .

mit 4 $\frac{1}{2}$ Monaten: Leichte Erweiterung der seitendifferenten Seitenventrikel; grobe subarachnoideale Füllung. 1 Monat später Zunahme der Veränderung. Grosse Schwierigkeiten bei der Ernährung (Dauersonde), gehäuftes Erbrechen. Vorübergehend entlassen. Im 7. und 8. Monat fiel das abnorme Schädelwachstum auf.

Bei einer ambulanten Vorstellung am 2.12.1968 werden geringe Fortschritte in der psychischen Entwicklung deutlich. Das Kind greift mit beiden Händen und hat mehr Kontakt zur Umgebung, es fixiert aber nur kurz. Den Kopf vermag es in Bauchlage nur kurz hochzuhalten. Neurologisch unverändert. Im EEG träge Zwischenwellen und Delta-Aktivität (Schlaf — EEG mit Zeichen gesteigerter Krampfneigung).

Wegen Durchfällen erneute Krankenhausaufnahme am 2.1.1969. Apathisch; wirkt erheblich cerebral geschädigt, fixiert nicht und greift nicht nach vorgehaltenen Gegenständen. Dystrophisch und hochgradig abgemagert; schlaffer Hautturgor, Fontanellen eingesunken. Grosser Hirnschädel, tiefliegende Augen, Kopfumfang 47,5 cm; wenige Tage vor dem Tode 49 cm. Beine in Streckstellung, Reflexe seitengleich. Kopf kann in Bauchlage nicht mehr angehoben werden. Inkonstanter Strabismus. Liquor: 27/3 Zellen; Gesamt-Eiweiss 67 mg%; steril. In den folgenden 7 Wochen nicht mehr aufzuhaltender Verfall und Exitus am 25.2.1969.

Körpersektion: Ausser einigen lobulären Atelektasen über beiden Lungen werden nur Teerstühle im Mastdarm nachgewiesen. Ein weiterer bemerkenswerter Befund fehlt.

Hirnbefund: (S. 108/69). An dem vorzerlegten Gehirn erscheinen die weichen Häute zart. Keine groben Fehlbildungen, keine Störungen des Windungsreliefs. Mittelgradiger symmetrischer Hydrocephalus internus der Seitenventrikel. Breite der Hirnwindungen unauffällig. Marklager graufarben und schmierig-weich. Häufig ist es an der Rinden-Mark-Grenze zu artefiziellen Spaltbildungen gekommen. Die einzelnen Stammganglienkomplexe sind makroskopisch kaum unterscheidbar. Schnitte durch das Mittelhirn, die Brücke und die *Medulla oblongata* zeigen eine graurötliche Verfärbung im Haubenbereich. Keine eindeutigen Veränderungen ergeben sich am Kleinhirn.

TECHNIK

Zur histologischen Untersuchung wurden Gefrier-, Paraffin- und Celloidinschnitte angefertigt. Färbungen: Kresylviolett, Klüver-Barrera, Heidenhain, Spielmeyer, HE, van Gieson, Holzer bzw. Kanzler, Weigert, PTAH, PAS, Daddi, Sudanschwarz B, Hortega (mehrere Varianten). Mehrere Gewebsblöckchen aus Cortex, Marklager, Brücke und *Medulla*

oblongata wurden in Epon eingebettet, mit einem Ultramikrotom (Reichert) geschnitten und mit einem „Zeiss EM 9 S“ Gerät elektronenmikroskopisch untersucht; Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt.

HISTOLOGISCHER BEFUND

Weiche Häute nur geringfügig verdickt. Verstreute Makrophagen enthalten gelegentlich körnige oder fädige Einlagerungen, die sich mit Markscheidenmethoden anfärben lassen. Hirnrinde erhalten. Vermehrung grossleibiger protoplasmatischer Astrozyten in der Molekularis. Ubiquitär an den pialen Grenzflächen Rosenthal'sche Fasern, die als plumpe Gebilde radiär gegen die Hirnoberfläche laufen. Daneben enthalten die Astrozyten besonders oberer Rindenschichten zahlreiche fein- und grobkörnige Einlagerungen mit gleichen Färbereigenschaften wie die RF (Abb. 1). In der ortsständigen Mikroglia stellenweise feine Neutralfettspeicherung.

Hochgradig sind die Marklager betroffen. Entmarkung, massive gliöse Proliferation (Abb. 2), reichlich sudanpositive Abräumzellen, RF in periventrikulärer, perivaskulärer und diffuser Anordnung und, in Ventrikelnähe, auch stark wandverdickte Gefässe mit lockeren Infiltraten aus Histiozyten sowie einzelnen lymphoiden Elementen und Plasmazellen. Besonders auffällig die zahlreichen grossen protoplasmatischen Astrozyten mit kolbenförmigen oder fädigen RF bzw. körnigen Einlagerungen, welche bis in die plumpen Fortsätze hinein verfolgt werden können. Viele dieser Zellen enthalten aber keine RF und sind zuweilen von grossen Fettkörnchenzellen nur schwer zu unterscheiden. Der Nachweis einer bedeutenden Gliafaserproduktion gelingt nicht. Über das Verhalten der Oligodendrozyten ist keine verbindliche Aussage möglich.

Von der Ventrikelwand bis zur Hirnrinde hin sind mehrere Zonen unterscheidbar, die jedoch nicht immer deutlich hervortreten (Abb. 3). Das Ependym ist vielfach untergegangen; in der subependymären Gewebsschicht finden sich RF in nur lockerer Ansammlung. Einzelne liegen aber direkt am Ventrikellumen. Im angrenzenden Marklager findet sich zunächst eine schmale Zone mit mässigem Zellreichtum, dann jedoch eine zunehmend dichte Gliose mit äusserst reichlichen, meist aber dünnfädigen RF. Ihm folgt ein breiter, im Nissl-Bild leicht metachromatisch-rötlich tingierter Streifen mit ganz hochgradigen Zellreichtum. Hier massenhaft Fettkörnchenzellen mit Sudan-positivem Inhalt und protoplasmatischen Astrozyten mit reichlich RF, so dass die sonst so charakteristischen perivaskulären Säume nicht mehr erkennbar sind. Die Gefässe sind deutlich wandverdickt.

Gegen die U-fasern und Markzungen der Hirnwindungen hin weicht die totale Entmarkung einer immer leichter werdenden Marklichtung

Die erhaltenen Markhüllen sind jedoch abnorm dünn. Die saumförmige Anreicherung von RF um Gefässe ist hier besser erkennbar.

Örtliche Unterschiede in den einzelnen Abschnitten des Endhirns sind geringfügig, doch wechselt der Umfang des sudanophilen Markabbaus etwas. Die Ammonshornformation ist relativ verschont. Im Hirnstamm sind *Caudatum*, *Putamen* und *N. amygdalae* wenig verändert. In den sich auflösenden Keimlagern dieser Region werden RF fast gänzlich vermisst. Die *Capsula interna* ist bemerkt und enthält perivascular nur wenige RF. Im *Corpus Luysi* Astrogliavermehrung. Im *Pallidum* findet man eine umschriebene Cystenbildung und am Rande der Cyste eine massive gliöse Reaktion neben Fettkörnchenzellen und Gefässnetzen. Eine beginnende Cystenbildung ist in ventrikelnahen Abschnitten des *Thalamus* erkennbar. Dieser Bezirk wirkt im Nissl-Präparat eigentümlich glasig und lässt erst bei starker Vergrößerung massenhaft Fettkörnchenzellen erkennen. Die hier vorliegende Armut an RF legt einen sekundären Untergang derselben nahe. In der Umgebung dieses Bezirkes einzelne verkalkte Ganglienzellen.

Die Umgebung des 3. Ventrikels, des Aquaeducts und des 4. Ventrikels weist extrem schwere Veränderungen auf, die denen des Endhirnmarklagers ähneln und durch die begleitenden Gefässreaktionen, bei fehlendem Ganglienzelluntergang, vielfach an eine subakute nekrotisierende Encephalopathie (Leigh) erinnern (Abb. 4). Im *Thalamus* lassen die Veränderungen von medial nach lateral nach. Relativ verschont sind *N. ruber*, *S. nigra* und Vierhügelplatte. Starke Gliaproliferation und wandverdickte Gefässe finden sich im periaquaeductalen Grau sowie in der *S. reticularis* von Mittelhirn, Brücke und *Medulla oblongata* (Abb. 5). Wenig betroffen sind Bindearme und mediale Schleife sowie der Brückenfuß mit Ausnahme der Rhapseregion. Einige RF liegen im zentralen Abschnitt austretender Faserbündel des N. III. RF sind im Markkern der unteren Oliven und im Vlies reichlich vorhanden, dagegen in der von massiven gliösen Reaktionen und Gefässproliferationen betroffenen Haubenregion viel weniger. Weitgehend ausgespart bleiben dorsolaterale Anteile des Tegmentums und die Pyramidenfelder. Die äussere Circumferenz des caudalen Hirnstammes ist wie die Hirnrinde durch einen dichten Saum von RF gekennzeichnet (Abb. 6).

In einigen Epithelzellen des *Plexus chorioideus* des 4. Ventrikels werden RF-artige Einlagerungen angetroffen. Im Kleinhirn beträchtliche Entmarkung und massenhaft RF um den *Recessus lateralis*, im Markkern des *N. dentatus* und innerhalb des Dentatumbandes. Im dorsalen Marklager wesentlich bessere Bemerkung aber noch verbreitet fädige oder körnige Einlagerungen in den Astrozyten. Medioventral (Tonsille und angrenzende Hemisphärenanteile) ist dagegen eine Entmarkung bzw.

Marklichtung bis in die Markzungen hinein zu verfolgen. Immer wieder auch kleinste Einlagerungen bzw. zarte RF in der Körnerschicht. Dagegen ist die Molekularis frei. Das Rückenmark konnte nicht untersucht werden.

Histochemisch haben sich gegenüber früheren Untersuchungen keine neuen Befunde ergeben. Am besten gelingt die Darstellung der RF mit Markscheidenmethoden nach Woelke sowie nach Klüver-Barrera, nicht jedoch in der Variante nach Spielmeyer an Gefrierschnitten. Ebenfalls inkonstant ist die Anfärbung der RF mit PTAH, während eine Darstellung mit der Weigert'schen Fibrinfärbung möglich ist. Hortege's Tripelimpregnation ergibt eine gute Darstellung. Lipidmethoden und PAS-Färbung bleiben negativ.

Im Semidünnschnitt nach Toluidinfärbung und im elektronenmikroskopischen Präparat an formolfixiertem Material stellen sich 2 Typen von Zellen dar (Abb. 7—10). Die einen enthalten feine Filamentenbüschel und entsprechen fibrillären Astrozyten. Die anderen sind sehr grosse Zellen (protoplasmatische Astrozyten), die auffallend arm an Organellen sind und überdies 2 durch Übergänge verbundene Unterformen unterscheiden lassen: Die eine von ihnen zeigt einen „wasserhellen“ Plasmaleib, die andere enthält eine mässig elektronendichte feingranuläre Substanz im Cytoplasma. In protoplasmatischen und in fibrillären Astrozyten finden sich als Äquivalent der lichtmikroskopisch gefundenen RF sehr elektronendichte globuläre oder wurstförmige Gebilde, die durch apositionelles Wachstum aus einer im Grundcytoplasma auftretenden feinkörnigen Substanz entstehen. Die Ansammlungen haben daher oft unregelmässige Konturen, sind manchmal auch perinucleär angeordnet und lassen sich bis in die Fortsätze hinein bzw. bis zu den Gefässwänden verfolgen. Manchmal spiesen leicht verdickte Gliafilamente in diese elektronendichte Bezirke hinein. Weitere verlässliche Aussagen lässt das formolfixierte Material nicht zu.

DISKUSSION

Die vorstehende Beobachtung zeichnet sich durch drei Besonderheiten aus: Neben typischen Rosenthal'schen Fasern in den Astrogliafortsätzen stehen grosse protoplasmatische Astrozyten mit und ohne tropfenförmige Einlagerungen im Vordergrund. Die beträchtliche Entmarkung wird von einem massiven Fettabbau begleitet. Es liegen Gefässveränderungen vor, die unter Berücksichtigung der begleitenden ganz massiven gliösen Zellproduktion bei meist erhaltenen Ganglienzellen insgesamt dem Bilde eines sog. Früh-Wernicke bzw. einer subakuten nekrotisierenden Encephalopathie (Leigh) entsprechen.

Wie zahlreich die genannten protoplasmatischen Astrozyten sind, wird besonders an Semidünnschnitten deutlich. Der grosse Zelleib mit leicht exzentrisch liegendem Kern ist im Elektronenmikroskop auffallend arm an Organellen, wie bereits Seil et al. (1968) bemerkt haben. In anderen Zellen findet sich eine feinkörnige Substanz. Diese Elemente sind teils frei von Einlagerungen, teils enthalten sie fein- bis grobkörnige Gebilde, die die gleichen Färbereigenschaften haben wie typische RF und oft auffallend perinucleär angeordnet sind. In einem Teil dieser Zellen lassen sich elektronenmikroskopisch keine Gliafilamente nachweisen; in anderen sind sie mehr oder minder reichlich vorhanden.

Die Fälle der Literatur weisen hinsichtlich der Morphologie der Ablagerungen beträchtliche Unterschiede auf. In manchen standen typische RF weitaus im Vordergrund, so bei Alexander (1949), Crome (1953), Vogel u. Hallervorden (1962), Stevenson u. Vogel (1952). Im Falle von Friede (1964) waren die Astrozytenendfüsse selektiv befallen, während Stevenson (1957) meint, dass RF ausschliesslich extrazellulär gelegen seien. Diese Autoren haben aber ausserdem ähnliche protoplasmareiche Zellformen beobachtet wie wir; nicht immer enthielten diese aber das abnorme Material. Alexander (1949) spricht von amöboider Glia, Vogel u. Hallervorden (1962) von gemästeten Astrozyten und spongioblastischer Glia und Schlote (1966a) — beim gleichen Fall — von „eigenartiger gemästeter Glia“. Schochet et al. (1968) beobachteten ähnliche Zellen im Marklager und Iri u. Matsuyama (1966) bilden körnige Ablagerungen in protoplasmareichen Zellen ab. Besondere Ähnlichkeit mit der eigenen Beobachtung hat der Fall von Shervin u. Berthrong (1970) (Fall 2 von Herndon et al. 1970). Auch dort waren zahlreiche protoplasmatische Astrozyten mit körnigen Einlagerungen vorhanden. Der eigene Fall gestattet, die Umwandlung der Astrozyten in gemästete Zellen, das Auftauchen von erst blassen dann intensiv tingierten Einlagerungen und ihr Zusammensintern zu typischen RF in Zelleib und Gliafortsätzen zu verfolgen. Schon Crome (1953) hatte einen solchen Transport in die Zellperipherie angenommen. Wir teilen dagegen nicht die Meinung von Shervin u. Berthrong (1970), dass die Ausbildung protoplasmatischer Astrogliaformen bei der AD als Reaktion auf die Einlagerungen aufzufassen sei.

Stevenson (1957) meinte noch, jede Beziehung der Astroglia zu den RF ablehnen zu müssen. Schlote (1966b) zeigte elektronenmikroskopisch, dass RF immer intrazellulär gelegen sind. Solche Untersuchungen sind inzwischen in einigen Fällen von AD durchgeführt worden (Schlote im Falle von Vogel u. Hallervorden; Schochet; Herndon et al. (2 Fälle; darunter 1 Biopsie); Seil). In allen diesen Fällen fanden sich RF oder ihnen entsprechende Ablagerungen ausschliesslich in faserbildenden Astrozyten. Demgegenüber zeigt der jetzige Fall, dass das abnorme

Material auch in Zellen ohne Filamente auftreten kann. Dies hat einige Bedeutung im Rahmen der Diskussion über die Entstehung der Ablagerungen die von manchen Autoren auf körnigen Zerfall von Gliafilamenten oder Konglutination derselben (Schochet et al. 1968) zurückgeführt wurden. Die Entstehung von RF aus Gliafasern (i. S. der Lichtmikroskopie) ist schon von Rosenthal selbst, später von Zülch angenommen worden. Głuszczyk (1964) sprach bei einem Falle von diffuser Glioblastomatose mit RF von gliofibrillärer Degeneration. Auch Seil et al. (1968) erörterte eine Degeneration der Gliafilamente. Herndon et al. (1970) halten eine Überproduktion von Gliafilamenten oder einen metabolischen Defekt beim Abbau derselben für die Ursache der osmiophilen Körper. Dass auch lokale Faktoren die Entstehung von RF bei einer AD begünstigen, zeigt der Fall von Klein (1970), in dem es in der Umgebung eines alten traumatischen Rindendefektes zu einer besonders reichlichen Entstehung dieser Gebilde kam. Gegen die Hypothese einer Speicherkrankheit führen Herndon et al. (1970) an, dass die Ablagerungen nie ohne Gliafilamente vorkämen und nicht membrangebunden seien. Zusammenfassend unterstellen sie einen Enzymdefekt, der sich bei den infantilen Fällen der AD zur Zeit der Myelinisation manifestiere. Die Verfasser räumen im übrigen ein, dass RF vielleicht auf unterschiedliche Weise — auf der Basis verschiedener Stoffwechseldefekte — entstanden sein könnten. Wir kommen demgegenüber beim jetzigen Fall zu der Deutung, dass hier die Ablagerung des osmiophilen Materials unabhängig von Vorhandensein von Gliafilamenten und zwar im Grundcytoplasma erfolgt und dass eine Speicherkrankheit im weitesten Sinne, eine „Stapelungsdystrophie“ vorliegt.

Die alte Diskussion, ob es sich bei den Zellen, die RF enthalten, um Spongioblasten handelt, d.h. um unreife bzw. pluripotent gebliebene Zellen des subependymären Zellagers (Opalski), die sekundär auswuchern, wollen wir hier nicht aufgreifen (vergl. Vogel u. Hallervorden 1962; Schlote 1966a). RF kommen besonders in Spongioblastomen vor, wobei die Beziehung des dort vorherrschenden Tumorzelltyps zum Spongioblasten des unreifen Gehirns ganz offen ist. Gullotta (1965) sah sie aus degenerierenden Zellen bzw. Zellfortsätzen in alternden Spongioblastom-Zellkulturen entstehen; er hält dementsprechend die RF nicht für Produkte dieser Zellen bzw. Ablagerungen, sondern für tote Zellen oder Zellreste und bezeichnet sie als eine charakteristische Degenerationsform derselben. Dies haben schon Diezel u. Rottmann (1958) betont, RF kommen aber auch in alten gliösen Narben. z.B. bei vaskulären Gewebsschäden (Schlote 1966a) oder in der Umgebung von syringomyeloidischen Höhlen vor, wo auch wir sie wiederholt beobachteten, ferner vereinzelt bei Herden im Rahmen der multiplen Sklerose (Ogasawara 1965, Herndon et al.

1970). Matri u. Sung (1972) haben RF reichlich im Hirnstamm und Rückenmark von 3 neurologisch unauffällig Erwachsenen als Zufallsbefund angetroffen und diskutieren die Möglichkeit von formes frustes einer AD. Vogel u. Hallervorden (1962) glauben dass RF nicht nur aus jenen Zellen entstehen, die sie als Spongioblasten bezeichnen, sondern auch als lichtoptisch nicht unterscheidbare Gebilde bei der Klamatodendrose von Astrozyten. In allen diesen Beispielen sind jedoch körnige Einlagerungen im Perikaryon der betroffenen Zellen neben typischen RF nie beschrieben worden; wahrscheinlich ist die Genese von RF eine verschiedene.

Zu den bisherigen histochemischen Befunden bei RF haben wir nichts grundsätzlich Neues beizutragen (vergl. Friede 1964, Fotakis 1961, Schlote 1966a). Es handelt sich bei den Ablagerungen um eine eiweissartige Substanz, die wie Stevenson u. Vogel (1952) zeigten, gegenüber Proteasen resistent ist und nach Friede (1964) am ehesten Neurokeratin entspricht. Die Einschlüsse im Perikaryon der Astrozyten haben die gleichen Färbereigenschaften wie die RF. Mit PAS haben sich von Fall zu Fall Unterschiede ergeben. In der eigenen Beobachtung reagierten die Einlagerungen stets negativ, dagegen nach Friede (1964) teilweise und im Falle Wohlwill's et al. (1959) immer positiv. Im Bestätigung alter Befunde von Vogel u. Hallervorden (1962) sowie Crome (1953) ergibt die Markscheidenmethode nach Spielmeyer am Gefrierschnitt (bzw. die Weil'sche Technik) praktisch keine Anfärbung — aus bisher unbekanntem Gründen und im Gegensatz zu allen übrigen üblichen Markscheidenfärbungen einschliesslich der von Klüver-Barrera. Bei der letztgenannten Methode, aber auch mit PTAH sind die kleinen tropfenförmigen Einlagerungen zuweilen nur schwach gefärbt; es scheint als trete die Anfärbbarkeit mit Markscheidenmethoden erst nach einer gewissen „Reifung“ oder Alterung zutage.

Hinsichtlich der Lokalisation der RF unterscheidet sich die vorliegende Beobachtung nicht von den meisten übrigen infantilen Fällen. In der Hirnrinde sind Pia-Glia-Grenze und Molecularis reich an RF und Ablagerungen. Im Marklager fällt eine gewisse Schichtung auf, die sonst nur noch von Alexander (1949) erwähnt wird. Von der Ventrikelwand zu den U-Fasern hin nimmt ausserdem die Dichte der RF ab. Nur Wohlwill et al. (1959) sowie Vogel u. Hallervorden (1962) beschreiben umgekehrt eine besondere Anreicherung von RF im Subcortex, letztere im übrigen auch im Balken. Allgemein findet sich eine dichte Ansammlung von RF um die Gefässe. Extrem schwere Veränderungen weisen im eigenen Falle die Stammganglien auf, wiederum vom Ufer des 3. Ventrikels nach lateral hin abnehmend. Die Thalami sind besonders stark betroffen, Amygdala, Putamen und *S. nigra* dagegen weniger. Im Kleinhirn ist die

Umgebung des *Recessus lateralis* nebst *N. dentatus* (insbesondere die Hilusregion) sehr reich an RF; relativ viele dünnfädige RF liegen im übrigen Marklager. Dagegen ist, wie meist, die Kleinhirnrinde ausgespart. Nur der Fall eines Erwachsenen, den Seil (1968) beschrieb, zeichnet sich demgegenüber durch sehr starken Befall der Kleinhirnrinde aus. Worauf die lokalen Unterschiede in der Morphologie der RF und der tropfenförmigen Einlagerungen beruhen, warum RF an manchen Stellen sehr grob, and anderen feinfädig sind und auch die körnigen Gebilde im Perikaryon protoplasmatischer Astrozyten mancherorts sehr fein sind, an anderen Stellen gehäuft in grob-tropfiger Form vorkommen, kann vorerst nicht zureichend erklärt werden. In den Hirnnerven (N. III) fanden wir wie die Mehrzahl der Autoren RF nur im zentralen Anteil; allein Crome (1953) sah sie auch im peripheren Abschnitt. Vereinzelt haben wir Ablagerungen mit gleichen Färbereigenschaften in Plexusepithelien und in Makrophagen innerhalb der Arachnoidealmaschen gesehen. Da RF gelegentlich direkt an das Ventrikelufer grenzen, erscheint es nicht unmöglich, dass dieses Material mit dem Liquorstrom dorthin gelangte.

Wiederholt ist bei der AD die Entstehung von Gewebsdefekten beobachtet worden. In der eigenen Beobachtung handelte es sich um Cysten, Partialnekrosen und Ganglienzellichtungen in den Stammganglien, wobei offenbar auch RF wieder aufgelöst werden können. Vogel u. Hallervorden (1962) erwähnen fleckförmige Ganglienzellichtungen im Cortex, ebenso Wohlwill et al. (1959). In Crome's (1953) Fall war neben den Stammganglien auch die Hirnrinde erheblich gelichtet. Klein (1970) berichtet in einem Erwachsenenfalle von einer auffallend reaktionsarmen Gewebs-spongiose im Dentatum und im Brückenfuss mit Achsenzylinderuntergang und sekundärer Pyramidenbahndegeneration. In weiteren Fällen war es wie in der vorliegenden Beobachtung zu regelrechten Gewebseinschmelzungen gekommen, z. B. in dem von Seil (1968) und von Crome (1953). Friede (1964) hebt in seinem Falle ausdrücklich die auffallend geringe gliöse Reaktion und das Fehlen von Neutralfett in der Umgebung solcher Cysten hervor. Dies scheint ein charakteristischer Zug bei der AD zu sein.

Die meisten bisher veröffentlichten Fälle und auch der eigene wiesen eine mehr oder minder starke Markarmut, besonders im Centrum ovale auf. Die U-Fasern waren dabei meist verschont. Sonst aber besteht keine eindeutige Korrelation zwischen entmarkten oder markarmen Bereichen und Dichte der RF (s. auch Iri u. Matsuyama 1966; Friede, 1964; Herndon et al. 1970). In manchen Fällen war die Entmarkung sogar minimal. Wir glauben daher, dass Bildung von RF und Markscheidenlichtung durchaus getrennte Vorgänge darstellen, selbst wenn die hierfür verantwortliche hypothetische Stoffwechselstörung die gleiche ist. Dafür sprechen auch

die auffällig dünnen Markmäntel in den bemerkten Abschnitten in unserem Falle. Frühere Autoren haben deshalb von einer Dysmyelinisierung gesprochen („dysmyelinogenic leucodystrophy“, Wohlwill et al. 1959). Herndon et al. (1970) denken ebenfalls an einen Defekt bei der Myelinisierung, wollen aber eine Ernährungsstörung unterstellen, die wiederum von einem abnormen Stoffwechsel der Astrozyten abhängig sei. Dies ist zur Zeit nicht zu widerlegen, doch ist eine derartige Annahme andererseits nicht zwingend. Da die abgelagerten Substanzen überwiegend Proteine sind, drängen sich Vergleiche mit Störungen des Aminosäurestoffwechsels auf, die etwa bei der Phenylketonurie oder bei der Ahorn-Sirup-Krankheit, zu unterschiedlich starker Beeinträchtigung der Myelinisierung führen. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass eine Aminoacidurie bei AD nicht gefunden wurde.

Mit dem vorliegenden Falle wird nach Shervin und Berthrong (1970) das zweite Beispiel eines ausgedehnten sudanophilen Markabbaus, einer sudanophilen Leukodystrophie (SLD) bei AD vorgestellt. Der einzige weitere Fall ist der von Wohlwill et al. (1959) wo zwei MS-artige Entmarkungsherde im Bereiche der Vestibulariskerne bei einer sonst typischen AD von Fettkörnchenzellen übersät waren. Für das übrige Gehirn wird das Auftreten von Fettkörnchenzellen ausdrücklich verneint. Shervin u. Berthrong (1970) glauben, ihre Befunde mit einer besonders akuten Phase des Prozesses begründen zu können. Doch hätte sich dann ein sudanophiler Abbau auch in anderen relativ akut ablaufenden Fällen finden müssen, z.B. in dem von Schochet et al. (1968). Wir glauben stattdessen, dass man ein eigenständiges begleitendes Syndrom annehmen kann. Peiffer (1970) sprach — ebenso wie hinsichtlich der SLD bei den Aminoacidurien — von „symptomatischer“ SLD. In beiden Fällen ist eine SLD dabei fakultativ; in beiden Beispielen ist bisher auch nicht ersichtlich, welche Faktoren für das zusätzliche Gewebssyndrom verantwortlich sind. Welche Bedeutung dabei die von Alexander (1949) beschriebenen „Schaumzellen“ in der Leber haben oder die von Wohlwill et al. (1959) genannten Fettablagerungen am gleichen Ort, die die letztgenannten Autoren an Beziehungen der AD zu den Lipidosen bzw. Leukodystrophien denken liessen, ist nicht bekannt.

Ein letztes, was den eigenen Fall besonders auszeichnet, ist die für die bisherigen Beobachtungen ganz ungewöhnliche Reaktion der Gefäße, die sich in der Tiefe des Marklagers sowie in Stammganglien, Mittelhirn, Brücke und *Medulla oblongata* nachweisen liess. Infiltratartige Histiozytenansammlungen und eine starke Gefässwandverdickung, zuweilen auch Plasmazellen und lymphoide Elemente begleiten die allgemeine hochgradige Gliareaktion aus proliferierender Astroglia und Fettkörnchenzellen, wobei Ganglienzellen meist erhalten geblieben sind. Das Gewebs-

syndrom entspricht auch nach der Lokalisation weitgehend dem einer subakuten nekrotisierenden Encephalopathie (Leigh), wie sie unlängst Jellinger u. Seitelberger (1970) anhand von 130 Fällen der Literatur umfassend geschildert haben. Es lässt sich nicht erkennen, in welcher Beziehung diese Veränderungen zum Hauptleiden stehen. Zu diskutieren wäre, dass die Gefässveränderungen Folge eines sekundären Mangelsyndroms bei chronischen Siechtum im Gefolge einer AD sind, was bei dem zuletzt stark marantischen Kinde möglich erscheint. Oder aber es handelt sich um eine Gefässreaktion auf den Grundprozess selbst. Dies letztere würde jedoch im Gegensatz zu allen bisherigen Beobachtungen von AD stehen. Für die Kombination einer SLD mit einem M. Leigh gibt es im übrigen ein Beispiel in der Literatur (Norman 1962 — zit. nach Peiffer 1970), doch wagen wir noch nicht, aus dieser Tatsache für die eigene Beobachtung Schlüsse zu ziehen.

Auf die Klinik ist hier nicht näher einzugehen. Von 17 nunmehr beschriebenen Kranken ist dies der 5. weiblichen Geschlechts. In 2 davon handelt es sich um Erwachsene (Herndon et al. 1970: 23-jähriges Mädchen; Klein 1970: 37-jährige Frau) bzw. 1 Jugendliche (Stevenson 1957: Tod mit 15 Jahren). Unter den infantilen Fällen betraf nur der von Schochet (1966) beschriebene ein Mädchen. Man kann die vorliegende Beobachtung der Mehrzahl der bisher bekannten Fälle zurechnen, die im ersten Lebensjahr begannen. Negative Familienanamnese (mit Ausnahme der von Wohlwill et al. (1959) beschriebenen Familie), normale Schwangerschaft und Geburt und meist auch zunächst unauffällige Entwicklung in den ersten Lebensmonaten waren die Regel. Anfälle traten häufig auf. Eine Vergrößerung des Schädelumfanges war in den frühkindlichen Fällen immer vorhanden und führte zu der auch noch von Stam (1970) benutzten Bezeichnung „Megalencephalic type of congenital Leucodystrophy“. Wir haben in dieser Darstellung die eponymische Bezeichnung vorgezogen, weil sie uns eindeutiger erscheint.

H. J. Colmant

DYSTROFIA ALEXANDRA

I JEJ STOSUNEK DO LEUKODYSTROFII ORTOCHROMATYCZNYCH

Streszczenie

Przedstawiono przypadek rzadko dotychczas występującej leukodystrofii Alexandra. U rocznej dziewczynki będącej pierwszym dzieckiem zdrowych, nie spokrewnionych rodziców, w trzecim miesiącu życia wystąpiły napady padaczkowe, a w późniejszej fazie stopniowy wzrost obwodu czaszki. Obraz kliniczny sugerował rozpoznanie zapalenia mózgu. Badanie anatomiczne mózgu wykazało złożony proces cho-

robowy. W płaszczyznach granicznych opon i komór, w głębokiej warstwie gleju, we wzgórzu oraz w nakrywce śródmózgowia, mostu i rdzenia uwidoczniły się włókna Rosenthala. W obrazie elektronowo-mikroskopowym stwierdzono w perikariach oraz wypustkach astrocytarnych nieregularnie ograniczone, gęste elektronowo, wolne od błon, drobnoziarniste twory.

Osobliwość tego przypadku polega na kombinacji z leukodystrofią sudanofilną, podobną do uprzednio stwierdzonej przez Shervina i Berthronga oraz na wystąpieniu zespołu zmian tkankowych, który ze względu na charakter reakcji naczyniowych daje się porównać z podostrą encefalopatią martwiczą (Leigh) („Früh-Wernicke”).

G. E. Кольмант

ДИСТРОФИЯ АЛЕКСАНДРА И ЕЕ ОТНОШЕНИЕ К ОРТОХРОМАТИЧЕСКИМ ДИСТРОФИЯМ

Резюме

Представлен случай редко до сих пор наблюдающейся дистрофии Александра. У годичной девочки, первого ребенка здоровых, неродственных родителей, на третий месяц жизни выступили эпилептические приступы и в более поздний период — постепенное увеличение периметра черепа. Клиническая картина указывала на энцефалит. Анатомическое исследование мозга обнаружило сложный болезненный процесс. В граничных плоскостях оболочек и желудочков, в глубоком слое глии, в таламусе и крыше среднего мозга, моста и продолговатого мозга обнаруживались волокна Розенталя. В электронномикроскопической картине в перикарионах и в астроцитарных отростках обнаруживались нерегулярные, ограниченные, электронно плотные свободные от оболочек, мелкозернистые образования.

Своеобразность этого случая сводится к комбинации с суданофильной лейкодистрофией, подобной к ранее обнаруживаемой Шервином и Бертронгом а также к наличию совокупности тканевых изменений, который — ввиду на характер сосудистых реакций — дается сравнивать с подострой некротической энцефалопатией.

LITERATUR

1. Alexander, W. S.: Progressive Fibrinoid Degeneration of Fibrillary Astrocytes Associated with Mental Retardation in a Hydrocephalic Infant. *Brain*, 1949, 72, 373—381.
2. Crome, L.: Megalencephaly Associated with Hyaline Pan-Neuropathy. *Brain*, 1953, 76, 215—228.
3. Diezel, P. B., Rottmann, E.: Histochemische Untersuchungen an „Rosenthal'schen Fasern“ in Ependymgranulationen und im Spongioblastom. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.*, 1958, 177, 222—234.
4. Fotakis, N. S.: Zur Histochemie der Rosenthal'schen Fasern. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.*, 1961, 182, 445—454.
5. Friede, R. L.: Alexander's Disease. *Arch. Neurol.*, 1964, 11, 414—422.
6. Głuszczyk, A.: Disseminated Cerebral Gliomatosis with Fibrillary Degeneration of the Glia and with Rosenthal Fibers. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1964, 4, 212—217.

7. Gullotta, F.: La genesi formale delle fibre di Rosenthal. *Acta Neurol. (Napoli)*, 1965, 20, 704—711.
8. Herndon, R. M., Rubinstein, L. J., Freeman, J. M.: Light and electron microscopic observations on Rosenthal Fibers in Alexander's Disease and in Multiple Sclerosis. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1970, 29, 524—551.
9. Iri, H., Matsuyama, H.: Leukodystrophy with diffuse Rosenthal Fiber Formation (Alexander's Disease). *Adv. Neurol. Sci. (Tokyo)*, 1966, 10, 716—729.
10. Jellinger, K., Seitelberger, F.: Subacute necrotizing encephalopathy (Leigh). *Erg. Inn. Med. Kinderheilk.*, 1970, 29, 155—219.
11. Klein, H.: Alexander'sche Krankheit bei einer Erwachsenen. Vortragsreferat in *Zentralbl. ges. Neurol. Psychiatr.*, 1970, 197, 338.
12. Mastro, A. R., Sung, J. H.: Widespread Rosenthal fiber formation in brain stem and spinal cord without other pathological changes. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1972, 31, 189.
13. Norman, R. M.: Lipid diseases of the brain. In: *Modern trends in neurology 3*. D. Williams ed. London, Butterworth 1962, zit. nach 17.
14. Ogasawara, N.: Multiple Sklerose mit Rosenthal'schen Fasern. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1965, 5, 61—68.
15. Opalski, A.: Studien zur allgemeinen Histopathologie der Ventrikelwände. *Zschr. Neurol.*, 1934, 150, 42—74.
16. Osterberg, J.: zit. nach Herndon et al. 1970 (unpublizierter Fall).
17. Peiffer, J.: The pure leucodystrophic formes of orthochromatic leucodystrophies (simple type, pigment type). In: *Handb. Clin. Neurol. Bd. 10: Leucodystrophies and Poliodystrophies*. S. 105—199, ed. P. J. Vinken u. G. W. Bruyn. North Holland publ. comp., Amsterdam 1970.
18. Rewcastle, B.: Vortrag Canadian Association of Neuropathologists 1966, zit. nach Herndon et al. 1970.
19. Richardson, E. P.: General Features and Classification of the Leukodystrophies. *42 Ross. Conf. on Ped. Res.*, 1962, 42, 50—59.
20. Schlote, W.: Rosenthal'sche „Fasern“ und Spongioblasten im Zentralnervensystem I. Vorkommen in ventrikelfernen Reparationsgliosen; Darstellbarkeit der „Fasern“ im Zellbild. *Beitr. path. Anat. allg. Path.*, 1966a, 133, 225—248.
21. Schlote, W.: Rosenthal'sche „Faser“ und Spongioblasten im Zentralnervensystem II. Elektronenmikroskopische Untersuchungen. Bedeutung der Rosenthal'schen „Fasern“. *Beitr. path. Anat. allg. Path.*, 1966b, 133, 461—480.
22. Schochet, S. S., Lampert, P. W., Earle, K. M.: Alexander's Disease. A Case Report with Electron Microscopic Observations. *Neurology (Minn.)*, 1968, 18, 543—549.
23. Seil, F. J., Schochet, S. S., Earle, K. M.: Alexander's Disease in an Adult. *Arch. Neurol.*, 1968, 19, 494—502.
24. Stam, F. C.: Megalencephalic type of congenital leucodystrophy. In: *Handb. Clin. Neurol. Bd. 10: Leucodystrophies and poliodystrophies*. S. 94—102, ed. P. J. Vinken u. G. W. Bruyn. North Holland publ. comp. Amsterdam 1970.
25. Shervin, M., Berthrong, M.: Alexander's Disease with Sudanophilic Leucodystrophy. *Arch. Path.*, 1970, 89, 321—328.
26. Stevenson, L. D.: Diskus. Bem. zum Vortrag von Wohlwill. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1957, 16, 130.

- 27. Stevenson, L. D., Vogel, F. S.: A Case of Macrocephaly Associated with Feeble-Mindedness and Encephalopathy with Peculiar Deposits throughout the Brain and Spinal Cord. *Ciencia*, 1952, 12, 71—74.
- 28. Vogel, F. S., Hallervorden, J.: Leukodystrophy with Diffuse Rosenthal Fiber Formation. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1962, 2, 126—143.
- 29. Wohlwill, F. J., Bernstein, J., Yakovlev, P. I.: Dysmyelinogenic Leukodystrophy. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1959, 18, 359—383.

Anschrift des Verfasser: Prof. Dr. med. Hans Joachim Colmant. Abteilung für Neuropathologie und experimentelle Hirnforschung, Psychiatrische Klinik der Universität Hamburg, 2 Hamburg 20, Martinistr. 52, DDR.

Gesellschaft für Neuropathologie der DDR

VORLÄUFIGE EINLADUNG

Die Gesellschaft für Neuropathologie der DDR veranstaltet am
21. und 22. September 1973

ein SYMPOSION mit internationaler Beteiligung über

„EXPERIMENTELLE GESCHWÜLSTE DES NERVENSYSTEMS“

Tagungsort: Pathologisches Institut der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg in Halle

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. W. Jänisch

Organisatorische Leitung: Dr. H. Gerlach

Kongresssprachen: Russisch, Englisch, Deutsch (keine Simultanübersetzungen)

Anmeldung erbeten an:

Prof. Dr. sc. med. W. Jänisch

Direktor des Pathologischen Institutes der
Martin-Luther-Universität

DDR 402 Halle/S.

Leninallee 14, PSF 545

Wir laden Sie zur Teilnahme herzlich ein.

Der Vorstand der Gesellschaft für
Neuropathologie der DDR

Prof. Dr. Güthert 1. Vorsitzender

JERZY DYMECKI, DANUTA MARKIEWICZ, ZOFIA ADAMCZEWSKA

CHOROBA PELIZAEUSA-MERZBACHERA

Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie

Kierownik: doc. dr J. Dymecki

Klinika Neurologiczna AM, w Poznaniu

Kierownik: prof. dr M. Wender

Mimo że choroba Pelizaeusa-Merzbachera (P-M) została opisana przeszło pół wieku temu, nadal jest przedmiotem zainteresowania. Powodem tego jest fakt, że dotychczas nie udało się wyjaśnić etiopatogenezy tego zespołu chorobowego, ani określić jego sytuacji nozologicznej; brak nawet zgodności poglądów w sprawie kryteriów diagnostycznych tego schorzenia.

Dotychczas opublikowano niewiele ponad 20 przypadków choroby P-M z pełną dokumentacją kliniczną i morfologiczną, a tylko w niektórych z nich zostały przeprowadzone również badania neurochemiczne mózgu (Norman, Tingey 1963, Diezel, Huth 1963, Seitelberger 1963, Diezel i wsp. 1965, Norman i wsp. 1967, Watanabe i wsp. 1969). Skłania nas to do przedstawienia przypadku klasycznej postaci choroby Pelizaeusa-Merzbachera, tym bardziej że jest to pierwsze doniesienie dotyczące tego schorzenia w polskim piśmiennictwie.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 14, został przyjęty do Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie z powodu przewlekłe rozwijającego się schorzenia układu nerwowego (Nr hist. choroby 77450). Dziedzicznego obciążenia w wywiadzie nie było. Rodzice dziecka nie byli spokrewnieni. Ojciec zmarł w wieku 40 lat z powodu choroby serca, matka była zdrowa. Młodszy brat pacjenta miał 12 lat; w chwili przyjęcia chorego do Instytutu nie zdradzał żadnych zaburzeń.

Chłopiec urodził się w zamartwicy sonej z pierwszej, prawidłowo przebiegającej ciąży. Początkowo rozwijał się prawidłowo. W wieku 2 lat spadł z parapetu okna i bezpośrednio potem miał 3 napady uogólnionych

drgawek z utratą przytomności. W parę tygodni później pojawiły się ruchy gałek ocznych, określane przez matkę jako „drgania”. Równocześnie wystąpiły zaburzenia chodu i równowagi. Stopniowo ruchy rąk stały się niepewne i niezgrabne, a mowa niewyraźna. Ponadto zaobserwowano zubożenie zasobu słów. Mimo to chłopiec poszedł do szkoły w 7 roku życia, ale uczył się źle. Naukę przerwał po skończeniu 4 klas. Trudności w chodzeniu w 11 roku życia pacjenta narosły do stopnia, uniemożliwiającego mu samodzielne poruszanie.

Badaniem neurologicznym z odchyień od normy stwierdzono nierytmiczne drżenie głowy i gałek ocznych, mowę dysartryczną, drżenie zamiarowe i ataksję w kończynach górnych, przykurcz zgięciowy w stawach kolanowych i biodrowych ze znacznym ograniczeniem ruchów czynnych we wszystkich stawach kończyn dolnych, duże upośledzenie siły mięśniowej zginaczy i prostowników ud oraz prostowników podudzi, żywszy od-ruch kolanowy i stopotrząs po stronie prawej, obustronne objawy piramidowe, wybitną chwiejność przy próbie Romberga.

Z badań dodatkowych na uwagę zasługują: wynik badania Ekg ze zmianami świadczącymi o uszkodzeniu mięśnia sercowego; zapis EEG o zmianach wybitnie patologicznych, rozlanych, występujących w obu półkulach mózgu, oraz wynik badania psychologicznego, które wykazało znaczne obniżenie poziomu umysłowego pacjenta.

Podczas 6-tygodniowego pobytu w klinice nie zaszły istotne zmiany w stanie neurologicznym pacjenta. Na 2 dni przed śmiercią wystąpił ostry epizod niewydolności krążenia, a następnie drugi, podczas którego chory zmarł. Rozpoznanie kliniczne: postępujący zespół mózdkowo-piramidowy.

Sekcja ogólna (Nr 1820, dr med. J. Winowski) z istotnych odchyień od normy wykazała: olbrzymi przerost i poszerzenie lewej komory serca, przewlekłe, śródmiąższowe zapalenie mięśnia sercowego i obustronne, płacikowe zapalenie płuc.

Badanie makroskopowe mózgu i rdzenia (Nr 319/64) wykazało na przekrojach czołowych rozlaną demielinizację istoty białej półkul mózgu i mózdzku o wyraźnie marmurkowatym wyglądzie. Ponadto stwierdzono zanik piramid na poziomie opuszki i blade zabarwienie istoty czarnej. Rdzeń kręgowy wykazywał znaczne ścieńczenie w odcinku szyjnym. Powrózki boczne na przekrojach wydawały się bardzo wąskie.

Do badania mikroskopowego pobrano 4 skrawki przez półkule mózgu oraz wycinki z pnia mózgowego i mózdzku. Preparaty barwiono H-E, fioletem krezyłu, met. Weila, Kanzler-Arendta i Bielschowskiego oraz sudanem IV.

W preparatach barwionych na mielinę stwierdzono rozlaną demielinizację w istocie białej półkul mózgu, w pniu i mózdzku (ryc. 1 i 2). W cen-

trum semiovale i osiach zawojów widoczne były nieregularnego kształtu wysepki dobrze zachowanej mieliny, wykazujące wyraźny związek z naczyniami (ryc. 2). Warstwa włókien podkorowych miejscami była zachowana. Włókna promieniste kory wykazywały rozlane uszkodzenie. We włóknach spoidłowych i w układach długich dróg obserwowano rozlane spłowienie mieliny, ogniskowo bardziej nasilone, aż do całkowitej demielinizacji.

W pniu mózgu rozlane spłowienie było widoczne w obrębie dróg piramidowych, głównie na poziomie rdzenia przedłużonego. Plamisty typ demielinizacji obserwowano w obrębie krótkich dróg mostu, przy czym demielinizacja obejmowała prawie wyłącznie środkowe części poprzecznie i podłużnie przebiegających pęczków (ryc. 3).

W powiększeniach mikroskopowych stwierdzono znacznie rozleglejsze i bardziej nasilone uszkodzenie osłonek mielinowych, niż można było sądzić na podstawie badania lupowego. W polach z pozornie prawidłowo zachowaną mielina były obecne włókna barwiące się słabo lub nierównomiernie. Obserwowano również poszerzenie, rozdęcie i niekiedy fragmentację osłonek.

W obszarach istoty białej, które w badaniu lupowym wydawały się całkowicie zdemielinizowane, mikroskopowo stwierdzono obecność nielicznych osłonek mielinowych barwiących się blade i nierównomiernie.

Materiał sudanofilny znajdowano tylko w pojedynczych makrofagach zgrupowanych przynajmniej, przy czym ich ilość była nieproporcjonalnie mała w stosunku do nasilenia demielinizacji. Sudanofilne komórki żerne, występujące śródkankowo były spotykane tylko wyjątkowo.

Zmianom demielinizacyjnym towarzyszył dość intensywny rozplem gleju włóknistego (ryc. 4). Natomiast w obrazie komórkowym stwierdzono duże przerzedzenie lub całkowity zanik oligodendrogleju, proporcjonalny do stopnia uszkodzenia osłonek mielinowych (ryc. 5). W wysepkach względnie dobrze utrzymanej mieliny obserwowano pomnożenie komórek mikroglejowych z obecnością form pałeczkowatych (ryc. 6).

Barwienie met. Bielschowskiego wykazało dość duże przerzedzenie włókien nerwowych, zwłaszcza w polach największej demielinizacji, nierównomierną ich barwliwość, nieregularny przebieg, poszerzenie i fragmentację wypustek (ryc. 7). Aksony komórek Purkinjego były często wrzecionowato lub balonowato rozdęte, tworząc tzw. torpedy lub sferoidy (ryc. 8 i 9).

W korze mózgowej stwierdzono rozsiane przerzedzenie komórek nerwowych. W warstwie III i V kory ciemieniowej i czołowej występowały ponadto ogniskowo plackowate ubytki. Znaczny zanik neuronów stwierdzono w jądrach nerwów VII i XII. W jądrach oliwki, poza przerzedzeniem neuronów, stwierdzono brak całych fragmentów konwolucji. Neu-

rony istoty czarnej zawierały bardzo małą ilość melaniny. W mózdku stwierdzono przerzedzenie i ogniskowe ubytki w warstwie komórek Purkiniego z towarzyszącym niewielkim rozplemem gleju Bergmanna.

BADANIE BIOCHEMICZNE MÓZGU

Obraz lipidów istoty białej i szarej mózgu badano po rozdziale chromatograficznym przy pomocy techniki chromatografii kolumnowej i cienkowarstwowej. Lipidy ekstrahowano mieszaniną chloroform-metanol (2 : 1) wg metody Folch-Pi i wsp. (1957). W ekstraktach tych określano zawartość cholesterolu, fosfolipidów i glikolipidów.

Do oznaczenia cholesterolu stosowano metodę chromatograficzną wg Svennerholma (1964), stosując układ rozpuszczalników eter naftowy (40—60°): eter etylowy: kwas octowy lodowaty (90 : 10 : 1) i określano ilościowo metodą Sperry i Webbe (1950).

Fosfolipidy i glikolipidy rozdzielano metodą Svennerholma (1964) z mieszaniny chloroform:metanol:woda (35 : 25 : 4) i oznaczano kolejno wg Bartletta (1959) i Radina (1955). Gangliozydy rozdzielano metodą Jatzkewitza (1965) i oznaczano wg Suzuki (1964).

Po zakończeniu rozdziału chromatograficznego, poszczególne lipidy uwidaczniano wybarwiając je parami jodu oraz kwasem nadchloromolibdenowym. Rozdzielone związki identyfikowano na podstawie chromatogramu substancji wzorcowych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 1.

W istocie białej mózgu stwierdzono obniżenie zawartości fosfatydyloetanalaminy. Fosfolipid ten w istocie szarej nie wykazywał odchyień od normy. Szczególnie uderzający był znaczny spadek zawartości fosfatydyloseryny + fosfoinozytolu i to zarówno w istocie białej, jak i szarej mózgu. Z innych lipidów sfingomieliny i cholesterol wykazywały obniżenie zawartości tak w istocie białej, jak i szarej mózgu. Zwracał uwagę duży wzrost zawartości cerebrozydów i sulfatydów.

Obraz poszczególnych gangliozydów istoty białej i szarej nie wykazywał istotnych odchyień od normy (tabela 2). Wzrost gangliozydu G_{M2} do 40% nie świadczy o spichrzaniu tego związku w mózgu, gdyż podobne zmiany można też zaobserwować i w innych jednostkach chorobowych.

OMÓWIENIE

W podręcznikowym ujęciu rozpoznanie choroby Pelizaeusa-Merzbachera wydaje się łatwe. Obciążenie dziedziczno-rodzinne, przewlekłe postępujący przebieg schorzenia z objawami ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i regresją psychointelektualną oraz wyniki badania morfologicznego, w którym na pierwszy plan wysuwa się nieciągły

Tabela 1. Zawartość lipidów mózgu w przypadku choroby Pelizaeusa-Merzbachera (w g/100 g suchej tkanki)

Table 1. Brain lipids composition in a case of Pelizaeus-Merzbacher disease (in g/100 g of tissue dry weight)

Lipidy Lipids	Istota biała White matter			Istota szara Grey matter		
	przypadek kontrolny control case	Pelizaeus- -Merzbacher		przypadek kontrolny control case	Pelizaeus- -Merzbacher	
		płat potyliczny occipital lobe	płat czołowy frontal lobe		płat potyliczny occipital lobe	płat czołowy frontal lobe
		13 lat 13 years	14 lat 14 years		14 lat 14 years	13 lat 13 years
Fosfatydylocholina Phosphatidylcholine	3,30	3,05	2,75	2,93	2,07	2,07
Fosfatydyloetanolamina Phosphatidyletanolamine	3,30	2,24	2,14	1,40	1,20	0,90
Fosfatydyloseryna + + fosfoinozytol Phosphatidylserine + + phosphoinositol	8,00	1,65	0,94	4,75	1,00	1,09
Sfingomielin Sphingomyelins	6,31	2,79	2,37	3,74	2,12	2,22
Cerebrozydy Cerebrosides	8,05	18,30	17,84	4,37	6,76	6,76
Sulfatydy Sulphatides	3,45	7,36	5,78	1,70	3,58	3,91
Cholesterol Cholesterol	11,60	8,88	7,50	5,50	4,90	4,69

tw. „tygrysi” typ demielinizacji stanowią podstawowe elementy diagnostyczne.

Opracowania kazuistyczne przypadków choroby P-M ujawniają występowanie genetycznych, klinicznych i morfologicznych różnic zarówno pomiędzy poszczególnymi przypadkami, jak i w stosunku do pierwszej klasycznej obserwacji, podanej przez Pelizaeusa i Merzbachera. Początkowo przyjmowano dla choroby P-M typ dziedziczenia recesywny, związany z płcią. Później opublikowano jednak przypadki sporadyczne, bez dziedziczno-rodzinnego obciążenia i przypadki z recesywnym, nie związanym

Tabela 2. Procentowa zawartość frakcji gangliozydów mózgu w przypadku choroby Pelizaeus-Merzbachera

Table 2. Percent composition of ganglioside fraction's of the brain from a Pelizaeus-Merzbacher case

Gangliozydy Gangliosides	Istota biała White matter			Istota szara Grey matter		
	przypadek kontrolny control case	Pelizaeus- -Merzbacher		przypadek kontrolny control case	Pelizaeus- -Merzbacher	
		plat potyliczny occipital lobe	plat czołowy frontal lobe		plat potyliczny occipital lobe	plat czołowy frontal lobe
		13 lat 13 years	14 lat 14 years		13 lat 13 years	14 lat 14 years
G ₀	0,0	2,8	0,0	5,1	0,0	1,9
G ₁ (GT ₁)	5,5	0,8	3,4	5,1	1,1	0,3
G ₂ (GD ₁ b)	9,3	5,6	5,7	7,7	2,2	5,4
G ₃ (GD ₁ a)	10,5	9,0	1,5	9,0	0,0	4,6
G ₄ (GM ₁)	46,9	26,0	31,0	47,4	31,8	31,7
G ₅ (GM ₂)	16,7	51,6	51,7	15,4	53,9	52,1
G ₆ (GM ₃)	11,1	4,2	6,7	10,3	11,0	4,8

z picią, lub dominującym, autosomalnym typem dziedziczenia. Zespół objawów klinicznych i przebieg schorzenia nie mają również cech stałych. Zgodnie z obserwacjami Pelizaeusa i Merzbachera, choroba rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie i postępuje powoli, w ciągu kilkunastu lat. Znane są jednak przypadki, w których choroba rozpoczęła się we wczesnym niemowlęctwie, a czas jej trwania był krótki, zaledwie kilkunastomiesięczny, wyjątkowo kilkuletni (Seitelberger 1954, Norman, Tingey 1963, Zeman i wsp. 1964, Diezel i wsp. 1965).

Morfologiczny obraz uszkodzenia mózgu z charakterystyczną tzw. „tygrysią” demielinizacją nie jest również cechą patognomoniczną tego schorzenia, obserwowano bowiem przypadki choroby P-M, w których demielinizacja była zupełna lub prawie zupełna (Seitelberger 1954, Norman, Tingey 1963, Zeman i wsp. 1964, Diezel i wsp. 1965). Nieciągłą demielinizację istoty białej stwierdzono w przypadkach, w których znany był szkodliwy wpływ czynników egzogennych, np. w doniesieniu Schenka nadużycie alkoholu i zatrucie tlenkiem węgla (cyt. wg Seitelbergera 1963). Podobne zmiany obserwowano także w zespole Cockayna (Tymp-



Ryc. 1 i 2. Plamista demielinizacja w istocie białej mózgu. Met. Weila. Pow. lupowe.

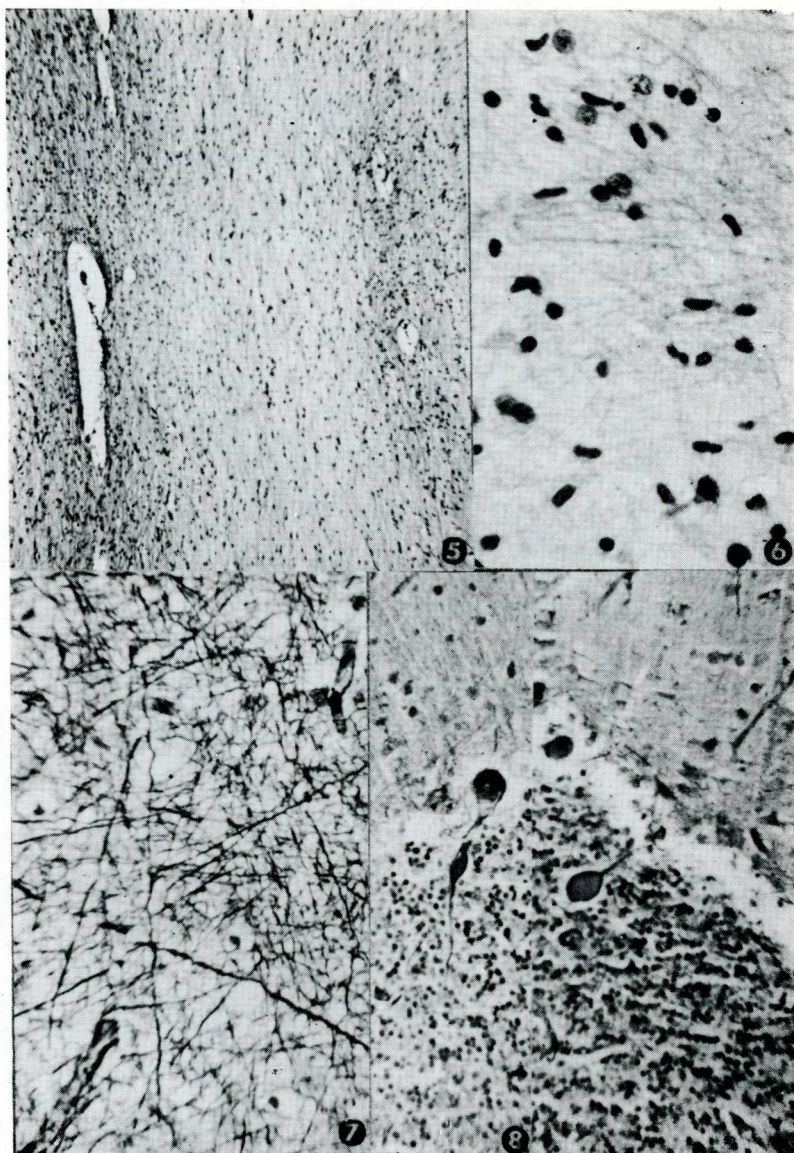
Fig. 1 and 2. Patchy loss of myelin in cerebral white matter. Weil staining. Magn. glass.

Ryc. 3. Uszkodzenie osłonek mielinowych, największe w środkowych częściach pęczków własnych mostu. Met. Weila. Pow. 60 X.

Fig. 3. Damage of myelin sheaths, the most severe in central parts of fasciculi proprii pontis. Weil staining. X 60.

Ryc. 4. Intensywna gliozna włóknista w obszarze uszkodzonych osłonek mielinowych. Met. Kanzler-Arendta. Pow. lupowe.

Fig. 4. Intensive fibrous gliosis in the area of damaged myelin sheaths. Meth. Kanzler-Arendt. Magn. glass.



Ryc. 5. Przerzedzenie lub całkowity zanik oligodendrogleju w polach demielinizacji. H-E. Pow. 60 \times .

Fig. 5. Depletion or loss of oligodendroglia in areas of demyelination. H-E. \times 60.

Ryc. 6. Wokół naczyń, w polach z częściowo zachowaną mieliną rozplem mikrogleju z obecnością form pałeczkowatych. H-E. Pow. 400 \times .

Fig. 6. Microglial proliferation with the presence of rod-like forms around vessels in areas of partly preserved myelin. H-E. \times 400.

Ryc. 7. Uszkodzenie włókien nerwowych (przerzedzenie, nierównomierne zabarwienie i fragmentacja) w polach demielinizacji. Met. Bielschowskiego. Pow. 400 \times .

Fig. 7. Lesion of axons (depletion, irregular staining and fragmentation) in demyelinated areas. Bielschowsky meth. \times 400.

Ryc. 8 i 9. Torpedy i sferoidy włókien osiowych komórek Purkinjego. Met. Bielschowskiego. Pow. 200 \times .

Fig. 8 and 9. Torpedos and spheroids of axonal fibres of Purkinje cells. Bielschowsky meth. \times 200.

ner 1968, Rowlatt 1969). Odrębności poszczególnych przypadków w chorobie P-M stały się podstawą do wyodrębnienia 3 grup uwzględniających czynniki genetyczny, kliniczny i morfologiczny. Do grupy pierwszej zostały zaliczone przypadki tzw. klasycznej postaci choroby P-M z recesywnym, związanym z picią typem dziedziczenia, wieloletnim przebiegiem klinicznym i nieciągłym typem demielinizacji. Do drugiej grupy włączono przypadki tzw. postaci wrodzonej (Seitelbergera) z recesywnym typem dziedziczenia, wczesną i całkowitą lub niemal całkowitą demielinizacją. Do grupy trzeciej zaszeregowano przypadki wieku dojrzałego (Löwenberga-Hilla) z dominującym autosomalnym typem dziedziczenia, późnym wiekiem ujawniania choroby i nieciągłą demielinizacją.

W przedstawionym przypadku poza brakiem rodzinno-dziedzicznego obciążenia w wywiadzie, zarówno zespół objawów klinicznych i przebieg schorzenia, jak i obraz morfologiczny mózgu pozwalają na rozpoznanie klasycznej postaci choroby P-M. W naszym przypadku nietypowe dla choroby P-M było znaczne uszkodzenie włókien nerwowych, oraz ubytki neuronów w korze mózgowej, w warstwie komórek Purkiniego i niektórych jądrach pnia. Zmiany te można odnieść do czynników nie związanych z podstawowym procesem chorobowym. Rozsiany charakter ubytków komórkowych w korze mózgowej z predylekcją do warstw III i V oraz w warstwie komórek Purkiniego sugerują uszkodzenie pochodzenia ischemicznego. Przemawiają za tym również wyniki sekcji ogólnej i obserwacje kliniczne. Sekcyjnie bowiem stwierdzono przewlekłe zmiany zapalne w mięśniu sercowym z wybitnym przerostem i poszerzeniem lewej komory. Zgon nastąpił wśród objawów ostrej niewydolności serca i był poprzedzony podobnym epizodem zaburzeń krążenia.

W naszym przypadku na osobne omówienie zasługują wyniki badań neurochemicznych. Wykazały one nieprawidłowości w ilościowym składzie lipidów, mianowicie obniżenie poziomu cholesterolu i sfingomieliny oraz niektórych fosfolipidów, przy równoczesnym wzroście zawartości cerebrozydów i sulfatydów. Spadek ogólnej ilości lipidów wchodzących w skład osłonki mielinowej a zwłaszcza cholesterolu stwierdzono we wszystkich badaniach neurochemicznych w chorobie P-M. W przypadku estrów cholesterolu uzyskiwane wyniki są różne. W większości przypadków nie wykryto ich wcale lub występowały one w skąpej ilości, wyjątkowo tylko obserwowano ich znaczny wzrost (Diezel, Huth 1963). Edgar (cyt. wg Posera 1968) oraz Norman i Tingey (1963) obserwowali wzrost poziomu heksozaminy. Późniejsze badania Edgara (cyt. wg Bischoffa 1965) nie potwierdziły tych spostrzeżeń w innych przypadkach choroby Pelizaeusa-Merzbachera. Seitelberger (1963) wykazał odchylenia we frakcji glicerofosfatydowej.

Poglądy na etiopatogenezę omawianego procesu chorobowego nie są ujednoczone. Większość badaczy uważa, że u podłoża tego schorzenia leży zaburzenie mielinogenezy, przy czym jedni sugerują tworzenie się nieprawidłowych osłonek mielinowych z powodu wadliwej struktury związków chemicznych na poziomie submolekularnym (Seitelberger 1963, Torii i wsp. 1971) inni zaś sądzą, że przyczyną stwierdzanych zmian jest zaburzenie mechanizmów zabezpieczających trwałość nowouformowanej prawidłowej mieliny (Sidman 1965).

Trudno na podstawie jednego przypadku oceniać znaczenie stwierdzonych zmian w zakresie lipidów mózgu, wydaje się jednak, że stwierdzony wyraźny wzrost zawartości cerebrozydów i sulfatydów sugeruje przyjęcie poglądu, w którym za istotę zmian w chorobie P-M uważa się nieprawidłowy przebieg mielinogenezy.

Nowe perspektywy badań w tym zakresie otwierają się dzięki uzyskaniu zwierzęcego modelu doświadczalnego. Sidman (1965) oraz Torii i wsp. (1971) uważają, że tzw. „jumpy mice” w aspekcie genetyczno-klinicznym i morfologicznym reprezentują postać choroby zwyrodnieniowej, odpowiadającej u ludzi leukodystrofii sudanofilnej, do której zalicza się również chorobę P-M.

Е. Дымецки, Д. Маркевич, З. Адамчевска

БОЛЕЗНЬ ПЕЛИЦЕЙСА-МЕРЦБАХЕРА

Резюме

Наблюдение касается 14-летнего мальчика без генетической отягощенности в анамнезе, который умер после 12 лет медленно наступающего болезненного процесса центральной нервной системы. Болезнь началась обобщенными судорожными приступами, нарушениями походки и нистагмом. В финальном периоде был обнаружен мозжечково-пирамидный комплекс с элементами повреждения экстрапирамидной системы и глубокой деменцией.

Нейропатологическое исследование обнаружило диффузное повреждение миелиновых оболочек с сохранившимися островками правильно окрашивающегося миелина. Продукты распада миелиновых оболочек были суданофильного характера. Демиелинизации сопутствовал обильный фиброзный глиоз

Проведенные нейрохимические исследования показали снижение уровня холестерина и сфингомиелина а также некоторых фосфолипидов при одновременном увеличении содержания цереброзидов и сульфатидов.

В обсуждениях этиопатогенеза болезненного процесса авторы склонны придерживаться взгляда, что суть изменений составляет неправильное формирование оболочек в процессе миелиногенеза.

J. Dymecki, D. Markiewicz, Z. Adamczewska

PELIZAEUS — MERZBACHER DISEASE

Summary

The observation concerns a 14-year-old boy with a negative genetic history, who died after 12 years of a slowly progressing disease of the central nervous system. The disease started with general epileptic seizures, disturbances of walking and nystagmus. In the final period the clinical observations revealed cerebello-pyramidal syndrome with symptoms of extrapyramidal involvement and deep dementia. Neuropathological examination showed diffuse damage of myelin sheaths with some preserved islets of properly stained myelin fibres. The myelin breakdown products were of sudanophilic character. Demyelination was accompanied by abundant fibrous gliosis. Neurochemical studies revealed a drop in level of cholesterol, sphingomyelin and some of phospholipids with a concomitant increase of cerebro-sides and sulphatides content. Considering the etiopathogenesis of the pathologic process the authors are inclined to assume abnormal formation of myelin sheaths during myelinogenesis.

PIŚMIENNICTWO

1. Bartlett G.: Phosphorus assay in column chromatography. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 466—468.
2. Bishoff A.: Zum Formenbereich der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. *Proceedings of the Fifth International Congress of Neuropathology, Zurich, September 1965; International Congress Series No. 100, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, New York, London, Milan, Tokyo, Buenos Aires 108—115.*
3. Diezel P. B., Huth K.: Pelizaeus-Merzbachersche Erkrankung mit familiärem Befall. *Dtsch. Z. für Nervenheilk.*, 1963, 184, 264—287.
4. Diezel P. B., Fritsch H., Jakob H.: Leukodystrophie mit ortochromatischen Abbaustoffen. Ein Beitrag zur Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1965, 338, 371—394.
5. Folch-Pi J., Lees M., Sloane-Stanley G.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, 226, 497—511.
6. Jatzkewitz H., Pilz H., Sandhoff K.: **Quantitative Bestimmungen von Gangliosiden und ihren Neuraminsäurefreien Derivaten bei Infantilen, Juvenilen und Adulten Formen der Amaurotischen Idiotie und einer Spätinfantilen biochemisch Sonderform** *J. Neurochem.*, 1965, 12, 136—141.
7. Norman R. M., Tingey A. H.: Sudanophil Leucodystrophy and Pelizaeus-Merzbacher Disease, *W Brain Lipids and Lipoproteid and the Leucodystrophies*, Elsevier Publ. Company Amsterdam-London-New York 1963 (Symposium w Rzymie 1961 r.).
8. Norman R. M., Tingey A. H., Valentine J. C., Hislop H. J.: Sudanophil Leukodystrophy: a Study of Intersio Variation in the Form Taken by the Demyelinating Process. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 75—82.
9. Poser Ch. M.: *Diseases of the Myelin Sheath, W: Pathology of the Nervous System*, Ed. J. Minkler, McGraw-Hill Book Company, v. I, New York 1968, str. 779.

10. Radin N., Lavin F., Brown J.: Determination of cerebrosides. *J. Biol. Chem.*, 1955, 217, 789—796.
11. Rowlatt U.: Cocayne's syndrome. Report of Case with Necropsy Findings. *Acta Neuropath.* (Berlin) 1969, 14/1, 52—61.
12. Seitelberger F.: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Klinisch-anatomische Untersuchung zum Problem ihrer Stellung unter den diffusen Sklerosen. *Wien. Z. für Nervenheilk. und deren Grenzgeb.*, 1954, 9/3, 228—289.
13. Seitelberger F.: Contribution to Pelizaeus-Merzbacher's Diseases. W: Brain Lipids and Lipoproteins and the Leucodystrophies Proceedings of the Neurochemistry, Symposium VII International Congress of Neurology, Rome 1961. Elsevier Publishing Company, Amsterdam (London) New York 1963, str. 187—198.
14. Sidman R. L.: Pathogenesis of an inherited sudanophilic leucodystrophy in mice. W: Proceedings of the Fifth International Congress of Neuropathology, Zurich, September 1965, Ed. de Vet A. C., Kennedy W. F. B., Fox I. S., Vinken P. J., International Congress Series No. 100, Excerpta Medica Foundation, str. 177—178.
15. Sperry W., Webb M.: A revision of the Shoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 97—106.
16. Suzuki K.: A simple and accurate micromethod for quantitative determination of ganglioside pattern. *Life Sci.* 1964, 3, 1227—1233.
17. Svennerholm L.: The distribution of lipids in the human nervous system. *J. Neurochem.*, 1964, 11, 839—853.
18. Torii J., Adachi M., Volk B. W.: Histochemical and ultrastructural studies of inherited leukodystrophy in mice. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1971, 30/2, 278—289.
19. Tympner K. D., Eichin F., Fendel H.: Cockaynes syndrom. *Z. für Kinderheilk.*, 1968, 104, 298—307.
20. Watanabe I., McCaman R., Dyken P., Zeman W.: Absence of cerebral myelin sheaths in case of presumed Pelizaeus-Merzbacher disease. Electron microscopic and biochemical study. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1969, 28/2, 243—256.
21. Zeman W., Demyer W., Falls H. S.: Pelizaeus-Merzbacher. A study in nosology. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1964, XXIII, 2, 334—354.

Adres autorów: Instytut Psychoneurologiczny, Zakład Neuropatologii, 02-957, Warszawa, ul. Sobieskiego 1/9.

TADEUSZ MAJDECKI, STEFAN OPAŁKA

OBRAZ MIKROSKOPOWO-ELEKTRONOWY GANGLIOZYDOZY G_{M1}

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski

Obraz zmian ultrastrukturalnych w mózgu w poszczególnych przypadkach gangliozydozy G_{M1} wykazuje niekiedy dość znaczne różnicowanie przy — identycznych na ogół — zmianach neurochemicznych.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pewnych odmienności obrazu mikroskopowo-elektronowego w 3 przypadkach gangliozydozy G_{M1} , badanych w naszej pracowni w okresie ostatnich lat.

MATERIAŁ I METODY

Wszystkie przypadki dotyczyły dzieci płci męskiej. Dwaj chłopcy zmarli w wieku około 1 roku, trzeci miał 5 lat w chwili zgonu. Czas trwania choroby wynosił w pierwszym przypadku 16 miesięcy, w drugim 14 miesięcy, w trzecim przypadku 4 lata. Rozpoznanie w przypadku pierwszym zostało postawione na podstawie badania autopsyjnego i neurochemicznego, w drugim przypadku — w oparciu o wynik badania biopsyjnego mózgu, autopsyjnego i neurochemicznego, w trzecim przypadku — na podstawie badania biopsyjnego i neurochemicznego.

Badanie mikroskopowo-elektronowe przeprowadzono w dwóch przypadkach na świeżej tkance pobranej bezpośrednio do badań ultrastrukturalnych, w jednym przypadku — na tkance utrwalonej w formalinie. Materiał do badań mikroskopowo-elektronowych pobierano z kory płata czołowego, krojono na bloczki o wymiarach 1—2 mm³, które utrwalano przez 1,5 godziny w 1% czterotlenku osmu w buforze octanowo-weronalowym o pH 7,4. Tkankę utrwaloną uprzednio w formalinie najpierw płukano trzykrotnie w takim samym roztworze buforowym o pH 7,4 a następnie utrwalano w czterotlenku osmu tak jak materiał świeży. Po odwodnieniu w roztworach etanolu o wzrastających stężeniach, fragmenty tkanki zatapiano w Eponie 812, a następnie skrawano w ultramikrotomie f-my Reichert. Ultracienkie skrawki montowano na siatki i bar-

wiono octanem uranylu i cytrynianem ołowiu. Materiał oglądano w mikroskopie elektronowym JEM-7A.

Badania neurochemiczne przeprowadzono w jednym przypadku na świeżej tkance, w dwu pozostałych na materiale utrwalonym, przy czym czas przechowywania mózgow w formalinie nie przekraczał 5 miesięcy. Badania te dotyczące gangliozydów i ich rozdziału przeprowadzono w/g metody opisanej przez Jatzkewitza i wsp. (1955) z zastosowaniem chromatografii cienkowsarstwowej.

WYNIKI

Zestawienie wyników badania neurochemicznego w 3 badanych przypadkach przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Rozmieszczenie NANA w %% w poszczególnych frakcjach gangliozydów kory mózgu

Table 1. Distribution of NANA in separate ganglioside fraction of cerebral cortex. %

Wiek — Age	Przypadek 1	Przypadek 2*	Przypadek 3	Norma**
	Case 1	Case 2*	Case 3	Norm**
	16 miesięcy 16 monts	13 miesięcy 13 monts	5 lat 5 years	
G ₀	1,4	1,5	1,1	3,6
G ₁ (GT ₁)	1,9	2,9	1,3	15,9
G ₂ (GD ₁ b)	6,3	7,2	2,4	16,7
G ₃ (GD ₁ a)	12,1	15,6	11,2	42,5
G ₄ (GM ₁)	75,8	71,5	75,9	18,5
G ₅ (GM ₂)	1,4	1,3	8,1	2,3
G ₆ (GM ₃)	1,1	—	—	1
Całkowita ilość NANA (%% suchej masy)	1,03	1,16	1,56	0,46—0,67
Total amount of NANA (%% dry weight)				

* Opublikowany przez Mossakowskiego i wsp. (1971)

Published by Mossakowski et al. (1971)

** Normy podano według Suzuki et al. (1968)

** Norms after Suzuki et al. (1968).

We wszystkich 3 przypadkach stwierdzono wzrost całkowitej ilości gangliozydów, przy czym największe wartości obserwowano w trzecim przypadku. Rozdział chromatograficzny sialogangliozydów wykazał znaczny wzrost frakcji monosialogangliozydu (G_{M1}) przy jednoczesnym ubytku pozostałych frakcji gangliozydów w stosunku do normy podanej przez

Suzuki i wsp. (1967). Frakcję $G_6(G_{M3})$ oznaczono tylko w jednym przypadku (przypadek 1), w pozostałych dwóch wartości tej frakcji leżały poza granicą czułości metody. W 3 przypadku stwierdzono wyższy poziom frakcji $G_5(G_{M2})$, podwyższony również w stosunku do normy (ryc. 1).

Charakterystyczne cechy obrazu ultrastrukturalnego trzech badanych przypadków przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Cechy ultrastrukturalne opisanych przypadków gangliozydozy G_{M1}

Table 2. Ultrastructural characteristics of gangliosidose G_{M1} cases

Elementy OUN CNS elements	Przypadek 1 Case 1	Przypadek 2 Case 2	Przypadek 3 Case 3
Komórki nerwowe Nerve cells	MCB, ciała podobne do „zebra body” MCB, bodies resembling „zebra body”.	MCB, ciała podobne do „zebra body”. MCB, bodies resembling „zebra body”.	Rzadko MCB i ciała podobne do „zebra body”. Dominanta policentrycznych struktur błoniastych Rarely MCB and bodies resembling „zebra body”. Predominance of polycentric membranous structures
Komórki glajowe (astrocyty). Glial cells (astrocytes)	Małe nasilenie zmian. MVB Slight intensity of changes. MVB	Przewaga MVB. Struktury błoniaste o koncentrycznym układzie. Nasilenie zmian większe niż w neurocytach. Predominance of MVB. Membranous structures of concentric arrangement. Changes more intensive than in neurocytes	MVB. Małe nasilenie zmian. Slight intensity of changes. MVB

Obraz mikroskopowo-elektronowy charakteryzowała we wszystkich trzech badanych przypadkach obecność mniej lub bardziej regularnie ułożonych struktur błoniastych występujących w cytoplazmie neurocytów. W 1 i 2 przypadku przeważały błoniaste ciała cytoplazmatyczne (MCB) (ryc. 2 i 3) i ciała zbliżone wyglądem do tzw. „zebra body”. Złogi w 3 przypadku charakteryzowało większe zróżnicowanie cech ultrastrukturalnych. W neurocytach obserwowano elementy zbliżone wyglądem do

tw. „zebra body”, ciała wtrętowe zawierające gęsto ułożone struktury błoniaste o układzie policentrycznym lub chaotycznym (ryc. 4) oraz bardzo rzadko błoniaste ciała cytoplazmatyczne (MCB). We wszystkich trzech przypadkach złogi w komórkach nerwowych sprawiały wrażenie elementów powstałych na skutek skupiania się struktur błoniastych. W 3 przypadku dodatkowo stwierdzono obrazy wskazujące na łączenie się mniejszych elementów już uformowanych w nieforemne twory większych rozmiarów (ryc. 5).

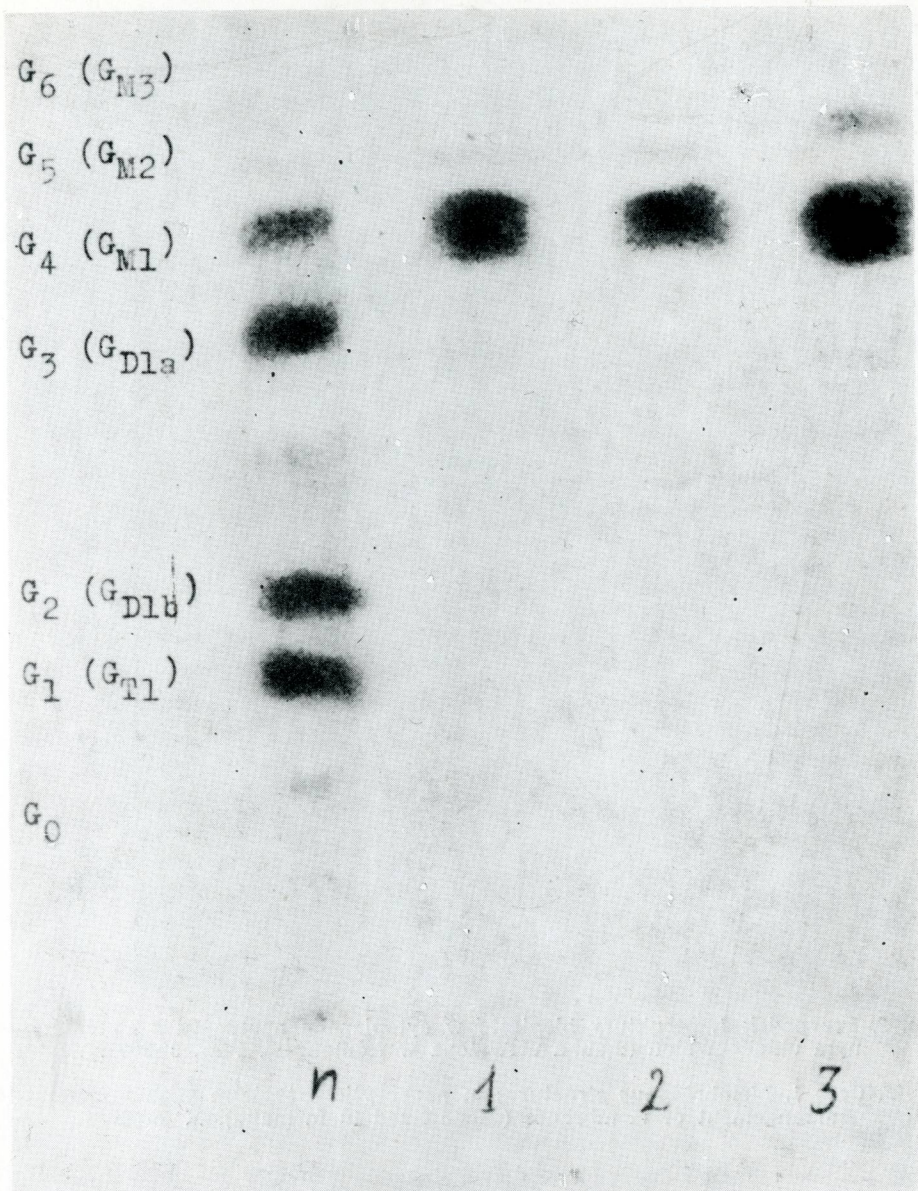
Obraz mikroskopowo-elektronowy komórek glejowych, głównie astrocytów charakteryzowała również obecność struktur błoniastych. Ciała wtrętowe wykazywały duże zróżnicowanie form z przewagą ciał wielopęcherzykowych (MVB) (ryc. 3). Wygląd tych ciał był odmienny od obserwowanych w komórkach nerwowych. Otaczała je pojedyncza błona, macierz zaś wypełniał przeważnie policentrycznie ułożony, często pęcherzykowy materiał błoniasty (ryc. 6). W cytoplazmie komórek glejowych obserwowano poza tym twory z koncentrycznie ułożonymi strukturami włóknistymi, kilkakrotnie większe od cytoplazmatycznych ciał błoniastych (MCB) (ryc. 7), oraz mniejsze elementy również o koncentrycznym, mniej jednak regularnym układzie struktur błoniastych (ryc. 8). Nagromadzenie złogów w cytoplazmie astrocytów było różnie nasilone a w drugim przypadku było nawet większe niż w neurocytach.

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań neurochemicznych decydują o rozpoznaniu w omawianych trzech przypadkach gangliozydozy G_{M1} .

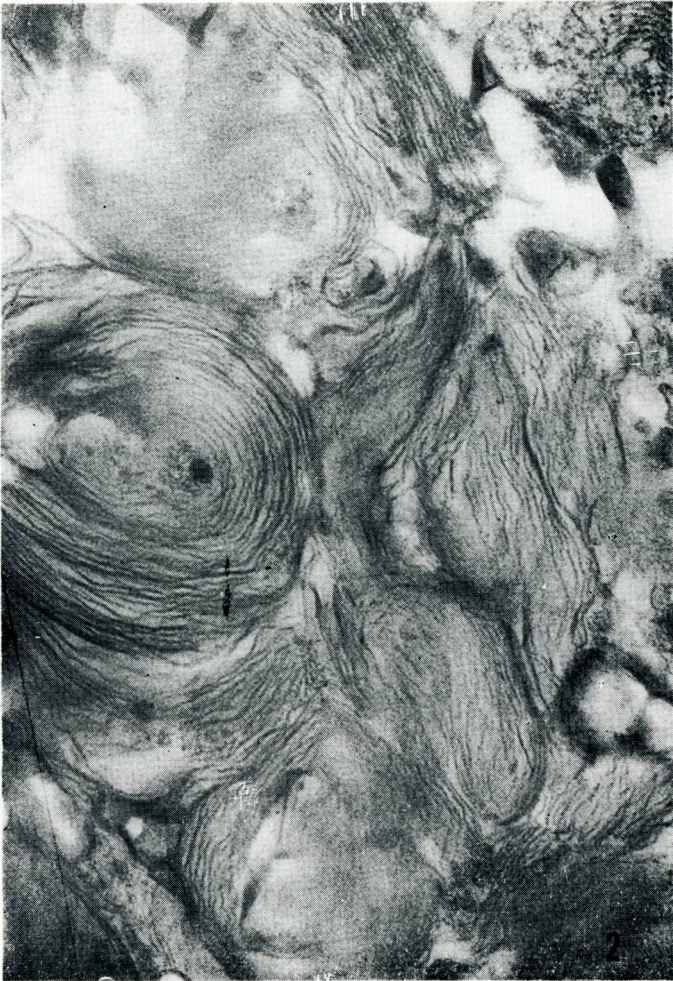
Nasilenie procesu spichrzeniowego w neurocytach stwierdzone mikroskopowo-elektronowo było podobne we wszystkich badanych przypadkach. Obraz ultrastrukturalny procesu spichrzenia wykazywał jednak dosyć znaczne różnice. W trzecim przypadku stwierdzono tendencję do łączenia się mniejszych elementów w większe twory. Przeobrażenia zachodzące w tym przypadku w ultrastrukturze ciał wtrętowych sugerują wyrodnienie zarówno elementów pierwotnie dosyć regularnej budowy jak i elementów zbliżonych wyglądem do „zebra body” lub rzadko typowych błoniastych ciał cytoplazmatycznych.

Obraz mikroskopowo-elektronowy ciał wtrętowych występujących w neurocytach w trzecim przypadku sprawiał wrażenie procesu starszego niż w dwóch pozostałych obserwacjach. Różnice w obrazie gangliozydów, zresztą niewielkie (tab. 1) stanowią dodatkowy element jego odmienności. Przypadek ten dotyczył 5-letniego chłopca. Być może późniejszy wiek dziecka i dłuższy czas trwania procesu chorobowego przyczyniły się do powstania wspomnianych odrębności.



Ryc. 1. Cienkowarstwowe chromatogramy gangliozydów z mózgów trzech opisanych przypadków.

Fig. 1. Thin-layer chromatograms of gangliosides from brain of the three examined cases.



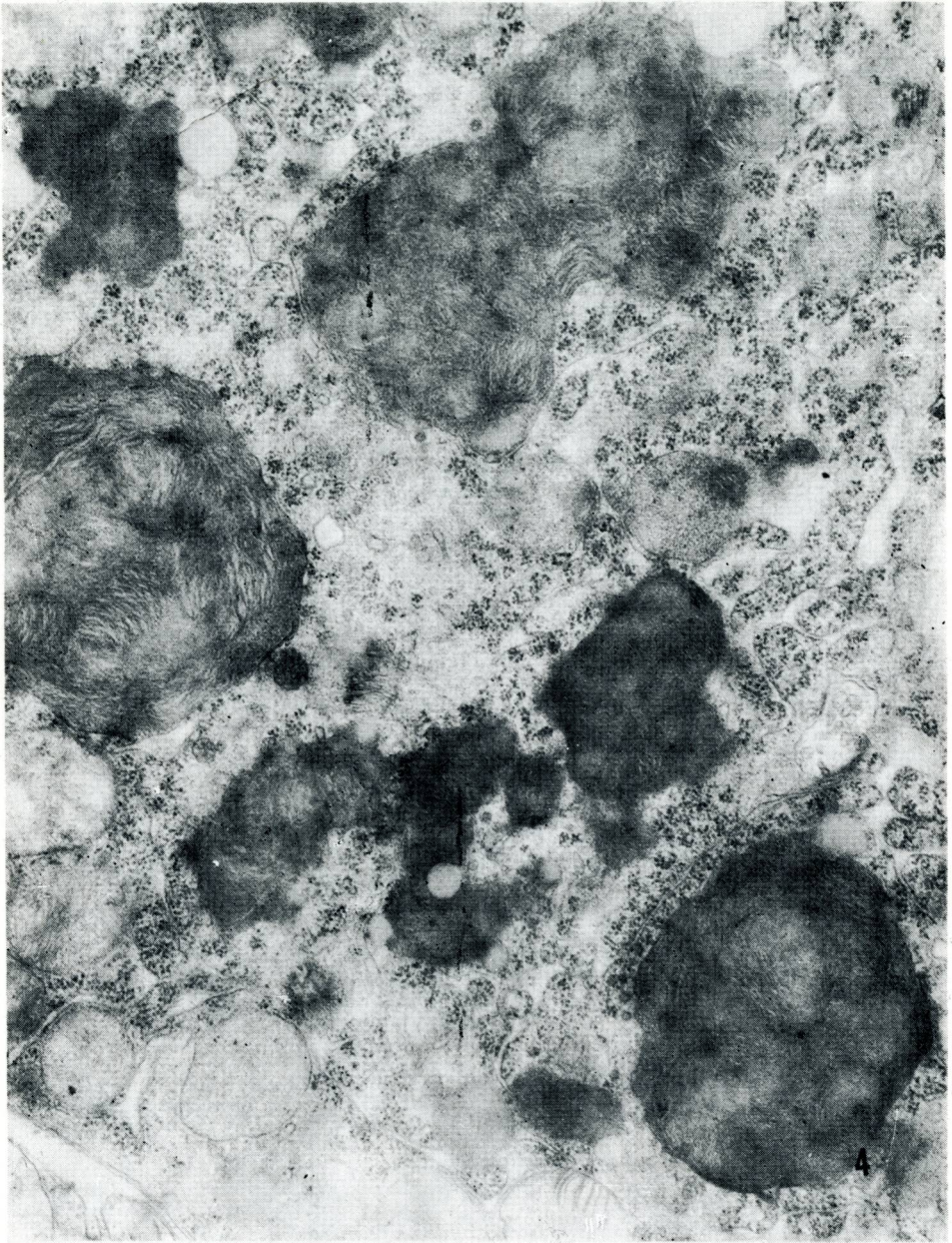
Ryc. 2. Przypadek 1. Struktury błoniaste w cytoplazmie neurocytu z koncentrycznym układem błon (tkanka utrwalona w formalinie). Pow. 30 500 \times .

Fig. 2. Case 1. Membraneous structures in neurocytic cytoplasm with a concentric arrangement of membranes (tissue fixed in formalin). \times 30 500.



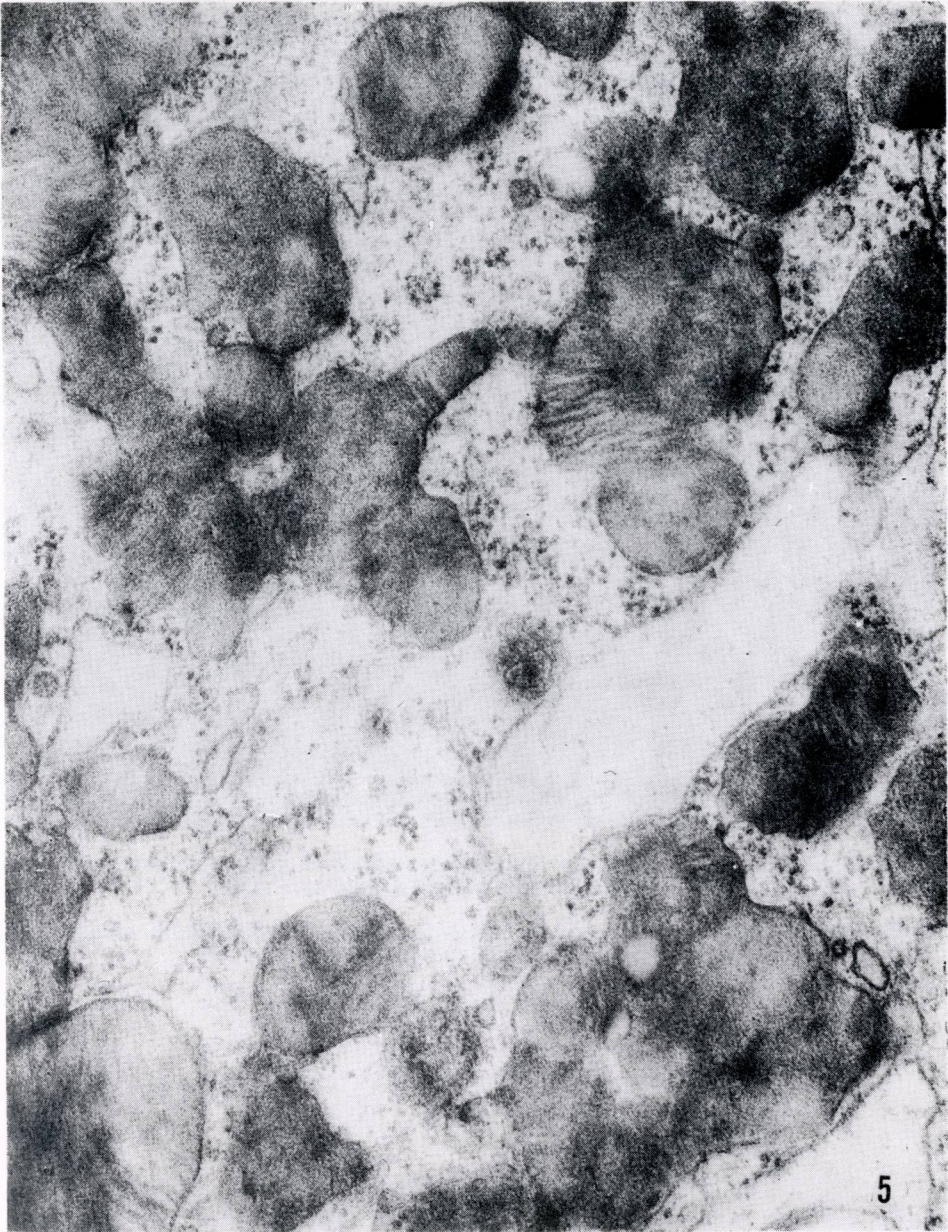
Ryc. 3. Przypadek 2. Komórka nerwowa z błoniastymi ciałami cytoplazmatycznymi (MCB), obok satelitarny astrocyt z ciałami wielopęcherzykowymi (MVB). Pow. 27 500 \times .

Fig. 3. Case 2. Neuronal cell with membraneous cytoplasmic bodies (MCB), close by satellite astrocyte with multivesicular bodies (MVB). \times 27 500.



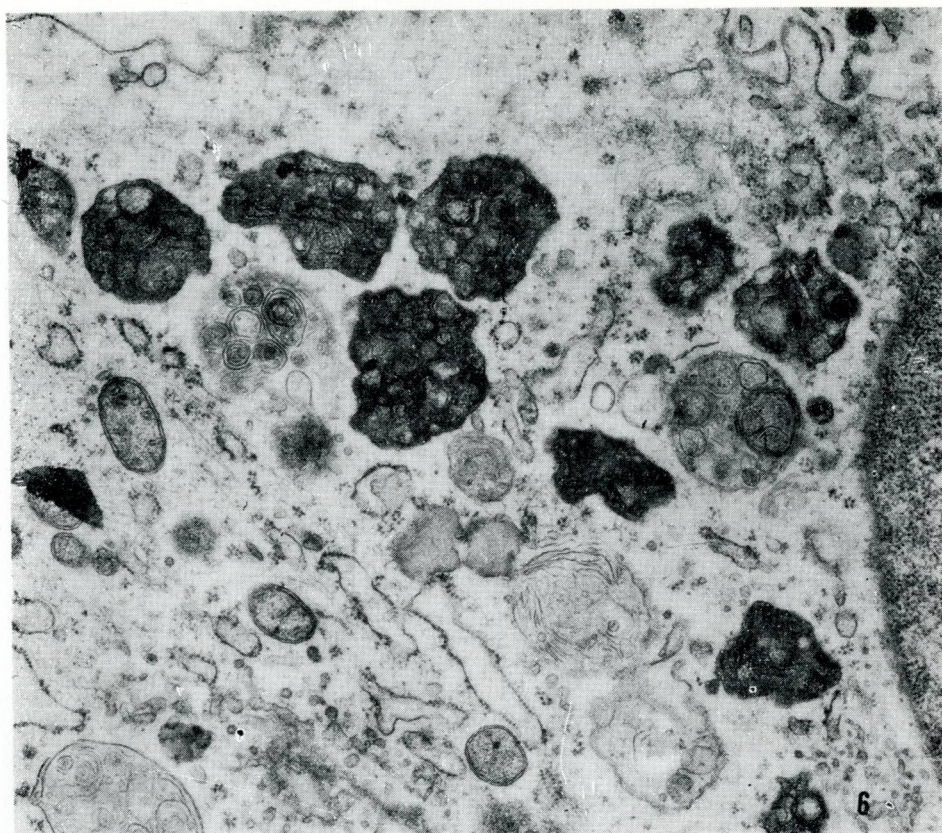
Ryc. 4. Przypadek 3. Duże policentryczne ciała błoniaste w cytoplazmie neurocytów z gęstym, czasem chaotycznym układem struktur błoniastych. Pow. 19 000 \times .

Fig. 4. Large, polycentric membraneous bodies in neurocyte cytoplasm with dense, often chaotic arrangement of membraneous structures. \times 19 000.



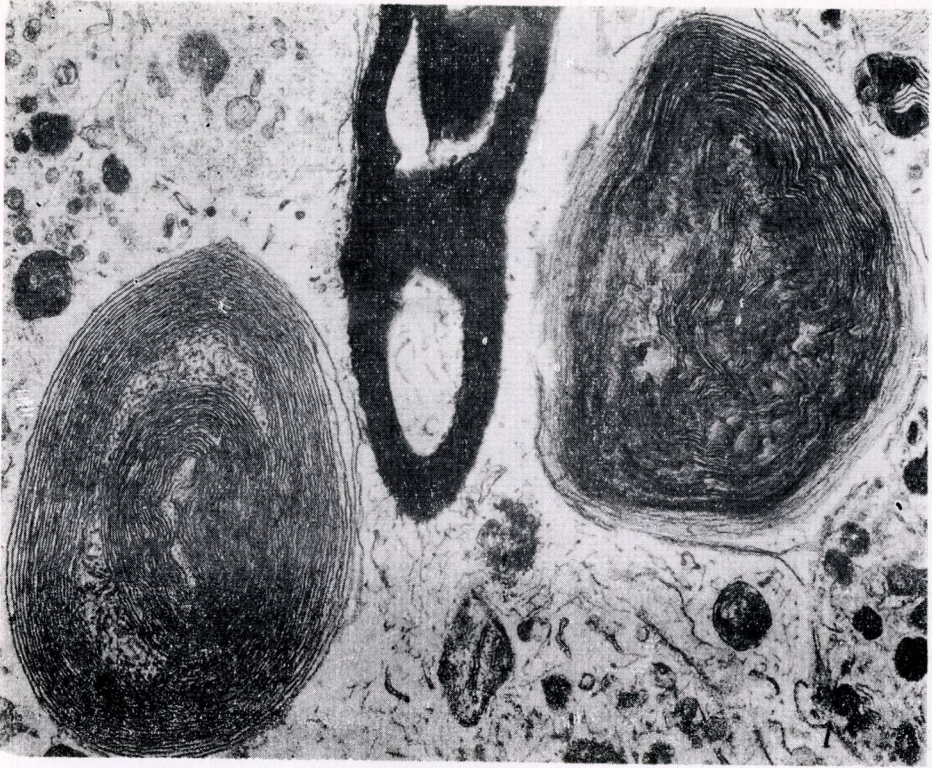
Ryc. 5. Przypadek 3. Ciała wrętowe w cytoplazmie neurocytu sprawiające wrażenie zlewających się w większe elementy, o nieforemnych kształtach. Pow. 21 000 X.

Fig. 5. Case 3. Inclusion bodies in neurocyte cytoplasm making impression of being fused into larger elements of irregular shape. X 21 000.



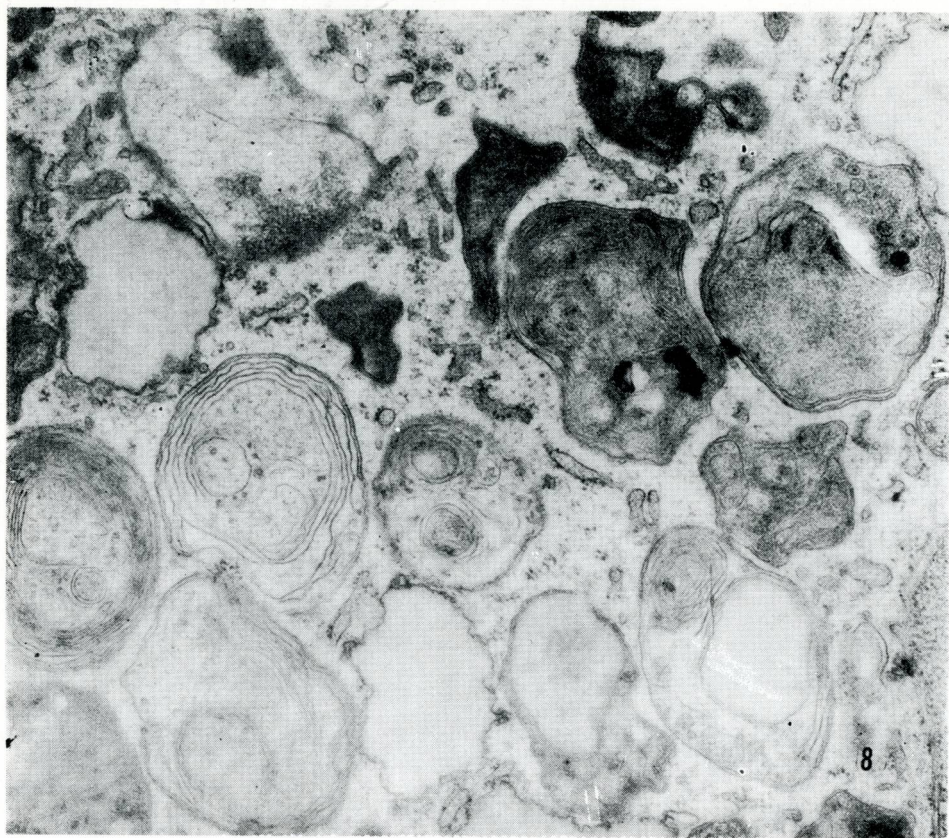
Ryc. 6. Przypadek 2. Wtręty w cytoplazmie astrocytu z policentrycznie ułożonym, miejscami pęcherzykowym materiałem błoniastym. Pow. 17 500 \times .

Fig 6. Case 2. Inclusions in astrocyte cytoplasm with polycentrically arranged, in part vesicular membraneous material. \times 17 500.



Ryc. 7. Przypadek 2. Duże ciało wtrętowe w cytoplazmie astrocytu z koncentrycznym układem struktur błoniastych. Pow. 16 000 \times .

Fig. 7. Case 2. Large inclusion body in astrocyte cytoplasm with a concentric arrangement of membranous structures. \times 16 000.



Ryc. 8. Przypadek 2. Ciała wtętowe w cytoplazmie astrocytu w niektórych fragmentach podobne do błoniastych ciał cytoplazmatycznych (MCB). Pow. 20 500 \times .

Fig. 8. Case 2. Inclusion bodies in astrocytic cytoplasm resembling in some fragments cytoplasmic bodies (MCB). \times 20 500.

W ostatnich latach pojawiły się w piśmiennictwie światowym opisy przypadków gangliozydozy G_{M1} o różnym obrazie klinicznym i morfologicznym. Derry i wsp. (1968) wyodrębnili dwa typy gangliozydozy G_{M1} . Typ I charakteryzuje wczesne ujawnienie się choroby (przed upływem 5 miesięcy życia), narastający zespół objawów uszkodzenia układu nerwowego, hepato-splenomegalia oraz zmiany w kościach o typie chondrodystrofii. Typ II cechuje późniejszy początek choroby (po zakończeniu 1 roku życia) i zespół objawów świadczących o zajęciu układu nerwowego, bez towarzyszących zmian w narządach wewnętrznych i w układzie kostnym. Przypadki uznane za II typ gangliozydozy G_{M1} opublikowali Pinsky i wsp. (1968), Kint i wsp. (1969) oraz Hooft i wsp. (1970). Wender i wsp. (1971) opisali przypadek młodzieńczej gangliozydozy G_{M1} .

W przedstawionym przez nas trzecim przypadku pierwsze objawy chorobowe wystąpiły w późniejszym okresie, około 1 roku życia, nie stwierdzono również hepatosplenomegalii. Uwzględniając podział podany przez Derry'ego i wsp. (1968) przypadek ten możemy z dużym prawdopodobieństwem uznać za II typ gangliozydozy G_{M1} . Za słusznością wyodrębnienia tego przypadku przemawiać mogą ponadto wspomniane już odrębności morfologiczne stwierdzone w badaniach mikroskopowo-elektronowych.

We wszystkich naszych przypadkach zwraca uwagę występowanie spichrzanego materiału w astrocytach. Podobne spostrzeżenia poczynili Suzuki i wsp. (1968) w przypadkach gangliozydozy G_{M1} , Terry i wsp. (1963) w chorobie Tay-Sachsa, Gonatas i wsp. (1965) oraz Seitelberger i wsp. (1968) w późnodziecięcej postaci *idiotia amaurotica* i Odor i wsp. (1960) w młodzieńczej postaci *idiotia amaurotica*. Odor i wsp. (1960) uważają, że wtręty obserwowane przez nich w komórkach glejowych stanowią sfagocytowane elementy cytoplazmy zwyrodniałych neurocytów. Seitelberger i wsp. (1968) oraz Gonatas i wsp. (1965) twierdzą, że złogi w komórkach glejowych odpowiadają zwyrodniałemu materiałowi spichrzanemu w komórkach nerwowych, ale nie wypowiedają się ostatecznie co do ich pochodzenia. Terry i Weiss (1963) są zdania, że w ich przypadku część złogów mogła być utworzona pierwotnie w komórkach glejowych. Adachi i wsp. (1971) omawiając uszkodzenia astrocytów w różnych typach lipidoz wypowiedają się również za pierwotnym pochodzeniem złogów lipidowych w tych komórkach.

Nagromadzenie materiału spichrzanego w astrocytach osiąga w jednym z naszych przypadków nasilenie większe niż w komórkach nerwowych. Obraz ten może sugerować, że materiał występujący w cytoplazmie astrocytów jest produktem pierwotnego procesu spichrzanego, a nie materiałem pochodzącym ze zwyrodniałych neurocytów. Przemawia za tym również występowanie w astrocytach elementów o koncentrycznym

układzie struktur błoniastych, zbliżonych wyglądem do błoniastych ciał cytoplazmatycznych uznanych za typowe dla pierwotnego spichrzenia w komórkach nerwowych we wszystkich typach gangliozydoz.

Różnice występujące w obrazie ultrastruktury materiału spichrzanego w komórkach glejowych i nerwowych nie wyłączają możliwości pierwotnego spichrzenia lipidów w cytoplazmie astrocytów w obserwowanych przez nas przypadkach gangliozydozy G_{M1} . W neurolipidozach, w których spichrzenie występuje również w narządach wewnętrznych np. w wątrobie czy w splocie kręzkowym, charakter zmian i cechy ultrastrukturalne spichrzanego materiału były odmienne od zmian typowych dla neurocytów ośrodkowego układu nerwowego (Suzuki i wsp. 1968, Adachi i wsp. 1969, Themann i wsp. 1970), a pomimo to uznawano je za wykładnik pierwotnego procesu spichrzeniowego. Obraz mikroskopowo-elektronowy produktów pierwotnego spichrzenia w przypadku lipidoz zależy nie tylko od rodzaju spichrzanego materiału ale i od właściwości narządu i komórki, gromadzącej produkty nieprawidłowej przemiany.

T. Майдецкий, С. Опалка

ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАНГЛИОЗИДОЗА G_{M1}

Резюме

Авторы представили ультраструктурные и биохимические изменения в 3 случаях ганглиозидоза G_{M1} . Материал для электронномикроскопических исследований в двух случаях составляла ткань, взята путем биопсии мозга, в одном случае — аутопсийный материал, ранее зафиксирован в формалине. Во всех случаях обнаруживалось увеличение общего содержания ганглиозидов. Хроматографический раздел сиалоганглиозидов обнаружил отчетливое увеличение моносиалоганглиозида G_{M1} , при одновременном снижении остальных фракций ганглиозидов.

В электронномикроскопических исследованиях во всех 3 случаях обнаружено в цитоплазме нейроцитов наличие цитоплазматически мембранных образований (МСВ) и образований подобных к „zebra bodies”. В одном случае преобладали полицентричные мембранные структуры. Отложения в глиальных клетках, главным образом в астроцитах, характеризовало разнообразие ультраструктурных свойств. В одном из представленных случаев было обнаружено больше накопление в астроцитах чем в нейроцитах. На основании этого наблюдения и ультраструктурных свойств накапливаемого материала в астроцитах авторы обсуждают возможность первичного накопления липидов в астроглии.

T. Majdecki, S. Opałka

ELECTRON MICROSCOPIC PICTURE OF GANGLIOSIDOSIS G_{M1}

Summary

The authors describe the ultrastructural and biochemical changes in 3 cases of gangliosidosis G_{M1} . In two cases the material for electron microscopic studies was a tissue obtained by brain biopsy, in one it was an autopsy material previously

fixed in formalin. In all cases there was an increase of the total amount of gangliosides. Chromatographic separation of sialogangliosides revealed a marked increase of monosialoganglioside G_{M1} with a concomitant decrease of the other ganglioside fractions. Electron microscopic studies revealed in all 3 cases the presence in the neuronal cytoplasm of membranous cytoplasmic bodies (MCB) and bodies resembling „zebra-bodies”. In one case there predominated polycentric membranous structures. The glia, in particular astrocytic deposits were characterized by a diversity of ultrastructural features. In one case the astrocytic deposition exceeded the neurocytic one. Basing on this observation and on the ultrastructural features of astrocytic deposits the authors discuss the possibility of a primary lipid deposition in the astroglia.

PÍSMIENICTWO

1. Adachi M., Volk B., Schneck L., Torii J.: Fine structure of the myenteric plexus in various lipidoses. *Arch. Path.*, 1969, 87, 228—241.
2. Adachi M., Torii J., Karvounis P., Volk B.: Alteration of astrocytic organelles in various lipidoses and allied diseases. *Acta Neuropath.*, 1971, 18, 74—83.
3. Derry D., Fawcett J., Andermann F., Wolfe L.: Late infantile systemic lipidosis. *Neurology.*, 1968, 18, 340—348.
4. Gonatas N., Gonatas J.: Ultrastructural and biochemical observation on a case of systemic late infantile lipidosis and its relationship to Tay-Sachs disease and gargoylism. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1965, 24, 318—340.
5. Hooft C., Vlietinck R., Dacremont G., Kint J.: G_{M1} gangliosidosis type II. *Europ. Neurol.*, 1970, 4, 1—21.
6. Jatzkewitz H., Pilz H., Sandhoff K.: Quantitative Bestimmungen von Gangliosiden und ihren Neuraminsäure-freien Derivaten bei Infantilen, Juvenilen und Adulten Formen der Amaurotischen Idiotie und einer Spätinfantilen biochemischen Sonderform. *J. Neurochem.*, 1965, 12, 135—144.
7. Kint J., Decremont G., Vlietinck R.: Type II G_{M1} gangliosidosis? *Lancet*, 1969, II, 108—109.
8. Mossakowski M., Zelman I., Majdecki T., Baranowicz B.: G_{M1} — generalized gangliosidosis with unusual involvement of the white matter. *Neuropat. Pol.*, 1971, 9, 23—37.
9. Odor D., Pearce L., Laneway R.: Juvenile amaurotic idiocy. *Neurology*, 1966, 16, 496—504.
10. Pinsky R., Callahan L., Wolfe L.: Fucosidosis? *Lancet*, 1968, II, 1080.
11. Seitelberger F., Sluga E., Bernheimer H.: Studies on neuronal lipid dystrophies. *Path. europ.*, 1968, 3, 230—247.
12. Suzuki K., Suzuki K., Chan G.: G_{M1} gangliosidosis (generalized gangliosidosis) morphological and chemical pathology. *Path. europ.*, 1968, 2/3, 389—403.
13. Terry R., Weiss M.: Studies in Tay-Sachs disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1963, 22, 18—55.
14. Themann H., Diekmann L., Bassewitz D.: Die Feinstruktur der menschlichen Leber bei generalisierter Gangliosidosis G_{M1}. *Beitr. path. Anat.*, 1970, 140, 194—211.
15. Wender M., Adamczewska Z., Dymecki J., Schmidt-Sidor B.: A juvenile case of G_{M1} gangliosidosis. *Neuropat. Pol.*, 1971, 9, 323—332.

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

PROTOKÓŁ

Z POSIEDZENIA KOMISJI NAGRÓD STOWARZYSZENIA NEUROATOLOGÓW POLSKICH

które odbyło się w dniu 25 listopada 1972 r.

Komisja w składzie:

- Doc. dr *M. Dąmbska* — Przewodnicząca
- Prof. dr *M. Wender*
- Doc. dr *J. Kulczycki* — Członkowie
- Doc. dr *M. Kozik*

przyznała następujące nagrody na rok

1971/1972:

1. Nagrodę za najlepszą publikację w tym okresie przyznano kol. Józefowi Kałuży (Laboratorium Patologii Neurochirurgicznej, Zakład Farmakologii PAN) za pracę pt. „Experimental brain Edema. Comparison of the brain wound and cryogenic Necrosis” — opublikowaną w Acta Medica Polona 4/1971 — w wysokości: 3.000 zł
2. Nagrodę za najlepsze doniesienie przedstawione na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich w roku 1972 przyznano kol. Krystynie Domańskiej-Janik (Zespół Neurochemii CMD i K) za pracę pt. „Tlenowa przemiana glukozy w centralnym układzie nerwowym w warunkach prawidłowych i w niedotlenieniu” — wygłoszoną 29.I.1972 r.
w wysokości: 2.000 zł
3. Nagrodę za najlepszą dokumentację doniesienia przedstawionego na posiedzeniach Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich przyznano kol. Janowi Korthalsowi (Zespół Neuropatologii CMD i K) za dokumentację do pracy pt. „Obraz histologiczny i ultrastrukturalny doświadczalnej leukoencefalopatii tlenowęglowej” przedstawioną w dniu 30.IX.1972 r. w wysokości: 1.000 zł

MARIA DĄBBSKA, ZOFIA FERENS, JERZY KANSY

NACZYNIAKOWATOŚĆ OPON
W PRZYPADKACH SINICZYCH WAD SERCA*

Zespół Neuropatologii CMDiK PAN

Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski

Oddział Niemowlęcy II Centralnego Szpitala Klinicznego I.K.P. WAM

Ordynator: dr J. Kansy

W przebiegu wrodzonych sinicznych wad serca stosunkowo często występują zmiany morfologiczne i zaburzenia czynnościowe w obrębie układu naczyniowego mózgu (Bochnik 1953, Erbslöh 1958). Zespół ten związany przyczynowo z zagęszczeniem krwi, zwiększeniem jej lepkości i zwolnieniem przepływu, polega na wytwarzaniu się zastoju, zwłaszcza żylnego z maksymalnym rozszerzeniem naczyń i wtórną skłonnością do powstawania zakrzepów. W pewnej liczbie przypadków szerokie naczynia o krętym przebiegu sprawiają wrażenie, że sieć ich jest pomnożona, a nawet przybierają postać tworów naczyniakowatych. W związku z tym wywiązała się dyskusja, czy i jak często siniczne wady serca współistnieją z wrodzonymi wadami naczyń oponowo-mózgowych niezależnie od wtórnych uszkodzeń układu naczyniowego. Naczyniakowatość opon rozpoznawano tylko wyjątkowo w przypadkach z kilkunastoletnim przeżyciem chorych (Devic i wsp. 1951). Nieliczne są również opisy wrodzonej naczyniakowatości opon u noworodków zmarłych z powodu sinicznej wady serca (Pollter 1956).

Obserwowane przez nas przypadki skłaniają do przedyskutowania zagadnienia współistnienia obu tych wad oraz ich wpływu na dojrzewający układ nerwowy.

Opis przypadków

Przypadek I. J. „C” (Nr P 53/71). Noworodek z ciąży pierwszej. Wywiad rodzinny nieobciążony. U matki w czasie ciąży stwierdzano anemię. Urodzony cięciem cesarskim z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej. Rozpoznano wrodzoną wadę serca. Dziecko żyło 51 godzin.

* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480 U.S. Public Health Service Agreement 05-028-1.

Na sekcji ogólnej stwierdzono ubytek w przegrodzie międzykomorowej serca, otwarty otwór owalny, przetrwały przewód Botalla, przerost serca zwłaszcza prawego, ponadto poszerzenie prawego przedsionka. Płuca wykazywały niedodmę.

Na sekcji mózgu utrwalonego w formalinie stwierdzono na sklepiści mózgu i w dołach Sylwiusza obecność licznych szerokich, krętych, wypełnionych krwią naczyń. Na przekrojach widoczne było poszerzenie układu komorowego oraz uogólnione przekrwienie tkanki nerwowej.

Badanie mikroskopowe przeprowadzono na skrawkach obejmujących reprezentatywne przekroje przez półkule mózgu, pień i mózdzek. Zastosowano technikę parafinową, preparaty barwiono fioletem krezyłu, hematoxyliną-eozyną i met. van Gieson.

W oponach sklepiści stwierdzono liczne nieprawidłowo ukształtowane naczynia przeważnie żyłne. Były one nadmiernie szerokie, cienkościenne, miejscami o układzie zatokowym. (ryc. 1). Niekiedy światło dwóch naczyń oddzielone było jedynie pojedynczą ścianą o nieodróżnianej budowie. Tętnice były zbyt liczne, nadmiernie duże w stosunku do wieku noworodka, a ściany ich pogrubiały (ryc. 2). Poza okolicami o wyraźnie wadliwie ukształtowanych naczyniach, w oponach całego mózgu stwierdzono pomnożenie dużych, cienkościennej żył (ryc. 3).

Kora mózgu w zawojach sąsiadujących z nieprawidłowymi naczyniami wykazywała wadliwe ukształtowanie miejscami o obrazie mikropolygyrii, miejscami ograniczające się do zaburzeń w różnicowaniu zawojów trzeciorzędowych (ryc. 4).

We wszystkich strukturach szarych, a szczególnie w korze neurony były uszkodzone, stwierdzono liczne opustoszenia komórkowe, a miejscami warstwowe wypadanie neuronów. W istocie białej widoczne były pola martwicy obrzękowej z licznymi przerosłymi komórkami glejowymi. W całym mózgu stwierdzono maksymalne przekrwienie oraz liczne wybroczyny śródkankowe i podoponowe.

Przypadek II. D. W. (Nr 37/69). Dziecko młodych rodziców z ciąży trzeciej, poród był prawidłowy. Od urodzenia stwierdzono siniczą wadę serca. W dziewiątym miesiącu życia pojawiła się duszność wysiłkowa, a w dwunastym wystąpił nagle niedowład połowiczny. W tym stanie zostało przyjęte do leczenia szpitalnego. Stwierdzono uogólnioną sinicę i niedowład prawostronny. Na podstawie całości badań rozpoznano tetralogię Fallota ze znacznym zwężeniem tętnicy płucnej. W czasie dalszej obserwacji nasiliła się sinica, wystąpiły zaburzenia świadomości, drgawki z przewagą strony lewej, stany gorączkowe. Na dniu oczu pojawiły się cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Dokonano neurochirurgicznej interwencji odbarczającej, w czasie której zaobserwowano obrzęk półkuli lewej i zmiany zakrzepowe w naczyniach opon. Po przejściowej

poprawie dołączył się niedowład połowiczny lewostronny. Podjęto próbę leczenia chirurgicznego wykonując zespolenie lewej tętnicy płucnej z tętnicą podobojczykową. Nie uzyskano poprawy i w czternastym miesiącu życia dziecko zmarło.

Na sekcji ogólnej stwierdzono obecność ujścia tętnicy głównej z prawej komory obok niedorozwiniętej tętnicy płucnej, ubytek przegrody międzykomorowej, przerost prawej komory z niedorozwojem lewej, zakrzepicę w prawej przedniej tętnicy podobojczykowej i tętnicach dogłowych. Ponadto stwierdzono obecność zakrzepu tętnicy kręzkowej z zawałem jelit cienkich, martwicę dłoni i stóp, zapalenie śródmiąższowe płuc i włóknikowe opłucnej, zwyrodnienie wątroby i nerek.

Na sekcji mózgu utrwalonego w formalinie stwierdzono pomnożenie sieci naczyń oponowych, ich kręty przebieg oraz maksymalne wypełnienie ciemną krwią, skrzepłą w dużych naczyniach dołu Sylwiusza, zwłaszcza po lewej. Na przekrojach stwierdzono obustronnie ogniska rozmiękania: po lewej stronie w płacie czołowym, skroniowym i ciemieniowym, a po prawej w tylnej części płata czołowego, w zwojach podstawy i w płacie skroniowym.

Badanie mikroskopowe przeprowadzono na przekrojach przez półkule mózgu, pień i mózdzek. Skrawki parafinowe barwiono fioletem krezyłu, hematoksyliną-eozyną, met. Heidenhaina, Kanzler-Arendta, Mallorego i van Gieson-orceiną.

Przestrzeń podpajęczna, zwłaszcza w obrębie rowków międzyzawojowych wypełniona była nadmierną liczbą naczyń rozdętych, o krętym przebiegu, wypełnionych krwią (ryc. 5). Wiele naczyń żylnych, zarówno dużych jak średnich i małych wypełniały zakrzepy. Część ich była zorganizowana i ulegała rekanalizacji (ryc. 6). W niektórych tętnicach widoczny był poduszeczkowaty przerost błony wewnętrznej (ryc. 7). W wielu miejscach napotkano całe pakiety naczyń złożone z żył i tętnic, zarówno dużych jak średnich i małych (ryc. 8). Budowa ich ścian była przeważnie nieprawidłowa (ryc. 9). W większości były cienkościenne z poprzerwaną błoną sprężystą i często zwłókniałą przydanką. Zaburzenia w obrębie ścian naczyń doprowadziły do powstania tworów zatokowatych o świetle nieregularnym, poprzedzielanym beleczkami tkanki. Niekiedy jedna ściana rozdzielała dwa światła naczyniowe. Zakrzepy w naczyniach były różnoczasowe, podobnie różny wiek miały martwicze zmiany w tkance. W polach odpowiadających makroskopowo opisanym uszkodzeniom widać było świeże rozmiękanie częściowo ukrwotocznione. Obejmowało ono głównie korę i w pewnym stopniu istotę białą podkorową. W korze wyspy, w polu rozmiękania stwierdzono przerost histiocytów ścian drobnych naczyń z tworzeniem olbrzymich komórek wielojądrzastych (ryc. 10).

Stwierdzono również pola starszej martwicy korowej z nowotworzeniem obfitej sieci drobnych naczyń (ryc. 5). W otoczeniu rozmiękań brak było symptomatycznych nacieków okołonaczyniowych.

OMÓWIENIE

W pierwszym z przedstawionych przypadków u noworodka z wrodzoną wadą serca naczynia oponowo-mózgowe wykazywały liczne nieprawidłowości budowy, kalibru i przebiegu.

W drugim — u czernastomiesięcznego dziecka z tetralogią Fallota, zmarłego z powodu naczyniowych powikłań mózgowych stwierdziliśmy również rozlane zmiany w obrębie naczyń oponowych. W obu mózgowach obecne były zmiany tkankowe o typie zaburzeń rozwojowych kory, bądź wtórnych martwic o strukturze odpowiedniej do ich wieku i przebiegu choroby. U starszego dziecka w polach martwicy korowej widoczne było nowotworzenie licznych naczyń.

Nieprawidłowości naczyniowe stwierdzone u noworodka pozwalają na rozpoznanie wad wrodzonych naczyń, tym łatwiej, że nie zacierają w tym wypadku obrazu następstwa zaburzeń krążenia z niedostatecznym utlenowaniem krwi narastające w ciągu dłuższego przeżycia dzieci obciążonych sinicznymi wadami serca. Trudności rozpoznawcze w przypadkach podejrzanych o nakładanie się pierwotnych i wtórnych zmian uwzględnił

Ryc. 5. Pomnożenie liczby rozdętych, przepelnionych krwią naczyń w rowku międzyzawojowym. Martwica kory z proliferacją kapilarów (przyp. 2). Mallory. Pow. 60 ×.

Fig. 5. Multiplication of the number of swollen vessels overfilled with blood in cortical sulcus. Necrosis of cortex with proliferation of capillars (case 2). Mallory, × 60.

Ryc. 6. Naczynie oponowe z zorganizowanym zakrzepem i rekanalizacją światła (przyp. 2). Van Gieson-orceina. Pow. 60 ×.

Fig. 6. Meningeal vessel with thrombosis and recanalization of lumen (case 2). Van Gieson — orcein, × 60.

Ryc. 7. Przerost błony wewnętrznej tętnicy oponowej (przyp. 2). Van Gieson-orceina. Pow. 60 ×.

Fig. 7. Hypertrophy of inner membrane of meningeal artery (case 2). Van Gieson-orcein. × 60.

Ryc. 8. Pakiety naczyń w rowku międzyzawojowym (przyp. 2). Van Gieson. Pow. 60 ×.

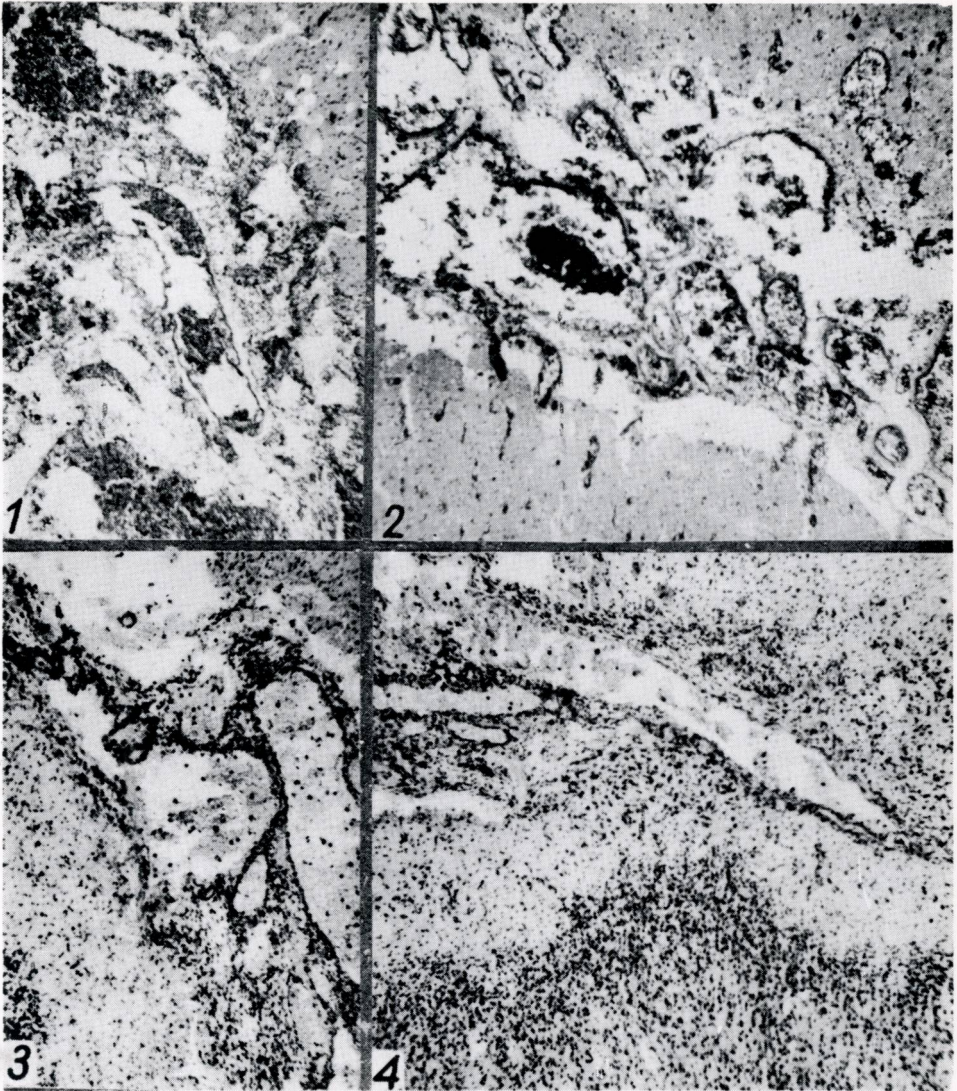
Fig. 8. Packets of vessels in cortical sulcus (case 2). Van Gieson, × 60.

Ryc. 9. Cienkościenne zatokowate naczynia oponowe (przyp. 2). Van Gieson-orceina. Pow. 60 ×.

Fig. 9. Thin-wall sinusoidal meningeal vessels (case 2). Van Gieson-orcein, × 60.

Ryc. 10. Komórki wielojądrzaste w ścianach kapilarów proliferujących w polu rozmiękania (przyp. 2). Fiolet krezyłu. Pow. 200 ×.

Fig. 10. Polynuclear cells in walls of capillaries proliferating in a region of encephalomalacia (case 2). Cresyl violet, × 200.



Ryc. 1. Sieć cienkościennych żył i wynaczynienia podpajęczynówkowe (przyp. 1). H-E. Pow. 60 \times .

Fig. 1. Net of thin-wall veins and subarachnoidal exsanguination (case 1). H-E. \times 60.

Ryc. 2. Pomnożenie naczyń w rowku międzysawojowym, wśród nich tętnice z pogrubiałymi ścianami (przyp. 1). Van Gieson. Pow. 60 \times .

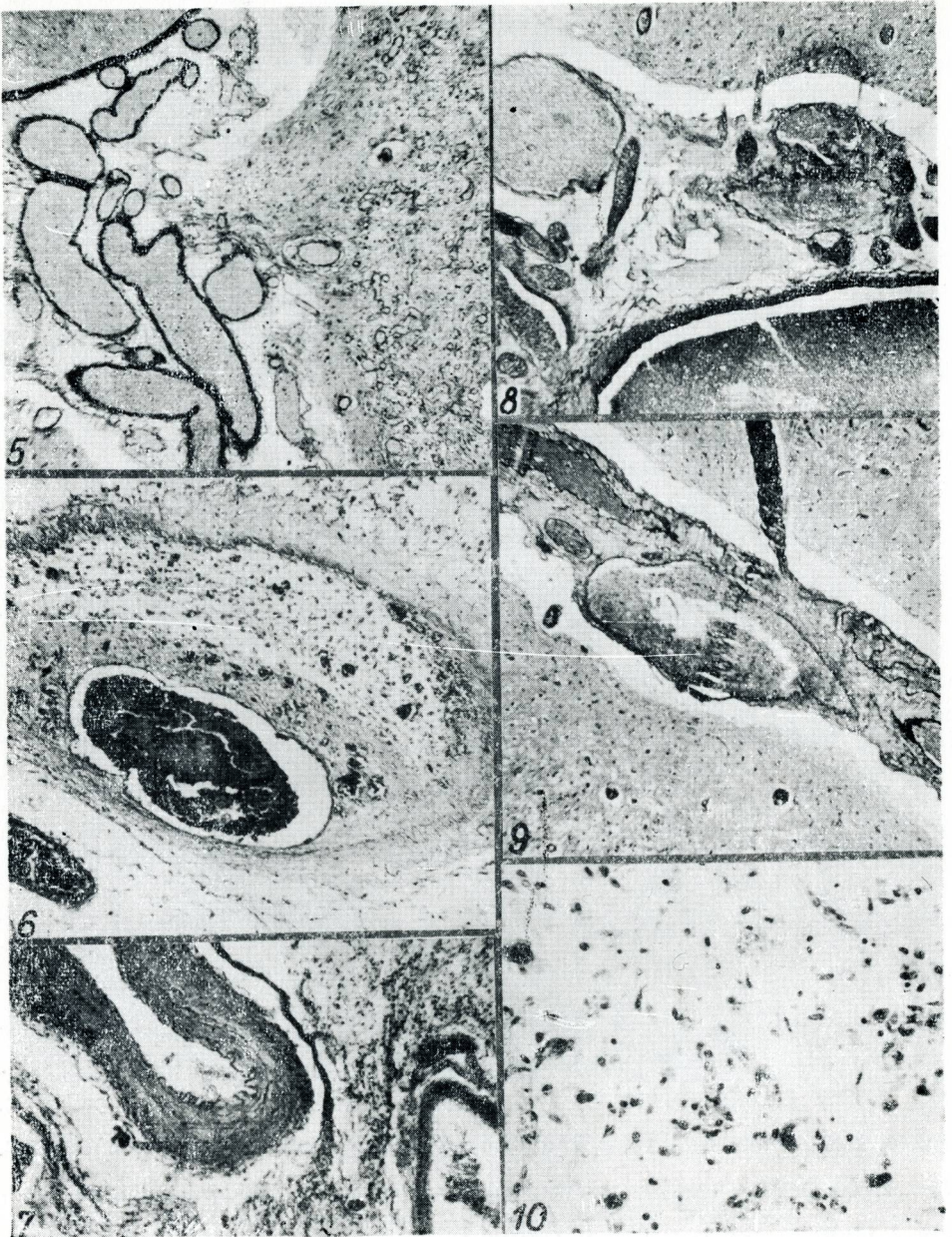
Fig. 2. Multiplication of vessels in cortical sulcus, among them arteries with thickened walls (case 1). Van Gieson. \times 60.

Ryc. 3. Duże cienkościenne żyły na sklepiści mózgu (przyp. 1). Fiolet kryzylu. Pow. 60 \times .

Fig. 3. Large thin-wall veins on dorsal surface of brain (case 1). Cresyl violet. \times 60.

Ryc. 4. Nieprawidłowe zróżnicowanie pierwszej warstwy kory mózgu (przyp. 1). Fiolet kryzylu. Pow. 60 \times .

Fig. 4. Abnormal differentiation of the first cortical layer (case 1). Cresyl violet. \times 60.



Pollter (1956) rozpatrując nieprawidłowości naczyń oponowo-mózgowych w przypadkach sinicznych wad serca. W analizie materiału, obejmującego przypadki w różnym wieku oparł się głównie na badaniu dwóch martwo urodzonych noworodków z tetralogią Fallota. Stwierdził on, że w niektórych przypadkach tych wad istnieją zaburzenia w ukształtowaniu sieci naczyń oponowych. Polegają one m.in. na braku fizjologicznej redukcji rozgałęzień naczyniowych, występującej w ósmym miesiącu życia płodowego. Rozpoznanie wrodzonych nieprawidłowości w skomplikowanym obrazie narosłych w ciągu dalszego życia uszkodzeń możliwe jest na podstawie: 1) obecności licznych małych i średnich naczyń wśród przepelnionych krwią szerokich żył, 2) pomnożenia liczby tętnic, 3) nieprawidłowości w budowie ścian naczyniowych.

Cechy te wyraźnie widoczne u naszego noworodka można było ustalić również u starszego dziecka. Stwierdzenie komórek olbrzymich, najprawdopodobniej wywodzących się z pericytów drobnych naczyń w otoczeniu jednego z pól rozmiękania zbliża obserwowaną w drugim przypadku malformację naczyń do grupy fakomatoz.

W obu opisanych przypadkach zaobserwowano ponadto zmiany w obrębie tkanki nerwowej. Zagadnienie, czy wrodzone wady serca mogą powodować w okresie życia płodowego uszkodzenia mózgowie było różnie rozstrzygane (Potter 1957, Fowler i Mellor 1965). W naszym pierwszym przypadku powstały w okresie rozwoju dwa zespoły zmian. Pierwszy z nich polegający na nieprawidłowym ukształtowaniu pasma kory w zwojach sąsiadujących z malformacjami naczyniowymi jest z nimi najprawdopodobniej przyczynowo związany. Zespół wtórnych zmian niedotlenieniowych w półkulach mózgu może być następstwem zarówno miejscowych jak uogólnionych zaburzeń krążenia. W przypadku z dłuższym przeżyciem obraz morfologiczny jest wykładnikiem uszkodzeń narastających na skutek zaburzeń krążenia właściwych sinicznej wadzie serca. Ich rozległość można wiązać również z tym, że wystąpiły one w obrębie nieprawidłowo ukształtowanej sieci naczyniowej.

М. Домбска, З. Ференс, Е. Кансы

АНГИОМАТОЗНОСТЬ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК В СЛУЧАЯХ ЦИАНОЗНЫХ ДЕФЕКТОВ СЕРДЦА

Резюме

Сообщение касается двух случаев детей с врожденными цианозными дефектами сердца.

Первым является новорожденный, который прожил 51 час. В нервной системе была обнаружена врожденная ангиоматозность мозговых оболочек, непра-

вильная дифференциация тяжа коры и вторичные гипоксические изменения в мозге.

Во втором случае у ребенка с тетралогией Фаллота в возрасте 12 месяцев наблюдался комплекс поражения, сначала право-а затем левостороннего, окончившийся исходом в возрасте 14 месяцев.

Нейропатологическое исследование обнаружило в сосудах мозговых оболочек как неправильности развития так и тяжелые вторичные изменения, возникшие вследствие нарушений кровообращения с недостаточной оксигенацией крови.

На фоне наблюдаемых случаев обсуждается вопрос сосуществования врожденных дефектов сосудов мозговых оболочек с цианозными дефектами сердца и их последствия для созревающей нервной системы.

M. Dąbbska, Z. Ferens, J. Kansy

MENINGEAL ANGIOMATOSIS IN CASES OF CYANOTIC HEART FAILURES

Summary

The report concerns two cases of children with inborn cyanotic heart failures. The first case was a newborn with a 51-hour survival. The central nervous system was characterized by inborn meningeal angiomatosis, abnormal differentiation of the cortex and secondary hypoxic changes in the brain. In the second case of a 12-months child with Fallots tetralogy, first right-sided and thereafter left-sided hemiplegia appeared. The child died at the age of 14 months. Neuropathological examination revealed in meningeal vessels both developmental abnormalities and severe secondary changes, the latter having developed as a result of circulatory disturbances with insufficient oxygenation of blood. The problem of coexistence of inborn malformations of meningeal vessels with cyanotic heart failures and their consequences for the maturing nervous system is discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. Bochnik H. J.: Hirnbefunde bei Morbus coeruleus. Dtsch. Z. Nervenheilk., 1953, 170, 349—380.
2. Devic M., Girard P. F., Masson R.: Malformations vasculaires dans les cardiopathies congénitales et les anomalies de la charnière occipito-vertébrale. Acta neurol. et psych. belg., 1951, 51, 457—472.
3. Erbslöh F.: Das Zentralnervensystem bei Krankheiten des Herzens und der Lungen. Hdb. spez. Path. Anat. u. Histol. XII/2, str. 1327—1427. Springer Verlag, Berlin 1958.
4. Fowler M. and Mellor G.: Cerebral malformation and degeneration produced in later foetal life by a primary cardiac anomaly. J. Path. Bact., 1965, 90, 523—532.
5. Pollter J.: Untersuchungen an Blutgefäßen der Leptomeninx bei Kongenitalen Herzfehler mit Mischungcyanose. Virchows Arch., 1956, 329, 73—99.
6. Potter E. L.: Pathology of the fetus and the newborn. Year Book Publishers, Chicago 1957.

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

BOGNA SCHMIDT-SIDOR, JADWIGA GARGANISZ

PRZYPADEK ENCEFALOPATII KRZTUŚCOWEJ

Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie

Kierownik: doc. dr J. Dymecki

Oddział Obserwacyjny Miejskiego Szpitala Dziecięcego w Warszawie

Ordynator: dr A. Kominek

Powikłania mózgowe w przebiegu krztuśca występują w od 1,5% do 14,0% przypadków (Berg 1961, Ström 1970). Komplikacje te spotyka się głównie w najmłodszej grupie wieku (do 2 lat), przy czym śmiertelność jest bardzo wysoka i dochodzi do 60—80% (Berg 1961, Ström 1970). U dzieci, które przeżyły mózgowe powikłania krztuśca pozostają często objawy uszkodzenia układu nerwowego w postaci zmian w zachowaniu, trudności w nauce, charakteropatii, a także objawów neurologicznych, jak padaczka, porażenia spastyczne, uszkodzenia wzroku, słuchu, choreo- atetoz, ataksja, porażenia nerwów czaszkowych (Berg 1959, 1961 Harmik 1970, Ström 1970).

W przypadkach zakończonych zejściem śmiertelnym stwierdzono obecność krwotoków podtwardówkowych, podpajęczynówkowych, masywnych krwotoków śródmiaższowych oraz zmian krwotocznych o typie *purpura cerebri*. Wielokrotnie opisywano rozległe uszkodzenia komórek nerwowych, dające obraz encefalopatii. Stosunkowo nieliczne są przypadki zapalenia mózgu i opon (Berg 1959, Csermely, Faber 1958, Arendt 1962, Ström 1970). Przypadek stanowiący przedmiot niniejszego doniesienia jest przykładem powikłań w przebiegu krztuśca, prowadzących do ciężkiego uszkodzenia mózgu o charakterze encefalopatii.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek dotyczy 15-miesięcznej dziewczynki K.M. Matka w czasie ciąży nie chorowała, poród o czasie, bez powikłań. Waga urodzeniowa dziecka 2950 g. W 7 miesiącu życia przechodziła biegunkę. Szczepiona jedynie szczepionką BCG i jeden raz szczepionką Di-Ptr-Te. Choroba rozpoczęła się kaszlem dwa tygodnie przed przyjęciem do szpitala. Po

kilku dniach kaszel stał się męczący z zanoszeniem się i czerwienieniem. Pod koniec drugiego tygodnia choroby dziewczynka zagorączkowała do 39°, wystąpiły objawy zapalenia płuc. Leczona była w domu deteropalem. Stan dziecka pogarszał się. W dniu przyjęcia do szpitala wystąpiły dwa razy drgawki. Do oddziału przyjęta w stanie ciężkim, nieprzytomna, reagująca jedynie na bodźce bólowe. Badaniem ogólnym stwierdzono 30% niedoboru wagi ciała, wybitnie nasilone zmiany krzywicze, ciepłotę ciała 39,6°C, duszność (68 oddechów/min), nad polami płucnymi bardzo liczne rżenia, czynność serca 168/min., wątrobę wyczuwalną 5 cm poniżej łuku żebrowego. Badanie neurologiczne w kilkanaście godzin po przyjęciu do szpitala wykazało: dziecko nieprzytomne ze słabą reakcją na bodźce bólowe, zmiennym napięciem mięśniowym, nierównymi odruchami z kończyn dolnych. Odruchy chwytne górne i dolne ujemne. Odruchy brzuszne ujemne. Odruchy spastyczne nieobecne, objawy oporne dodatnie (dr Zofia Puckowa). Na dnie oczu stwierdzono obustronnie tarczę zastoinową.

Przez 8 dni obserwacji szpitalnej stan dziecka był bardzo ciężki. Cały czas było nieprzytomne, reagowało jedynie na ból. Zwiększyła się liczba ataków kaszlu z bezdechem i sinicą. Ciepłota ciała utrzymywała się 39—41°C. Cztery dni przed zgonem wystąpiły drżenia rączek, a następnie drgawki połowiczne lewostronne oraz okresowe prawej kończyny górnej. Na dwa dni przed zgonem, mimo intensywnego leczenia drgawki uogólniały się. Dziecko zmarło na początku czwartego tygodnia choroby.

W badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość niedobarwliwą, leukocytozę 42.000, w tym 70% limfocytów, dysproteinemię z wysokim

Ryc. 1. Ubytki komórkowe w korze czołowej Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 1. Cellular losses in frontal cortex. Cresyl violet. X| 100.

Ryc. 2. Uszkodzone komórki nerwowe w korze mózgowej. Fiolet krezyłu. Pow. 200 X.

Fig. 2. Damaged nervous cells in cerebral cortex. Cresyl violet. X| 200.

Ryc. 3. Rozległe uszkodzenie kory amonalnej. Fiolet krezyłu. Pow. 3 X.

Fig. 3. Diffuse damage of hippocampal cortex. Cresyl violet. X 3.

Ryc. 4. Obrzęk istoty białej. H-E. Pow. 100 X.

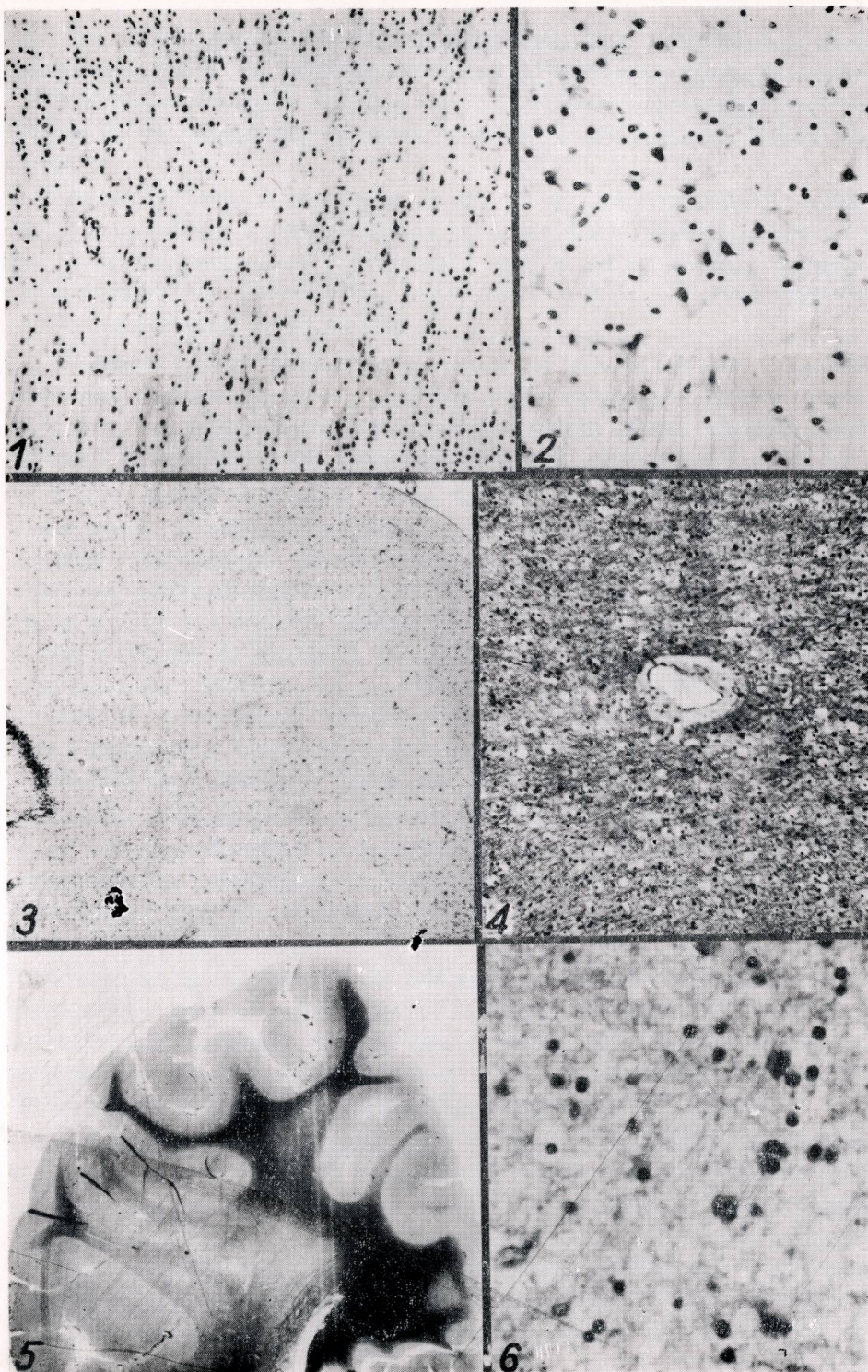
Fig. 4. White matter oedema. H-E. X| 100.

Ryc. 5. Martwica obrzękowa w istocie białej w okolicy styku ciemieniowo-potylicznego. Weil. Pow. lupowe.

Fig. 5. Oedematous necrosis in white matter in the region of parieto-occipital border-line. Weil meth. Magn. glass.

Ryc. 6. Niewielki odczyn komórkowy w obrębie martwicy istoty białej. H-E. Pow. 400 X.

Fig. 6. Slight cellular reaction within necrotic area of white matter. H-E. X 400.



poziomem alfa₂ globulin (20%). Pierwsze badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonane na początku obserwacji klinicznej było prawidłowe. W badaniu wykonanym na dwa dni przed zgonem stwierdzono 72 mg% białka. W badaniach rtg stwierdzono wybitne zmniejszenie mineralizacji kości.

Dziecko leczono: tetraweryną, methicyliną, hydrocortisonem, cedilaniem, witaminami, w tym witaminą D₃ w dawkach uderzeniowych i lekami przeciwdrgawkowymi (Thiopental). Rozpoznanie kliniczne: *encephalopathia pertussea*. *Pneumonitis bilateralis*. *Rachitis*. *Anaemia hypochromica*. *Hypotrepisia*. *Enterocolitis*.

Na sekcji ogólnej stwierdzono: zapalenie płuc i oskrzeli z martwicą wysięku. Zmiany zapalne w obrębie jelita cienkiego. Zmiany zwyrodnieniowe we wszystkich narządach. Rozszerzenie serca, zwłaszcza komory prawej. Wyniszczenie (dr Krystyna Wolska).

Sekcja mózgu wykazała: mózg symetryczny, o spoistości obniżonej obustronnie w okolicach ciemieniowych. Zakręty hipokampa i migdałki mózdzku wklinowane. Opony nieco zmleczałe w głębi rowków. Naczynia oponowe nastrzyknięte krwią. Na przekrojach czołowych przez półkule mózgowe było widoczne zatarcie granicy między korą, a istotą białą, która wykazywała obniżoną spoistość, a w okolicy styku ciemieniowo-potylicznego rozpadała się — zmiany te były symetryczne w obu półkulach. W tylnej części spoidła wielkiego, po stronie lewej stwierdzono kilka wybroczyn. Układ komorowy był symetryczny, zaciśnięty. W pniu i mózdzku makroskopowo zmian nie stwierdzono.

Badanie mikroskopowe wykonano na skrawkach pobranych przez półkule z okolicy czołowej, na poziomie w pełni rozwiniętych zwojów podstawy, płatów ciemieniowych i potylicznych oraz śródmózgowia, opuszki i mózdzku. Skrawki barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, met. van Gieson i Weila.

W całej korze mózgowej było widoczne bardzo duże uszkodzenie struktur szarych (ryc. 1), od drobnych plackowatych ubytków komórkowych przez wypadanie całych warstw komórkowych, głównie III i IV, do całkowitego zatarcia budowy warstwowej kory, a zachowaniem jedynie pojedynczych, uszkodzonych komórek nerwowych, gleju i naczyń.

Uszkodzenie kory mózgowej było największe w okolicy ciemieniowej, w obszarach sąsiadujących z ogniskami rozpadu istoty białej. Występowała tu martwica niezupełna, obejmująca prawie wszystkie komórki nerwowe (ryc. 2) i w znacznym stopniu glej z towarzyszącym rozplemem drobnych naczyń. Kora amonalna była również uszkodzona — w komorze Sommera były zachowane jedynie pojedyncze neurony (ryc. 3). W istocie białej występowało zgąbczenie, obrzęk przydanki naczyń (ryc. 4), a w

okolicy styku ciemieniowo-potylicznego zmiany martwicze (ryc. 5) z niewielkim odczynem astro- i mikroglejowym (ryc. 6).

Neurony zwojów podstawy, wzgórza, pnia mózgowego i mózdzku były znacznie mniej uszkodzone, niż komórki nerwowe kory.

OMÓWIENIE

Obraz makroskopowy i mikroskopowy mózgu pozwala rozpoznać encefalopatię z obrzękiem mózgu i martwicę istoty białej na pograniczu unaczynienia tętnic mózgowych środkowych i tylnych.

Patogeneza niezapalnych powikłań mózgowych w krztuścu była i jest przedmiotem wielu dyskusji. Rozpatrywano możliwość występowania zatorów powietrznych w wyniku przechodzenia powietrza z pękających pęcherzyków płucnych do krwioobiegu. Stosunkowo rzadko stwierdzano w materiale sekcyjnym zmiany krwotoczne.

Toksemia i anoksemia były przyjmowane jako prawdopodobne przyczyny powstawania encefalopatii krztuścowej.

Badania ostatnich lat wykazały istnienie w ścianie komórkowej *Bordetella pertussis* substancji, która zwiększa wrażliwość myszek na histaminę, serotoninę i bradykininę oraz na infekcję i anafilaksję. Substancję tę, która chemicznie jest lipoproteidem nazwano czynnikiem HSF — histamine sensitizing factor. Czynnikiem HSF znajduje się również w szczepionce przeciwkrztuścowej, która jest zawiesiną zabitych bakterii. Początkowo uważano, że czynnik warunkujący wytwarzanie odporności i HSF stanowią jedną substancję. Dopiero badaczom japońskim Sato i wsp. (1970) udało się rozdzielić obie te substancje (Munoz, Bergman 1968, Kopačka 1968). Obecnie przyjmuje się, że mechanizm działania HSF polega na blokowaniu β -adrenergicznych receptorów. Wskazują na to badania Fishela i wsp. (cyt. wg Munoz, Bergman 1968), którzy wykazali, że czynniki blokujące β -adrenergiczne receptory, np. propranolol, naśladują działanie HSF. Aktualne wyniki badań doświadczalnych mogą więc sugerować, że główną rolę w mechanizmie powstawania powikłań krztuścowych odgrywa czynnik toksyczny (Munoz, Bergman 1968, Kopačka 1972). Również obserwacje kliniczne wskazują na taki ich patomechanizm. Opisano przypadki powikłań mózgowych występujących po szczepieniu szczepionką Di-Per-Te o obrazie takim, jak w przebiegu krztuśca. W przypadkach poszczepiennych nie występuje niedotlenienie związane z kaszlem i bezdechem. Po szczepieniu szczepionką Di-Te nie obserwowano tego typu zmian (Harmik 1970, Holt 1965).

W przedstawionym przypadku obraz neuropatologiczny może być wynikiem nałożenia się na pierwotne zmiany o charakterze encefalopatii

toksycznej wtórnych uszkodzeń anoksemicznych, spowodowanych przez zaburzenia krążeniowo-oddechowe, drgawki i obrzęk mózgu. Z obrzękiem można również wiązać martwicę istoty białej na pograniczu rejonów unaczynienia tętnic mózgowych środkowych i tylnych, będącą prawdopodobnie następstwem uciśnięcia tętnic mózgowych tylnych do brzegu namiotu mózdzku.

Zły stan ogólny dziecka przed zachorowaniem (czynna krzywica, duży niedobór wagi ciała) miał niewątpliwie wpływ na niepomyślny przebieg choroby. Przypadki powikłań krztuśca obserwowane w Dakarze doprowadziły Lafaixa (1971) do wniosku, że niedożywienie dzieci, a zwłaszcza niedobór białka wpływają istotnie na zwiększenie ich liczby.

Б. Шмидт-Сидор, Я. Гарганиш

СЛУЧАЙ КОКЛЮШНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме

Представленный случай касается 13-месячной девочки, у которой в процессе коклюша после 2—3 недель болезни имела место потеря сознания и судорги. Ребенок умер после нескольких дней.

На вскрытии мозга были обнаружены свойства отека с заклиновыванием миндалин в затылочное отверстие и обесторонние симметричные очаги размягчения в районе теменно-затылочного соприкасания. Микроскопическое исследование обнаружило изменения типа обобщенной гипоксической энцефалопатии, значительный отек, особенно выраженный в теменно-затылочной окрестности и на его фоне очаги некроза на границе васкуляризации задних и средних мозговых артерий.

Принимается, что мозговые осложнения в протекании коклюша зависят так от влияния бактериальных эндотоксинов, иммунологических реакций как и от гипоксии. Они имеют место в около 12% случаев. Исключительно бурный ход болезни в наблюдаемом случае позволяет подчеркнуть в патомеханизме повреждений роль отека, протекающего с нажимом задних мозговых артерий краем палатки мозжечка.

B. Schmidt-Sidor, J. Garganis

A CASE OF PERTUSSIS ENCEPHALOPATHY

Summary

The case concerns a 13 — months girl in which loss of conscience and seizures appeared after a several day's course of pertussis. The child died within few days.

The brain section revealed features of oedema with amygdaloid inherniation into foramen magnum and bilateral symmetric foci of encephalomalacia in the parieto-occipital region. Microscopic examination disclosed changes typical for

generalized hypoxic encephalopathy, marked oedema, particularly intensive in the parieto-occipital region with necrotic foci on its background situated on the borderline of middle — and posterior cerebral arteries vascularization.

The cerebral complications of *pertussis* are assumed to be related both to bacterial endotoxins and immunological reactions as well as to hypoxia. These complications are known to occur in 12% of cases. An exceptionally severe course of the disease noted in the present case allows to emphasize the role of oedema with compression of posterior cerebral arteries by cerebellar tent edge in the pathomechanism of damages.

PIŚMIENNICTWO

1. Arendt A.: Cerebral complications of whooping cough. *Virchov. Arch. Path. Anat.*, 1962, 46, 335—642.
2. Berg J. M.: Neurologic sequels of pertussis with particular reference to mental defect. *Arch. Dis. Child.*, 1959, 34, 322—324.
3. Berg J. M.: Neurologic complications of whooping cough. *World Neurol.*, 1961, 2, 56—64.
4. Csermely H., Faber V.: Diffus agykergi nekrosis pertussis nyoman. *Ideggy Szemle*, 1958, 17, 257—262.
5. Harmik Ch. A.: Major reactions after DPT-Polio vaccination in the Netherlands. *Inter. Symp. on Pertussis (Bilthoven 1969)*. S. Karger, Basel—München—New York 1970, 163—167.
6. Holt J. L. E.: *Pediatrics*. PZWL, Warszawa, 1965, 1374—1375.
7. Kopacka B.: Immunologiczne właściwości *Bordetella pertussis*. *Ped. Pol.*, 1972, 3, 361—370.
8. Lafaix C., Lemerrier G., Dumas M., Ancelle G., Rey M.: Encephalopathie aiguë de la coqueluche étude de 84 observations recueillies à Dakar. *Am. Pediatr. (Paris)* 1971, 18, 201—207.
9. Munoz J., Bergman R. K.: Histamine-sensitizing factor from *Microbiol* agents with special reference to *Bordetella Pertussis*. *Bacteriol. Reciens*, 1968, 32, 2, 103—126.
10. Ström J.: Reactions of a cerebral nature in conjunction with triple vaccination in Sweden. *Inter. Symp. on Pertussis (Bilthoven 1969)*. S. Karger, Basel—München—New York 1970, 157—160.

Adres autorek: Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego. Pruszków, ul. Partyzantów 2/4.

VICTOR W. D. SCHENK

MINOR DYSGENETIC CELLS AND CELL GROUPS IN THE PERINATAL CEREBELLUM

Neuropathological Section of the Laboratory of Pathological Anatomy of Medical
Faculty, Rotterdam, Holland

This paper deals with minor dysgenetic elements in the cerebellum. Already in 1897 Pflieger and Pilz wrote on dysgenetic cells and cell groups in the cerebellum. Brzustowicz and Kernohan (1952) studied 253 brains in serial slides. Bérard (1965) introduced the name „carrot” cells for small elongated cells which may be seen in premature and mature perinatal brains. They disappear completely in the course of the first year. Larroche (1967) provided some interesting information on this subject at the Third International Conference on Congenital Malformations at Scheveningen in 1967. She worked in the Laboratory of Yakovles.

In our research which started 6 years ago, we focused on the following dysgenetic formations: 1) microgyria spuria, mostly heterotopic microgyria spuria; 2) heterotopia of clusters of large neurons in the white matter; 3) carrot cells. The aim of this study was to find out possible correlations between the dysgenetic elements and the presence of congenital malformations in the body and the nervous system.

We collected 127 cerebella of immature, premature and mature children in the perinatal phase. We excluded all children who had lived longer than 14 days. We took care to select the same number of children with congenital anomalies in the body as without, wherever situated. We finally provided reasonably equal numbers of mature and premature children*.

All cerebella were embedded in paraffin and cut in sagittal direction. In most cases the medulla oblongata, the pons Varolii and parts of the mesencephalon were present in the slides. We looked in the medial level, in the paramedial level and in the lateral parts of the cerebellum. We

* We thank Dr. C.B.F. Daamen and Drs. J. Huber, both pediatric pathologists for their contributions, which consisted in scrupulous anatomical reports and accurate historiae morbi.

were particularly interested in the investigation of the velum medullare posterius and anterius, of the recessus lateralis and the white matter quite laterally of the nucleus dentatus. The nucleus dentatus on both sides was examined in all cases. A minimum of 10 slides were studied scrupulously. In several cases all kinds of stainings were carried out but the majority was seen in haematoxylin — eosin preparations.

Special attention was paid to the migration processes in the white matter but also in the lamina granularis externa of the cortex. We distinguished the absence of migration (= 0), the presence of migration (= 1) and the presence of many migration figures (= 2). Migration in the white matter at this age may be seen in the nodulus and in the distal lobi, hardly ever in the lingula and in the proximal lobi of the vermis (Fig. 1).

Microgyria spuria — well known in the hemispheric cortex — was rather rarely seen in the cerebellum. More often one came across heterotopies of tissue in the white matter which have all the characteristics of microgyria spuria. All the elements of the cortex (sc. 1. granules, Purkinje cells, and molecular parenchym) are present, but the laminar architecture is completely missing (Fig. 2). Here also we distinguished absence (= 0), presence at one place (= 1) and presence at several places (= 2).

In rare cases we came across of heterotopia of granules, but this appeared of too little importance to include it in our statistics.

The next element we studied was the heterotopia of large neurons. Since large ganglion cells are frequent, we only recorded them in our statistics when they were present in clusters of 10 or more cells. Here also, zero means: no clusters, (1) — presence at one place and (2) — presence at several places.

Finally the carrot-cells (Figs. 2, 3 and 4); they are difficult to determine with any precision. We considered elongated cells with dark nuclei, with somewhat angular protoplasm processes, occurring in clusters, often near to the vessels, as typical. It is however difficult to distinguish these carrot-cells from various other cells, e.g. the cells of the lamina granularis externa, proliferating cells of the subependymal keimcentra, migrating cells in the white matter and even microglial cells. The criterion of cluster building is useful, but not so easy to handle. Here again we distinguished between 0 = no carrot cells, 1 = presence at one place, 2 = presence at several places.

In the schematic drawing (Fig. 1) the localization of the migrating cells and the carrot cells may be seen. Carrot cells are often accumulated in the subependymal keimcentra but also in the nucleus dentatus.

It was stated:

1. It appears that the boys surpassed in number the girls. This is described by many authors (e.g. Daamen, 1966). We investigated 70 boys and 57 girls. In this respect no selection was made.

2. The maturity was judged by body weight, brain weight, anamnestic information and by the development of the cerebellar cortex. The boundary between immature and premature was not only determined by the clinical approach (sc. 1. the viability) but also by the anatomical approach. This border-line was not always easy to draw. Forty four of the selected children were mature, 46 were estimated premature and 37 — immature.

3. Sixty six of the 127 children had no congenital malformations according to paediatric and neuropathological views. From the rest (61 cases) 27 displayed malformations in one organ and 34 in two or more organs. These numbers (sc. 1. 66 and 61) were selected intentionally (Table 1 and 2).

Table 1. Occurrence of heterotopies (incl. carrot cells) in case of congenital malformations

Tabela 1. Heterotopie (carrot cells) w przypadku wrodzonych wad rozwojowych

Congenital defects Wady wrodzone	Heterotopic microgyria heterotopowe drobnouzwojenie	Carrot cells	Heterotopic gangl. cells Heterotopowe komórki zwojowe
Urogenital	16/18	16/18	13/18
Układ mocz. płciowy			
Digestive tract	21/25	22/25	22/25
Przewód pokarmowy			
Cardiovasc. system	28/29	28/29	22/29
Ukl. sercowo-naczyniowy			
Trisomia etc.	22/24	22/24	14/24
Trisomia			
Centr. nerv. system	28/29	28/29	20/29
Ośrodk. układ nerwowy			
No cong. def. bez zaburzeń	11/66	27/66	45/66

Urogenital malformations were found in 18 cases (never isolated). Malformations in the tractus digestivus were found in 25 cases (isolated in 5 cases).

Table 2. Occurrence of heterotopies (incl. carrot cells) in case of congenital malformation only in one system

Tabela 2. Heterotopie (carrot cells) w przypadku wrodzonych wad rozwojowych jednocukładowych

26 cases of congen. def. in one system 26 przypadków wad wrodzonych jednocukładowych	Heterotopic microgyria Heterotopowe drobnouczwoje- nie	Carrot cells	Heterotopic gangl. cells Heterotopowe komórki zwojowe
Urogenital	—	—	—
Układ mocz. płciowy			
Digestive tract	1/5	2/5	4/5
Przewód pokarmowy			
Cardiovasc. system	13/13	13/13	9/13
Układ sercowo-naczyniowy			
Trisomia etc.	2/3	2/3	2/3
Trisomia			
Centr. nerv. system	6/6	5/6	4/6
Ośrodkowy układ nerwowy			

In 29 cases cardiovascular malformations were found (isolated in 13 cases).

The number of cases with widespread malformations (limb-defects, hypognathia, hare lip, monoloid etc.) amounted to 24. In three of these cases no abnormality in the inner organs was found.

Finally 29 cases of malformations in the central nervous system were seen, of which 6 isolated. In two cases the mothers were having a latent diabetes during her pregnancy.

4. What is the connection between congenital malformations in the body and the presence of the three described minor dysgenetic elements in the cerebellum? In the Table 3 the most important results of our investigations are to be seen.

In these figures distinction was made between absence (—) and presence (+) of heterotopic microgyria, clusters of large neurons and carrot cells. Column (1) shows that the frequency with which heterotopic microgyria occurs in brains of children with congenital malformations is very much higher than for cases where no malformations were observed. Column (2) shows that heterotopic large neurons occur with equal frequency in the group where malformations are present and in which such malformations were not observed. The same effect, as described in column 1, though somewhat less dominant, is observed with respect to carrot cells (column 3).

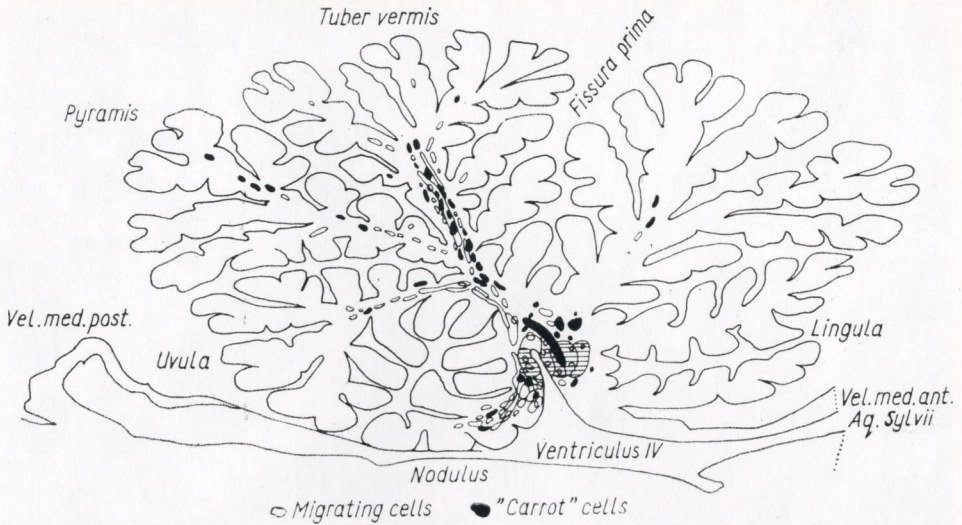


Fig. 1. Schematic drawing of the cerebellar vermis. Summary of findings in 13 cases of children without malformations and 6 cases of children with congenital malformations.

Ryc. 1. Schemat robaka mózdzku. Zestawienie obserwacji 13 przypadków bez wad i 6 przypadków z wrodzonymi wadami.

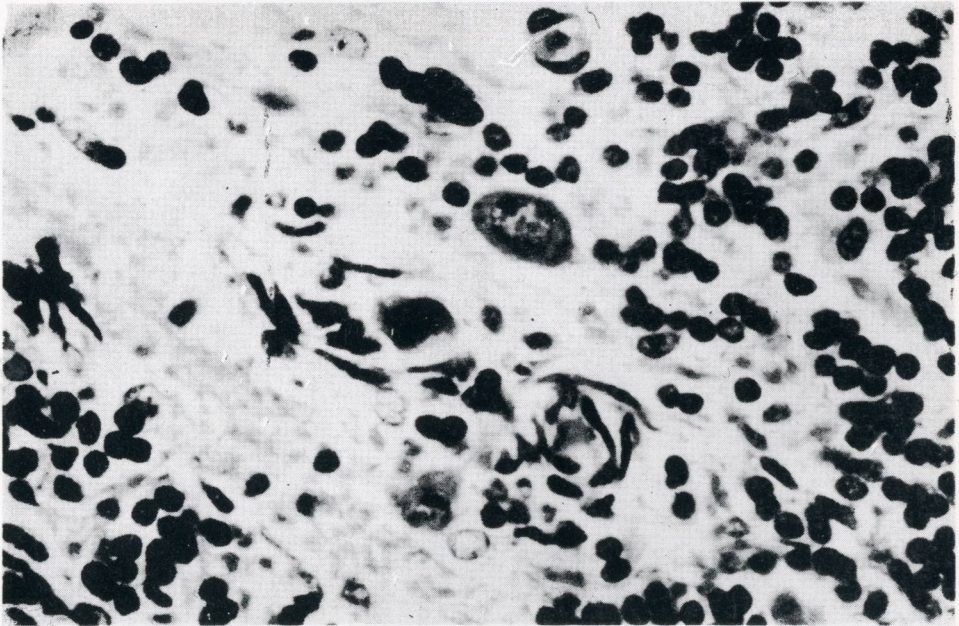


Fig. 2. Heterotopic microgyria. All elements of the cerebellar cortex may be seen. Between them „carrot” cells. White matter. H—E. $\times 450$.

Ryc. 2. Heterotopowe drobnouzwójzenie. Widoczne wszystkie elementy kory mózdzku. H—E. Pow. 450 \times .

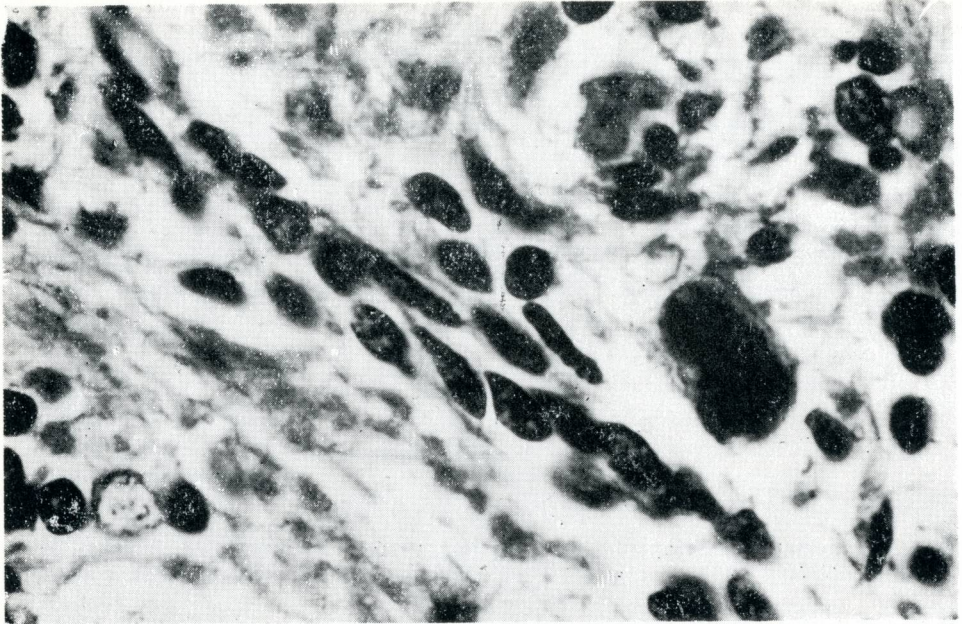


Fig. 3. „Carrot” cells in heterotopic microgyria of the cerebellum. H—E. $\times 860$.
Ryc. 3. „Carrot cells” w heterotopowym drobnouzwrojeniu mózdzku. H—E. Pow. 860 \times .

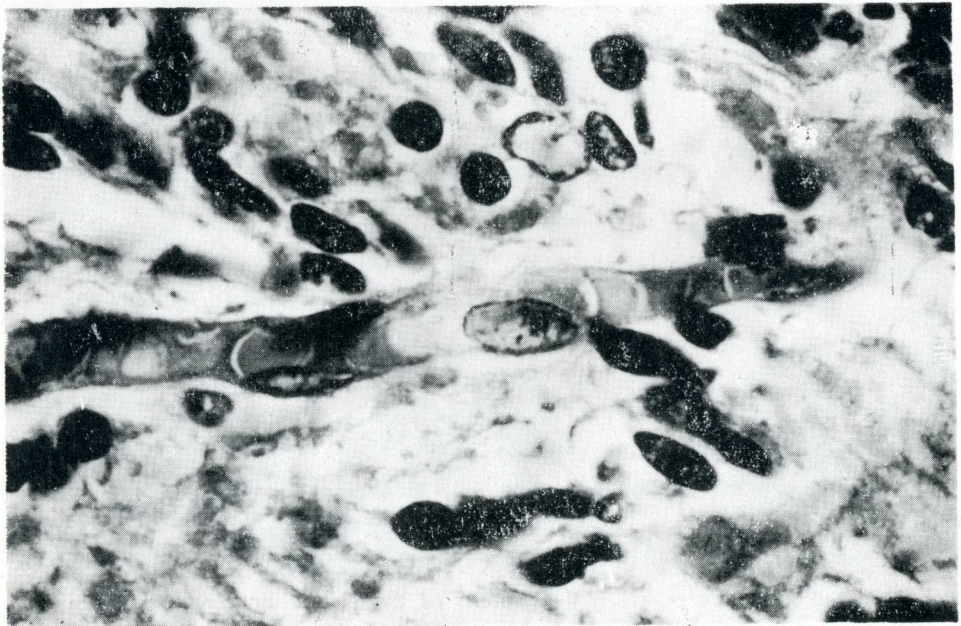


Fig. 4. „Carrot” cells in the neighbourhood of a capillary. H—E. $\times 860$.
Ryc. 4. „Carrot cells” w sąsiedztwie włosniczki. H—E. Pow. 860 \times .

Table 3. Relation between congenital malformations and heterotopies
(incl. carrot cells)

Tabela 3. Zależność pomiędzy wrodzonymi wadami rozwojowymi a heterotopiami

Number of cases Liczba przypadków	(1) Heterotopic microgyria Heterotopowe drobnouzwojenie		(2) Heterotopic large neurons Heterotopowe duże neurony		(3) Carrot cells	
	+	-	+	-	+	-
	61 children with cong. mal- formations 61 dzieci z wrodzonymi wa- dami rozwojowymi	55	6	45	16	55
66 children without cong. malformations 66 dzieci bez wrodzonych wad rozwojowych	12	54	46	20	28	38
	67	60	91	36	83	44

Where we concluded to „higher frequencies” or „interrelation” of phenomena, these conclusions were tested statistically by applying Pearson's χ^2 — test.

Most striking is the contrast between the clusters of large cells and the heterotopic microgyria (Larroche made the same observation, 1967).

Before discussing the presence of dysgenetic elements in the cerebellum and their significance, it is necessary to recall some facts and theories about ontogenesis. According to most authors we may distinguish between primary and secondary keim-centra. The primary centra are situated in the „Flügel” — plates. They contribute directly to formation of the stem nuclei of the cerebellum and its cortex (Purkinje cells, Golgi-cells and a part of the granules).

The secondary centra which in later phases are to be seen in the lamina granularis externa have a more disputed and uncertain origin. Many authors think they originate from the rhombic lips (f.i. van Voort, 1960). Other students think they originate from the cells of the roof-plate which in earlier stages covered the mass of the „Flügel” — plates that had grown medially together (Woodard, 1961). Hanaway (1967) supported the theory that the lamina granularis externa is formed by cells which migrate directly from the ventricular keimcentra (chicken).

We know much more about the processes in the perinatal period than in the early time of pregnancy. With the tritiated thymidine labelling method (Fujita, 1966; Altman, 1965) it was possible to follow exactly the migration processes from the primary and from the secondary ke-

imcentra in mice and rats in the perinatal stage (Larsell, 1952; Uzman, 1960; Ebels, 1969). It is taken for granted that the lamina granularis externa plays an important part in the formation of the cells content of the lamina granularis interna and the lamina molecularis. It is likely that the Purkinje cells, which in man, differentiate only in the last months originate from the primary, ventricular keimcentra.

Only Hanaway (1967) investigated the early stages of development with the tritiated thymidin method in chicken. No data about the early stages in mammalia is available.

All investigators agree that a very complicated process of cell proliferation, of cell migration and cell differentiation takes place from the early months of pregnancy to birth including the first weeks of postnatal life. Teratology teaches that these three processes (proliferation, migration and differentiation) are to some degree independent from one another. It is striking that although a rich abundance of cell material is produced a great number of cells decay completely (Saunders, 1966). It is extraordinary difficult to distinguish between normal and abnormal cells in these late phases of development. Large neurons in the white matter of the new born are quite normal, even in clusters. But it is certain that many of these cells disappear in later phases.

In the heterotopic tissue of the cerebellum we can distinguish several types:

- a. The first type consisting of a single cell
- b. The second type consisting of clusters of cells of one type
- c. The third type consisting of clusters of cells, composed of all elements of the cortex.

We assume that the heterotopy is the result of arrest of migration, possibly slowing down of migration. If this is true, we must conclude that some cells migrate singly, others in clusters of the same kind of cells and others in clusters of cells composed of all elements of the cortex.

Obviously all these cells may differentiate at the „wrong” places. The third category moreover needs its place of destination for attaining its architectural arrangement i.e. the cortex. From these considerations the hypothesis is made, that the occurrence of heterotopic microgyria together with congenital malformations elsewhere in the body is caused by the same agents. We know only little about the kind of trouble the development undergoes. The teratogenic influences may be active for a short time, but it is also possible that the agents are exercising their influence for a great part of the pregnancy. It is a long time before the migration processes have come to an end and all cell groups from the keimcentra have reached the right places of the full grown

organism. These migrating cells seem to be extremely vulnerable and moreover migration processes are easily disturbed. The normal presence of numerous single large heterotopic neurons (possibly clusters of these cells) proves that these processes are always characterized by a certain wealth of cell production, but also by a great vulnerability.

Carrot cells — Our hypothesis is that these cells are cells migrating from the keimcentra in the ventricle walls. In the schematic drawing (Fig. 1) one may see the localization of these „carrot” cells and of other clearly migrating cells. Between both categories there is no essential difference in place. This diagram suggests that the carrot cells have the same origin as the migrating cells in the nodulus and in the neighbourhood of the nodulus: the ventricular keimcentra.

Another argument is the disappearance of all migrating cells in the first half of the first year: the carrot cells are very rare some weeks after birth. The localization around blood vessels is fairly typical of carrot cells, but the localization may be seen in the keimcentra. Agglomeration of keimcentra cells in the Virchow Robin spaces is very common, but it is a curious finding that this type of cells (sc. 1. the carrot cells) is so rare in the hemispheres. Nevertheless we found carrot cells in the capsula interna of some premature children. At this place we faced cells migrating from the keimcentra in the *terminalis area* towards the *corpus striatum*.

When we approach the problem of the carrot cells on a purely morphological basis we have but few starting points (Figs. 2, 3 and 4). According to many students the carrot cells show resemblance to 1) ependymal proliferating cells, 2) cells of the lamina granularis externa, 3) microglia cells, 4) neural crest cells, 5) medulloblastoma cells (Gullotta, 1967). We did not come across convincing arguments in this way of approach. Up till this moment no staining or impregnation method has been described which gives a picture with decisive morphology. Possibility 1 and 2 are both to be taken into consideration. We had the impression that there is very little resemblance to medulloblastoma cells. In these cerebellar tumours we seldom find this type of dark and elongated nuclei. The tumour cells are much more oval or round and have a bright nucleus. It is far more tempting to postulate resemblance to Hortega cells. The presence near the vessels is striking (Figs 3 and 4). Other morphological properties (f.i. argentophilia) however are absent. Moreover microglia activity is rather to be expected diffusely in the grey matter than in the localization we indicated in Fig. 1. We were struck by symptoms of cell decay, by pycnotic and fragmented nuclei. The same kind of decay one may find in all keimcentra, but in this case we find it in migrating cells. Hence it was not surprising that we

found these defective cells in brains of children with congenital malformations. But also in the brains of children who lived in severe stress situations we may see this decay.

It would be most interesting to compare the problems connected with migration processes discussed here, with similar problems that may be observed in cases of lissencephaly. Best known is the migration failure in the lissencephalic hemispheres. But most investigations in the medulla oblongata showed damage of the migration processes in the ontogenesis of the inferior olives and the pontine nuclei (Schenk, 1966). Nothing is known about carrot cells in these cases. One can explain this negative finding easily as most of these lissencephalic children die years after all migration processes have come to an end.

В. В. Д. Шенк

ДИСГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ В МОЗЖЕКЕ НОВОРОЖДЕННОГО

Резюме

Целью работы было обнаружение наличия дисгенетических элементов в мозжечке в виде гетеротропной микрогирии, гетеротропных группировок ганглионарных клеток а также так называемых „carrot cells” у новорожденных, умерших до 14 дня жизни а также их корреляция с дефектами развития других органов.

Материал исследований составляло 127 случаев, составляющих в равных пропорциях новорожденных с доношенных беременностей а также не ранних и преждевременных родов. Аналогичным образом складывались пропорции между случаями с сосуществованием и без сосуществования врожденных дефектов.

Была обнаружена высоко достоверная корреляция между наличием врожденных дефектов во внутренних органах и наличием гетеротропной микрогирии. Такая же корреляция имеется между нарушениями в развитии органов и наличием так называемых „carrot cells”. Отсутствовала же она в случае гетеротропных гнезд больших клеток и наличия врожденных дефектов в органах.

Автор считает, неправильности развития даже в отдельном органе всегда сосуществуют с наличием дисгенетических элементов в центральной нервной системе. Предполагается, что тот же фактор, который вызывает нарушения развития органов, является причиной нарушений миграции в центральной нервной системе.

V. W. D. Schenk

DYSGENETYCZNE ELEMENTY W MÓZDŻKU NOWORODKA

Streszczenie

Celem pracy było stwierdzenie obecności elementów dysgenetycznych w mózdku w postaci heterotopowej mikrogyrii, heterotopowych ugrupowań komórek zwojowych oraz tzw. „carrot cells” u noworodków zmarłych do 14 dnia życia oraz ich powiązania z wadami rozwojowymi innych narządów.

Materiał do badania stanowiło 127 przypadków obejmujących w równych proporcjach noworodki z cięż donoszonych oraz z porodów niewczesnych i przedwczesnych. Podobnie układały się proporcje między przypadkami z współistnieniem i bez współistnienia wad wrodzonych.

Stwierdzono wysoce znamiennej korelację między występowaniem wad wrodzonych w narządach wewnętrznych a obecnością heterotopowego drobnouzwolenia. Taka sama korelacja występuje między narządowymi zaburzeniami rozwojowymi a obecnością tzw. „carrot cells”, brak jej natomiast między występowaniem heterotopowych gniazd dużych komórek i obecnością wrodzonych nieprawidłowości w narządach.

Autor uważa, że nieprawidłowości rozwojowe w pojedynczym nawet narządzie współistnieją zawsze z występowaniem elementów dysgenetycznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Przypuszcza, że ten sam czynnik, który powoduje narządowe nieprawidłowości rozwojowe jest przyczyną zaburzeń migracji w ośrodkowym układzie nerwowym.

REFERENCES

1. Berard-Badier, M., Colmant, H. J., Jacob, H., Solcher, H.: *Über die Spindel- und Rundzelldysgenesien im Dentatumfließ und ihre Genese.* Acta Neuro-path., 1965, 5, 243—251.
2. Brzustowicz, R. J., Kernohan, J. W.: *Cellrests in the region of the fourth ventricle.* Arch. Neur. Psych., 1952, 67, 585—591.
3. Daamen, C. B. J.: *Perinatale sterfte in Rotterdam.* Ac. Thesis, Leiden 1966.
4. Ebels, E. J.: *De rijping van het cerebellum.* Ac. Thesis, 1969. Uitg. van Denderen, Groningen 123 pag.
5. Gullotta, F.: *Vergleichende Untersuchungen zur Morphologie und Genese der sogenannten Medulloblastoma.* Acta Neuropath., 1967, 8, 76—83.
6. Hanaway, J.: *Formation and differentiation of the external granular layer of the chick cerebellum.* J. Comp. Neur., 1967, 131, 1—14.
7. Larsell, O.: *The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat.* J. Comp. Neurol., 1952, 97, 281.
8. Saunders, J. W. Jr.: *Death in embryonic systems.* Science, 1966, 154, 604—612.
9. Schenk, V. W. D.: *Lissencephalia.* Psych. Neurol. Neurochir., 1969, 69, 297—303.
10. Uzman, H., Lahut, L.: *The histogenesis of the mouse cerebellum as studied by its tritiated thymidine uptake.* J. Comp. Neurol., 1960, 114, 137—159.
11. Voort, M. R. M. J. van de: *De ontwikkeling van de ruitlijst bij de witte rat.* Ac. Thesis, Nijmegen 1960.
12. Woodard, J. S.: *Origin of the external granule layer of the cerebellar cortex.* J. Comp. Neurol., 1960, 114, 65—73.

Authors' adress: Dr V. W. D. Schenk, Medische Faculteit, Rotterdam, Holland.

Sprostowanie

W zeszytcie 1, tomu 11 „Neuropatologii Polskiej” we wspomnieniu poświęconym pamięci doc. dr med. hab. Andrzeja Głuszcza, pomyłono imię opiekuna i wychowawcy doc. A. Głuszcza — prof. dr n. med. Aleksandra Pruszczyńskiego, Kierownika Zakładu Anatomii Patologicznej AM w Łodzi, za co Redakcja i autor wspomnienia gorąco przepraszają prof. A. Pruszczyńskiego.

DANUTA MASLIŃSKA, MARIA HONOWSKA

METABOLIZM OKSYDO-REDUKCYJNY W MÓZGACH PŁODÓW PO NIEDOTLENIENIU *

(Badania chemiluminescencyjne)

Zespół Neuropatologii CMDiK PAN

Kierownik Zespołu: prof. M. J. Mossakowski

Zakład Parazytologii PAN

Kierownik Zakładu: prof. W. Michajłow

Schorzenia matek w okresie ciąży są często przyczyną uszkodzeń i wtórnych zaburzeń w rozwoju osobniczym ich potomstwa. Obraz kliniczny tych następstw zależy od stopnia zaawansowania ciąży i nasilenia czynników szkodliwych, działających na płód (Towbin 1969).

Obserwacje kliniczne noworodków, które w okresie okołoporodowym przeszły zaburzenia hipoksemiczno-ischemiczne wskazują, że posiadają one mniejszą odporność osobniczą. Noworodki, które przeżywają rozwijają się gorzej (Nyka 1972, Roszkowski i wsp. 1966). Dotychczasowe badania kliniczne nie doprowadziły do ustalenia bezpośrednich zależności między stopniem i przebiegiem niedotlenienia okołoporodowego a stwierdzanymi u dzieci objawami uszkodzenia układu nerwowego (padaczka, opóźnienia rozwoju psycho-ruchowego) (Apgar 1955, Berendes 1968).

W celu rozwiązania tego problemu podejmowane są badania doświadczalne na zwierzętach. Z licznych prac poświęconych temu zagadnieniu wiadomo, że niedojrzały mózg płodu i noworodka ma mniejsze zapotrzebowanie energetyczne w porównaniu z układem nerwowym dorosłych w pełni ukształtowanym i zmielinizowanym. W przypadku niedostatku tlenowego niedojrzały mózg może przez dłuższy czas pokrywać te niedobory na drodze przemian jedynie w zakresie cyklu glikolitycznego. Stąd wynika stosunkowo duża tolerancja na niedotlenienie u niedojrzałych osobników (Mossakowski i wsp. 1968, Seiler 1969). W związku z tym w układzie doświadczalnym, który ma być podstawą do bada-

* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową P. L. 480 U.S. Public Health Service, agreement 05-028-1.

nia uszkadzającego wpływu asfiksji na układ nerwowy płodu i noworodka należy zastosować takie jej nasilenie, które przełamie wyżej przytoczone mechanizmy ochronne.

Doniesienie dotyczy doświadczeń podjętych w celu sprawdzenia efektywności metody transzłozyskowego niedotlenienia płodów na drodze ogólnego niedotlenienia samic ciężarnych. Miało ono odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Czy stosowana metoda może wywołać zaburzenia w intensywności procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej płodu.

2. Jak długi jest czas trwania tych zaburzeń.

3. Czy hipoksja przebyta przez płód wpływa na intensywność procesów metabolicznych w rozwoju osobniczym po urodzeniu.

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto 16 szczurów — samic rasy Wistar w 18 dniu ciąży, z których 10 niedotleniono jednorazowo w szczelnie zamkniętej komorze o pojemności 800 ml. Zwierzęta oddychały mieszkanką gazową o samodzielnym zmieniającym się składzie. W miarę upływu czasu następował spadek zawartości tlenu i wzrost ilości dwutlenku węgla. Stopień niedotlenienia określano na podstawie objawów klinicznych. Zwierzęta wyjmowano z komory w końcowym okresie spazmatycznych oddechów preagonalnych.

Zwierzęta podzielono na dwie grupy: Pierwsza grupa liczyła 10 samic, z których 5 niedotleniono, a pozostałe 5 stanowiły grupę kontrolną. Badanie przeprowadzono na homogenatach tkanki mózgowej płodów w 1, 3, 6, 8 i 9 godzin po niedotlenieniu. Druga grupa składała się z 6 samic, z których 4 poddano niedotlenieniu i pozwolono aby urodziły i wychowały swoje potomstwo. Potomstwo dwóch samic potraktowano jak grupę kontrolną. Materiałem do badania w tej grupie były mózgi młodych szczurów w 2, 7, 8, 9 i 18 dniu życia.

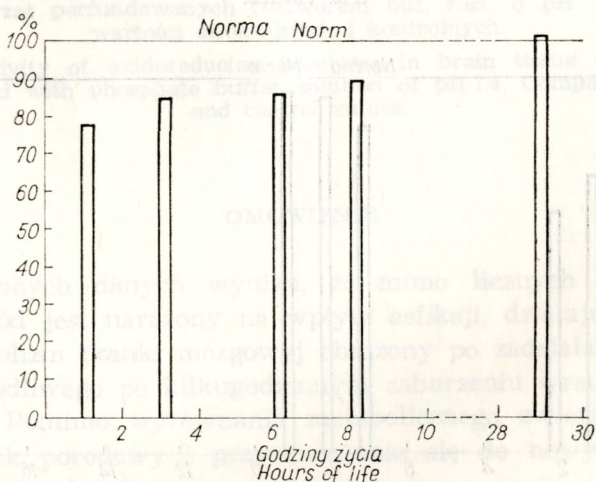
Intensywność procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej zwierząt doświadczalnych badano metodą chemiluminescencyjną. Metoda ta jest chętnie stosowana w badaniu materiału biologicznego ze względu na dużą dokładność i czułość pomiarów (Johnson 1955, Khan 1964, Tarusow i wsp. 1961, Wasiliew 1762). Zasada jej polega na przyspieszaniu wybranej reakcji modelowej: pyrogalol + H_2O_2 przez homogenaty tkankowe. Zachodzące w nich procesy oksydo-redukcyjne nasilają chemiluminescencję reakcji podstawowej. Promieniowanie powstające podczas reakcji utleniania pyrogalolu wychwytywane przez

fotopowielacz jest rejestrowane przez układ liczników elektronowych. Ze względu na możliwość, że hemoglobina zawarta w układzie naczyniowym mózgowi może mieć pewien wpływ na intensywność chemiluminescencji w zastosowanym układzie badawczym, wprowadzono badanie dodatkowe. Dokonano pomiarów chemiluminescencji w mózgach zwierząt perfundowanych przyżyciowo roztworem buforu fosforanowego o pH 7.4.

Badanie przeprowadzono na 4 zwierzętach w 4 dniu ich życia. Dwa z nich pochodziły z miotu niedotlenionego transłożyskowo w 18 dniu życia śródmacicznego, dwa należały do miotu kontrolnego. Zwierzęta perfundowano przez dosercowe wprowadzenie roztworu buforowego fosforanowego o pH 7.4.

WYNIKI

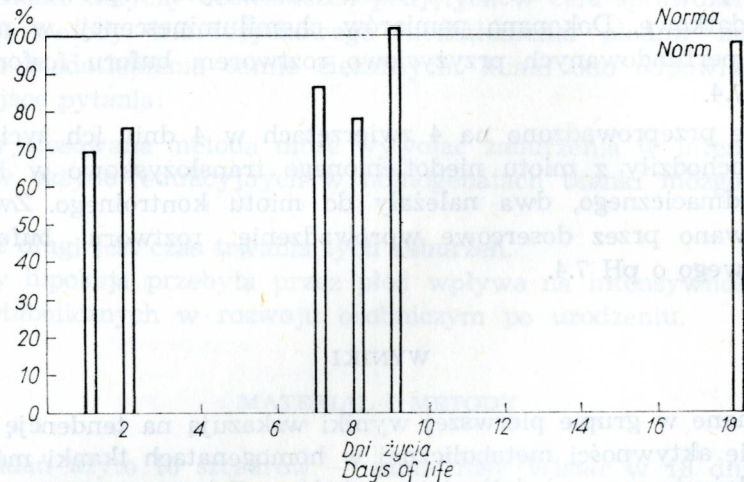
Otrzymane w grupie pierwszej wyniki wskazują na tendencję do obniżania się aktywności metabolicznej w homogenatach tkanki mózgowej po transłożyskowym niedotlenieniu płodów. Zaburzenia te utrzymują się przez 10 godzin od chwili zakończenia doświadczenia i wracają do normy po około 20 godzinach (schemat 1). W grupie drugiej obserwuje się skłonność do ponownego spadku aktywności procesów oksydo-reduk-



Schemat 1. Wartości średnie aktywności procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej płodów niedotlenionych transłożyskowo w odniesieniu do wartości kontrolnych.

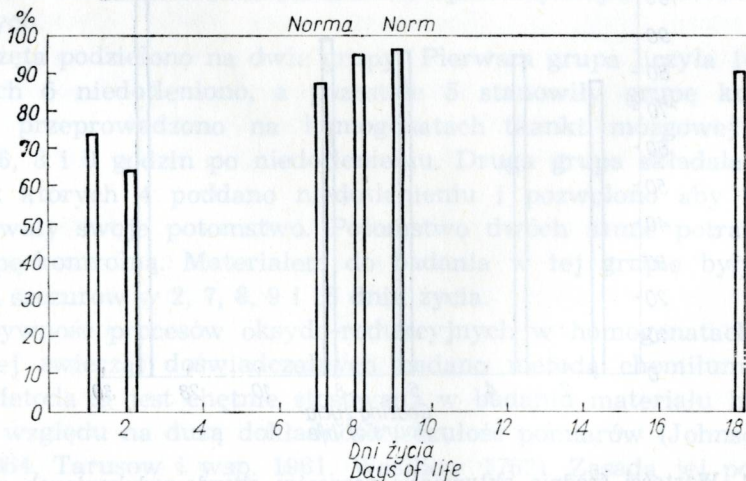
Diagram 1. Mean values of activity of oxidoreducing processes in brain tissue homogenates of fetuses subjected to transplacental anoxia in relation to control values.

cyjnych w homogenatach mózgowych noworodków. Obniżenie aktywności w mózгах badanych zwierząt jest największe w pierwszym tygodniu życia, czasem sięga do końca drugiego tygodnia (schemat 2 i 3).



Schemat 2. Aktywność procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej młodych szczurów z miotu I niedotlenionych transłożyskowo w odniesieniu do wartości kontrolnych.

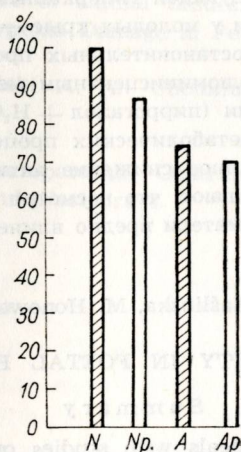
Diagram 2. Activity of oxidoreducing processes in brain tissue homogenates of young rats from the I litter subjected to transplacental anoxia in relation to control values.



Schemat 3. Średnie wartości aktywności procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej młodych szczurów z 5 miotów anoksyjnych w odniesieniu do wartości kontrolnych.

Diagram 3. Mean values of activity of oxidoreducing processes in brain tissue homogenates from 5 anoxic litters in relation to control values.

W grupie zwierząt perfundowanych homogenaty tkankowe zachowują różnice w nasileniu procesów metabolicznych między zwierzętami niedotlenionymi i kontrolnymi, mimo bezwzględnego spadku aktywności homogenatów po usunięciu krwi i znajdującej się w niej hemoglobiny (schemat 4).



Schemat 4. Aktywność procesów oksydo-redukcyjnych w homogenatach tkanki mózgowej zwierząt perfundowanych roztworem buf. fosf. o pH 7,4. Zestawienie wartości anoksyjnych i kontrolnych.

Diagram 4. Activity of oxidoreducing processes in brain tissue homogenates of animals perfused with phosphate buffer solution of pH 7.4. Comparison of anoxic and control values.

OMÓWIENIE

Z przytoczonych danych wynika, że mimo licznych mechanizmów obronnych płód jest narażony na wpływ asfiksji, działającej na ustrój matki. Metabolizm tkanki mózgowej obniżony po zadziałaniu tego typu czynnika szkodliwego po kilkugodzinnym zaburzeniu wraca do wartości kontrolnych. Pomimo wyrównania metabolicznego zwierzęta te gorzej znoszą wysiłek porodowy i przystosowanie się do nowych warunków środowiska po urodzeniu.

Powyższe doniesienie stanowi wynik wstępnych doświadczeń, które będą podstawą do podjęcia dalszych badań morfologicznych i histochemicznych, pogłębiających znajomość wpływu anoksji transłożyskowej na rozwijający się układ nerwowy.

Д. Масьлинська, М. Хоновска

ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В МОЗГАХ ПЛОДОВ ПОСЛЕ ГИПОКСИИ

Резюме

Сообщение касается исследования влияния трансплацентарной гипоксии на окислительно-восстановительный метаболизм мозгов плодов и крысиных новорожденных. Беременные самки помещались в закрытом сосуде и подвергались воздействию гипоксии с последующей гиперкапнией. Исследования проводились на мозгах плодов в 1—24 часа и у молодых крыс — 2 — 20 дней после гипоксии. Интенсивность окислительно-восстановительных процессов в гомогенатах мозговой ткани исследовалась хемолуминисцентным методом. Ее принцип сводится к усилению модельной реакции (пиррогалол + H_2O_2) тканевыми гомогенатами. Было обнаружено снижение метаболических процессов в мозгах плодов до 10 часов после гипоксии и вторичное снижение активности в первые дни после рождения. Исследования указывают, что несмотря на многочисленные оборонительные механизмы асфиксия матери вредно влияет на нервную систему плода.

D. Maślińska, M. Honowska

OXYDOREDUCTIVE ACTIVITY IN FOETAL BRAINS AFTER ANOXIA

Summary

The present communication deals with studies on the effect of transplacental hypoxia on oxydo-reducing activity in foetal and neonatal rat brains. Pregnant females were placed in a closed chamber and subjected to hypoxia, which resulted in hypercapnia. Studies were carried out on foetal brains 1—24 hrs after hypoxia and on those of young rats 2—20 days after hypoxia. The intensity of oxydo-reducing processes in brain tissue homogenates was examined with the chemiluminescence method, consisting on the manyfold increase of the model reaction (pyrogallol + H_2O_2) by the homogenates. A decrease of metabolic processes in foetal brains was being observed until the 10th hour after hypoxia, whereafter this effect appeared again in the first days after birth. Asphyxia of mother is concluded to produce a harmful effect on the nervous system of foetus, despite the existence of a number of protective mechanisms.

PIŚMIENNICTWO

1. Apgar V.: Neonatal anoxia. *Pediatrics*, 1955, 15, 653—662.
2. Berendes H. W.: Cerebrale spätschaden nach perinataler Asphyxie, *Gynäkologie*, 1968, 2, 94—98.
3. Johnson F. H.: *The Luminescence of Biological Systems*. Am. Ass. for the Adv. of Sci., Washington D. C. 1955.
4. Khan A. U., Kasha M.: Rotational structure in the chemiluminescence spectrum of molecular oxygen in aqueous systems. *Nature*, 1964, 204, 241.
5. Mossakowski M. J., Long M., Myers R. E., Rodriguez H. de Curet, Klatzo I.: Early Histochemical Changes in Perinatal Asphyxia. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1968, 27, 500—516.

6. Nyka W.: Okołoporodowe uszkodzenie hypoksemiczne w mózgach płodów i noworodków — maszynopis.
7. Roszkowski J., Szamborski J., Laskowska H., Troszyński M.: The Presence of Glicogen in the foetal — Neonatal Tissues with special references to the cause of Fethal exit. Intra—Uterine Dangers of the Foetus. Proceedings of a Symposium, Prague, October 11th—14th 1966.
8. Seiler N.: Enzymes. Handbook of Neurochemistry — red. A. Lajtha. Plenum Press — N. York — 1969, t .1, 325—355.
9. Tarusow B. N., Paliwoda A. J., Kurawlew A. J.: Change of superweak spontaneous luminescence of animal tissues. Biofizika, 1961, 6, 490.
10. Towbin A.: Cerebral Hypoxia Damage in Fetus and Newborn. Arch. of Neurology, 1969, 20, 35—43.
11. Wasiliew R. F., Wierutiński A. A.: Chemiluminescence and oxidation. Nature, 1962, 194, 1276.

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

JERZY KULCZYCKI

MORFOLOGICZNE PODŁOŻE PROCESU STARZENIA SIĘ MÓZGU

Klinika Neurologiczna Instytutu Chorób Nerwowych i Zmysłów
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik: prof. dr M. Jarema

Wśród nie rozwikłanych problemów neuropatologicznych zagadnienie starzenia się mózgu wydaje się szczególnie trudne. Pierwszą przeszkodę na drodze do opracowania jednolitej teorii starzenia się tkanki nerwowej stanowi budowa mózgu, która nie polega w odróżnieniu od innych narządów mięszzowych na powtarzaniu się takich samych elementów strukturalnych, a przedstawia zespół układów czynnościowych o rozmaitych cechach morfologicznych i różnej dynamice rozwoju oraz inwolucji. Dla morfologa oznacza to dużą zmienność obrazów prawidłowych i patologicznych w poszczególnych okolicach mózgowia i zmusza do uwzględniania w ocenie spostrzeganych odchyłeń wpływu takich czynników jak cyto-, mielo- i angioarchitektonika, rozmieszczenie i skład tkanki glejowej, właściwości biochemiczne i elektro-fizjologiczne. Największe trudności stwarza interpretacja obserwowanych obrazów. Zaburzenia funkcji tkanki nerwowej mogą być w przybliżeniu prawidłowo „odczytane” tylko w przypadkach procesów chorobowych, toczących się z większym dynamizmem. Inwolucja jest w warunkach fizjologicznych długim etapem życia. Zmiany, które w jej przebiegu narastają, wywołują określone mechanizmy kompensacyjne i umożliwiają ich długotrwałe działanie. Charakter czynności neuronów mózgu jest tak swoisty i dotyczy sfery tak różnej od zakresu działania komórek innych narządów, że od dawna przestano się tutaj spodziewać prostej korelacji morfologiczno-fizjologicznej. Te okoliczności sprawiają, że morfolog musi zachować jak najdalej idącą ostrożność w odpowiedzi na pytanie, czy obserwowane przezeń zmiany starcze w mózgu są istotnym wykładnikiem inwolucji i mogą świadczyć o dezintegracji umysłowej. Przykładem najbardziej przekonującym i budzącym najmniej kontrowersji z przejawów starzenia się mózgu jest jego zanik. Zarówno pneumoencefalografia jak i autopsja ujawniają nierzadko znaczne wodogłowie wewnętrzne i zaniki korowe u starców, którzy do końca życia byli zupełnie sprawni

umysłowo. Zdarzają się również przypadki odwrotne, istotne w większych opracowaniach statystycznych, ale nie stanowiące tak przekonywającego dowodu tych rozbieżności. Badania mikroskopowe od dawna wykazują narastające z wiekiem ubytki i obkurczenia neuronów (einfache Schrumpfung-Spielmeyera), kory mózgu, jąder podstawy, kory mózdzku i innych skupisk istoty szarej. Opracowana przez Glagoleva metoda ilościowego oznaczania stosunku powierzchni zajmowanej przez komórki do określonej płaszczyzny preparatu potwierdziła obiektywnie te obserwacje (cyt. wg Hempla 1969). Wspomniane wyżej różnice topograficzne w obrębie mózgowia utrudniają ocenę klinicznego znaczenia tych zmian. Dogodniejszym modelem do tego rodzaju badań jest rdzeń kręgowy, którego budowa jest już stosunkowo dobrze poznana zarówno pod względem morfologicznym, jak i czynnościowym. Licząc włókna nerwowe, wchodzące w skład korzonków grzbietowych i powrózków grzbietowych rdzenia, wykryto znaczne ich zanikanie, postępujące wraz z wiekiem i obejmujące (w 6—8 dekadzie życia) do 30% wszystkich włókien. Temu procesowi towarzyszy, a nawet go wyprzedza i znacznie przewyższa zanikanie ciałek czuciowych Meissnera w skórze. Ubytki mogą tu dochodzić do 75% w grupie wieku od 65 do 90 lat (Bolton i wsp. wg Erbslöh 1969). Tym dużym zmianom zanikowym nie odpowiadają większe upośledzenia czucia epikrytycznego, ani obniżenie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych. Podobna sytuacja panuje w zakresie układu ruchowego rdzenia.

Przerzedzenia komórek ruchowych rogów brzusznych dochodzą do 30% powyżej 65 roku życia, jednak stosowanymi aktualnie metodami neurofizjologicznymi nie znajduje się w mięśniach uchwytnej reakcji odnerwienia (Morrison 1959, Erbslöh 1969), a histologicznie nie stwierdzono zaników, które można by porównać ze zmianami mięśniowymi obserwowanymi np. w stwardnieniu zanikowym bocznym.

Proces zanikowy jest tylko jednym aspektem przemian, zachodzących z wiekiem w tkance nerwowej. Szereg innych obserwowanych zmian nie ma wyraźnie charakteru zaniku, a nawet nosi pewne cechy zmian wytwórczych. Pojawiające się w ich przebiegu w tkance produkty mają mniej lub więcej wyraźny związek z nieprawidłowymi przemianami wewnątrzkomórkowymi. Charakter tych zmian pozwala na wyróżnienie w obrazie mikroskopowym kilku rodzajów dystrofii neuronalnych. Należą tu w pierwszym rzędzie: dystrofia barwikowa, dystrofia z wytrącaniem substancji srebrochłonnych i dystrofia neuroaksonalna. Każda z tych zmian posiada predylekcję do określonych okolic mózgowia i pewnych rodzajów komórek nerwowych. Najszerzej rozwija się zwykle dystrofia barwikowa. Obejmuje ona liczne formacje neuronów, oszczędzając tylko stosunkowo rzadkie skupiska komórek lipofobnych (Friede 1962). W od-

różnieniu od niej starcza dystrofia neuroaksonalna dotyczy tylko nielicznych zespołów komórkowych (strefa siateczkowata istoty czarnej, wewnętrzna część gałki bladej, jądra opuszkowe pęczków grzbietowych). Dystrofia z wytrącaniem produktów srebrochłonnych jest zbiorczym określeniem kilku grup zmian: alzheimerskiego zwyrodnienia włóknkowego, zwyrodnienia ziarnisto-wodniczowego i płytki (plaki) starczej. Dwie pierwsze uszkadzają perikarium komórek nerwowych, ostatnia rozwija się na podłożu neuropilu. Na ogół są one zlokalizowane w *izocortex* z tendencją do większego zagęszczania w płatach skroniowych. W zakresie *allo-cortex* zajmują przede wszystkim sektor Sommera (Seitelberger 1969). Podkorowe formacje istoty szarej, a szczególnie pień i rdzeń kręgowy są zazwyczaj zaoszczędzone.

Wszystkie wymienione rodzaje dystrofii neuronów mogą narastać w starzejącym się mózgu bez wyraźnej współzależności. Różne ich nasilenie oraz rozmaity stopień współistniejących zmian zanikowych prowadzą do powstawania obrazów typowych dla poszczególnych przypadków. Odrębność tę podkreśla jeszcze różne nasilenie uszkodzeń ścian naczyń krwionośnych (*Arteriosclerosis*, *Physiosclerosis*) i odchylenia w reakcji tkanki glicyjowej.

Odkrycie dystrofii neuronalnych (z wyjątkiem później opisanej dystrofii neuroaksonalnej) miało miejsce na przełomie XIX i XX wieku, w okresie bujnego rozwoju nauk morfologicznych. Stało się to bodźcem do intensywnych badań histologicznych, nad cechami morfologicznymi nowoodkrytych zmian oraz ich formalną genezą (Braunmühl 1957). Należy jednak przypomnieć, że już w pierwszych opisach dystrofii zwrócono uwagę na pojawianie się tych zmian również w niektórych procesach chorobowych. Późniejsze badania potwierdziły i uzupełniły pierwsze spostrzeżenia nowymi obserwacjami. Wiadomo dziś, że plaki starcze występują niekiedy w przebiegu chorób nowotworowych, w stwardnieniu zanikowym bocznym, w idiocji amaurotycznej i należą do obrazu choroby Alzheimera. Alzheimerskie zwyrodnienie włóknkowe obserwuje się w rdzeniowym niedowładzie kurczowym, encefalopatii bokserów, epidemicznym zapaleniu mózgu i innych. Wzmoczone odkładanie się lipofuscyny występuje w neuronach lipofilnych (np. w oliwie dolnej) po ciężkich infekcjach lub intoksykacjach. Można przyjąć, że nie ma takiej starczej dystrofii neuronalnej, której nie spotkano w różnych stanach chorobowych. Sugeruje to, że nawet wówczas, gdy zmiany te traktujemy jako dowód starzenia się tkanki nerwowej, mogą one być dowodem patologii tego okresu życia, a nie wykładnikiem fizjologicznej involucji. Porównanie ilościowe plak i zmian fibrylarnych w mózgach osób zmarłych z objawami demencji starczej i starców bez objawów otępiennych wykazało dużo większe nasilenie zmian w pierwszej z tych grup

(Dayan 1970). Próba wytłumaczenia tych różnic zaburzeniami krążenia mózgowego nie dała zadowalających wyników. Wprost przeciwnie, na większym materiale wykazano, że zmiany miażdżycowe w mózгах osób z demencją starczą są przeciętnie mniej zaawansowane, niż w „zdrowej” grupie kontrolnej w tym samym wieku (Gerhard 1969). Inne hipotezy oparte na zaburzeniach troficznych mózgu, jak teoria Bürgera (1965) zmniejszania się z wiekiem przepuszczalności błony podstawowej naczyń włosowatych oraz pogląd Quadbecka (1969) o decydującym znaczeniu przemian glukozy dla zwolnienia synerezy koloidów komórek nerwowych, nie znalazły dotychczas przekonującego potwierdzenia.

W poszukiwaniu innych ogólnoustrojowych zaburzeń, mogących oddziaływać na przebieg starzenia się mózgu, zwrócono uwagę na amyloid, substancję znajdującą u starców w parenchymie różnych narządów i w ścianach naczyń krwionośnych. Przy użyciu czerwieni Kongo używano reakcję typową dla amyloidu nie tylko w ścianach naczyń mózgu, ale również w plakach starczych i zwyrodnieniu włóknienkowym. W świetle nowszych badań nie utrzymał się pogląd na jednorodny charakter chemiczny złogów srebrochłonnych i przyjmuje się, że plaki starcze zawierają amyloid tylko w swym „jądrze”, a alzheimerowskie zmiany fibrylarne w ogóle go nie posiadają (Stiller, Katenkamp 1971). To stwierdzenie nie podważa znaczenia badań nad amyloidem, między innymi również i dlatego, że zwróciły one uwagę na rolę czynników immunologicznych w morfogenezie zmian starczych (Schwartz 1971). Znalazła tu jeden ze swych punktów wyjścia stosunkowo nowa teoria, której głosiicielem jest Walford (1967). Zwrócił on uwagę na dawno znany fakt, że narządy zaliczane do tzw. obwodowego układu siateczkowo-śródbłonkowego, śledziona i węzły chłonne ulegają u człowieka powiększeniu około 60 roku życia. Badania mikroskopowe różnych narządów potwierdzają wzmożoną aktywność i zwiększenie się ilości grudek chłonnych w tym okresie. Równoległe do tych przemian wzrasta poziom gamma-globulin w surowicy krwi i zawartość lizozymu w mięszu nerkowym. Wszystkie te zjawiska świadczą o stymulacji układu siateczkowo-śródbłonkowego. Wynikiem jej jest zwiększona produkcja ciał odpornościowych i wzmożona gotowość do autoagresji. Badania na zwierzętach wykazały podobne, związane z wiekiem przemiany immunologiczne, a ponadto pozwoliły na lepsze zrozumienie ich istoty. W doświadczeniu Schwartza i Beldottiego (cyt. za Walfordem 1967) u części młodych myszy, którym wstrzyknięto obce, immunologicznie kompetentne komórki, nie wystąpiła początkowo żadna reakcja obronna. Można ją było jednak wyzwolić po kilkunastu miesiącach, poddając zwierzęta naświetlaniu promieniami Roentgena. Efekt ten tłumaczy się przełamaniem przez naświetlania mechanizmu homeostazy, który hamował przez

długi czas wystąpienie reakcji immunologicznej. Podobnie proces starzenia się ustroju może prowadzić do osłabienia homeostazy, kontrolującej tolerancję immunologiczną dla zarówno obcych, jak i własnych antygenów. Stwarza to warunki do powstawania w organizmie odczynów autoimmunizacyjnych, które w ośrodkowym układzie nerwowym, wg poglądów Schwartza, biorą udział w wytrącaniu się plak starczych (Osetowska 1966).

Zaburzenia immunologiczne okresu inwolucji mogą wywołać w układzie nerwowym inne jeszcze znacznie poważniejsze uszkodzenia. U podłoża ich leży współistnienie dwóch zjawisk: 1) narastania z wiekiem zmian w materiale chromozomalnym rozmnażających się komórek w różnych narządach i 2) obniżenia się w tym samym czasie skuteczności inhibicji allogenicznej, która służy eliminowaniu anormalnych, zmienionych genetycznie komórek. Miarą narastania wewnętrznego zagrożenia mogą być następujące liczby: ilość limfocytów o nieprawidłowym składzie chromosomów wynosi u osobników przed 25 rokiem życia mniej niż 5%, u ludzi po 75 roku — powyżej 15%. Istotne znaczenie ma tutaj okoliczność, że wobec wspomnianego już obniżenia homeostazy aktywne, immunologicznie zmienione (zmutowane) komórki stają się zdolne do reakcji przeciwko niezmiennym komórkom ustroju. W ośrodkowym układzie nerwowym elementami nie zmieniającymi się genetycznie są niezdolne do rozmnażania się neurony, a ulegającymi największej zmienności — żywotne komórki gleju. Istnieją podstawy do przypuszczeń, że aktywną rolę odgrywają tutaj elementy mikroglejowe, trudno jednak ustalić wpływ tej określonej sytuacji immunologicznej na dysocjację neuronalno-glejową, widywaną w starzejącej się tkance nerwowej.

W zebranych tu uwagach, nie obejmujących całokształtu zagadnienia, chciałem przede wszystkim wskazać, że mamy coraz więcej podstaw do ujmowania obrazów zmian starczych w mózgu jako wyniku oddziaływania na tkankę nerwową zmian inwolucyjnych w innych narządach i układach. Zmiany w tkance nerwowej umiejscawiają się według określonej patoklizzy. Nie powinno to jednak prowadzić do przecenienia czynnika miejscowego w sensie rozpoznawania „miejscowego, przedwczesnego starzenia się tkanki”. W przyszłości praktyczne znaczenie będą miały zapewne badania, mające na celu ujawnienie i neutralizowanie przyczyn dystrofii neuronalnych, które prawdopodobnie posiadają duże znaczenie kliniczne. W przeciwieństwie do nich proces zanikowy jest, jak przedstawiłem na przykładzie rdzenia kręgowego, przemianą powoli postępującą, stwarzającą duże możliwości kompensacji ubytków.

Zagadnienie przedłużania życia ludzkiego jest dziś przedmiotem badań w wielu dziedzinach, ale jest chyba sprawą bezdyskusyjną, że dążenia te będą miały tylko wtedy właściwy sens, gdy będą się wiązały z za-

пewnieniem staremu człowiekowi pełnej sprawności umysłowej. Będzie to zależało w dużej mierze od możliwości wyeliminowania zjawisk patologicznych w starzejącym się mózgu.

Е. Кульчицки

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ МОЗГА

Резюме

Нейропатологическая картина стареющегося мозга состоит из ряда издавна известных элементов, как: атрофия и некоторые виды дистрофии нейронов, старческие пластинки, ангиопатия конгофильная и другие. В настоящее время существует все более оснований предполагать, что эти изменения не являются лишь простым физиологическим эффектом старения нервной ткани, а вытекают, по крайней мере частично, с болезненных явлений других органов (сердечно-сосудистый фактор, ухудшение детоксикационной функции печени, метаболические нарушения).

Выяснение разного патогенеза этих изменений может иметь большое практическое значение для геронтологии и гериатрии, не смотря на то, что до сегоднешнего дня не была найдена корреляция между прогрессией старческих изменений в мозгу и ухудшением умственной способности человека. Отсутствие отчетливой взаимозависимости этих явлений может подтверждать некоторые клинические и нейрофизиологические наблюдения, указывающие на то, что нервная система обладает большими возможностями компенсации потерь, усиливающихся в процессе инволюции. Это подчеркивает еще более отчетливо целесообразность и вес исследований патогенеза старческих мозговых изменений с отделением физиологических образов от чисто болезненных и нахождением клинически-морфологических корреляций. Это именно задачи, в решении которых по всей вероятности первоначальную роль сыграет нейропатология и особенно некоторые ее отрасли: сравнительная нейропатология, исследования ультраструктуры и химизма нервной ткани.

J. Kulczycki

MORPHOLOGICAL BASIS OF THE BRAIN AGEING

Summary

The neuropathological picture of ageing brain consists of a number of well-known elements, such like atrophy and some forms of dystrophy of neurons, senile plaques, congophilic angiopathy etc. Nowadays there is a good basis to suppose that these changes do not only represent a simple effect of physiological ageing of the nervous tissue; they result, at least in part, from the pathologic processes in other organs (cardiovascular factor, deterioration of the detoxicating function of liver, metabolic disturbances).

Elucidation of different pathogenesis of these changes may be of great importance for gerontology and geriatrics, despite that hitherto no clear-cut correlation

had been found between the progression of senile changes in brain and mental deterioration. The above lack of correlation may confirm a number of clinical and neurophysiological observations which point to the existence within the nervous system of great possibilities to compensate the losses which increase in the involution process. This emphasizes the usefulness and importance of studies on pathogenesis of brain changes with a distinction between the physiological pictures and the pathologic ones and observations of clinical — morphological correlations. Neuropathology, and in particular comparative neuropathology, then ultrastructural studies and neurochemistry are supposed to play the crucial role in solving the above problems.

PÍSMIENICTWO

1. Bolton Ch., F., R. K. Winkelmann, P. J. Dyck: A quantitative study of Meissner's corpuscles in man. *Neurology*, 1966, 16, 1—9.
2. Braunmühl A.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Hdb. Spez. Path. Anat. Histol. Springer-Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
3. Bürger M.: Biomorfoza i jej znaczenie w procesie starzenia się i w stanach chorobowych. PZWL, Warszawa 1965.
4. Dayan A. D.: Quantitative histological studies on the aged human brain. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1970, 16, 95—102.
5. Erbslöh F.: Neurologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Zentralnervensystems. Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. G. Fischer Verl., Stuttgart 1969.
6. Friede R. L.: The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxidative enzymes in the human brain. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1962, 2, 113—125.
7. Gerhard L.: Morphologische Befunde der Differentialdiagnose Cerebralsklerose und senile Demenz. Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. G. Fischer Verl., Stuttgart, 1969.
8. Glegolev A. A. cyt. wg Hompel K. J.: Quantitative und topische Probleme der Alternsvorgänge im Gehirn. Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns, G. Fischer Verl., Stuttgart 1969.
9. Morrison L. R.: The Effect of Advancing Age upon the Human Spinal Cord. Harvard University Press, Cambridge 1959.
10. Osetowska E.: Zmiany morfologiczne w mózgach starczych psów. *Neuropat. Pol.*, 1966, IV, 1, 97—110.
11. Quadbeck G.: Pathochemie der Alterungsvorgänge im Gehirn. Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. G. Fischer Verl., Stuttgart 1969.
12. Schwartz R. S., L. Beldotti: Science, 1963, cyt. wg R. L. Walford w *Aspects of the Biology of Ageing*. Cambridge, 1967.
13. Schwartz Ph.: Neue Beobachtungen über Amyloidose bei alten Menschen und Tieren. *Z. Alternsforsch.* 1971, 24/1, 3—8.
14. Seitelberger F.: Allgemeine Neuropathologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. G. Fischer Verl., Stuttgart 1969.

15. Stiller D., Katenkamp D.: Zur Biomorphose des alternden Gehirnes unter besonderer Berücksichtigung seniler Amyloidablagerungen. *Z. Alternsforsch.* 1971, 23/4, 361—375.
16. Walford R. L.: *The Role of Autoimmune Phenomena in the Ageing Process. Aspects of the Biology of Ageing*, Cambridge University Press, 1967.

Adres autora: Klinika Neurologiczna PAM, Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1.

EUGENIA TARNOWSKA-DZIDUSZKO

OBRAZ MORFOLOGICZNY MÓZDŻKU W PROCESIE
STARZENIA SIĘZakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie
Kierownik: doc. dr J. Dymecki

W bogatym piśmiennictwie dotyczącym procesu starzenia się tkanki nerwowej zmiany strukturalne w mózdzku są na ogół potraktowane marginesowo (Alzheimer 1895, 1902, Simchowicz 1912, 1913, Spielmeyer 1922, Gellerstedt 1933, Grünthal 1936, von Braunmühl 1957, Corsellis 1962).

Celem naszych badań była analiza morfologiczna zmian występujących w mózdzku w wieku podeszłym dla ustalenia obrazu starzenia się tej struktury.

MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmował 50 przypadków (28 kobiet i 22 mężczyzn) w wieku od 60 do 88 lat. Średnia wieku dla całej grupy wynosiła 75 lat. Szczegółowe badania mikroskopowe cytowanych przypadków znajdują się w jednej z poprzednich prac autorki (Tarnowska-Dziduszko 1967).

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki w płaszczyźnie czołowej przez obie półkule mózdzku wraz z robakiem. Preparaty barwiono fioletem krezyłu, H-E, metodami van Gieson, Bielschowsky'ego, Spielmeyera, Kanzler-Arendta i Cajala. Przy pomocy okularu mikrometrycznego PZO klasyfikowano naczynia wg kalibru. Nasilenie zmian stwardnieniowych z podziałem na naczynia o średnicy 0—25 μ , 25—150 μ i ponad 150 μ oceniano wg zasad proponowanych przez Światową Federację Neurologii (1959).

WYNIKI BADAŃ

Badania makroskopowe mózdzku we wszystkich przypadkach wykazały niewielkie zmniejszenie objętości mózdzku. Wysokość płacików była skrócona głównie w obrębie części grzbietowej robaka, istota biała półkul mózdzku była zwężona.

W badaniu mikroskopowym stwierdzono zwężenie poszczególnych warstw kory. Warstwa drobinowa była zwężona w 9 przypadkach, a warstwa ziarnista w 14. Zmiany były szczególnie wyraźne w obrębie dna rowków.

We wszystkich przypadkach liczba komórek Purkiniego uległa znacznemu zmniejszeniu zarówno w obrębie płacików (ryc. 1), jak i na dnie rowków (ryc. 2). Dno rowków i przylegające części zakrętów w 28 przypadkach były pozbawione komórek Purkiniego, a znaczne przerzedzenie obserwowano w 22 przypadkach. W poszczególnych płacikach zwłaszcza obwodowych, w obrębie wierzchołków listeczków w 12 przypadkach obserwowano rozległe ubytki komórek Purkiniego, a w 26 przypadkach znaczne ich przerzedzenie. Ubytkom komórek Purkiniego towarzyszyło z reguły przerzedzenie oraz wysepkowate „wyłysienie” warstwy ziarnistej (ryc. 3). Występowało ono częściej w obrębie wierzchołków płacików (45 przypadków), rzadziej w obrębie dna rowków (29 przypadków). Przy tym struktura tkanki często ulegała rozluźnieniu. Ubytki w warstwie drobinowej obserwowano najrzadziej. Tylko w 14 przypadkach w tej warstwie ilość komórek nerwowych uległa zmniejszeniu.

Zachowane komórki Purkiniego były w przeważającej większości zmienione, najczęściej obserwowano schorzenie ischemiczne (37 przypadków), rzadziej stłuszczenie (23 przypadki, ryc. 4), najrzadziej zaś schorzenie przewlekłe (13 przypadków, ryc. 5). W impregnacji srebrem w komórkach

Ryc. 1. Rozległe ubytki komórek Purkiniego w obrębie wierzchołków poszczególnych płacików. Wysepkowate wyłysienie warstwy ziarnistej. Fiolet krezyłu. Pow. 60 ×.

Fig. 1. Extensive losses of Purkinje cells within tops of individual lobules. Islet-like bald spots in granular layer. Cresyl violet. × 60.

Ryc. 2. Zwężenie warstwy drobinowej i warstwy ziarnistej, ubytki komórek Purkiniego na dnie rowków. Fiolet krezyłu. Pow. 100 ×.

Fig. 2. Reduction of molecular and granular layers, losses of Purkinje cells on the bottom of sulci. Cresyl violet. × 100.

Ryc. 3. Wysepkowate „wyłysienie” warstwy ziarnistej. Fiolet krezyłu. Pow. 100 ×.

Fig. 3. Islet-like bald spots in granular layer. Cresyl violet. × 100.

Ryc. 4. Stłuszczenie komórek Purkiniego. Grudki lipofuscyny gromadzą się u nasady wypustki osiowej. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 4. Steatosis of Purkinje cells. Grains of lipofuscin accumulating at the basis of axon. Cresyl violet. × 400.

Ryc. 5. Schorzenie przewlekłe komórek Purkiniego. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

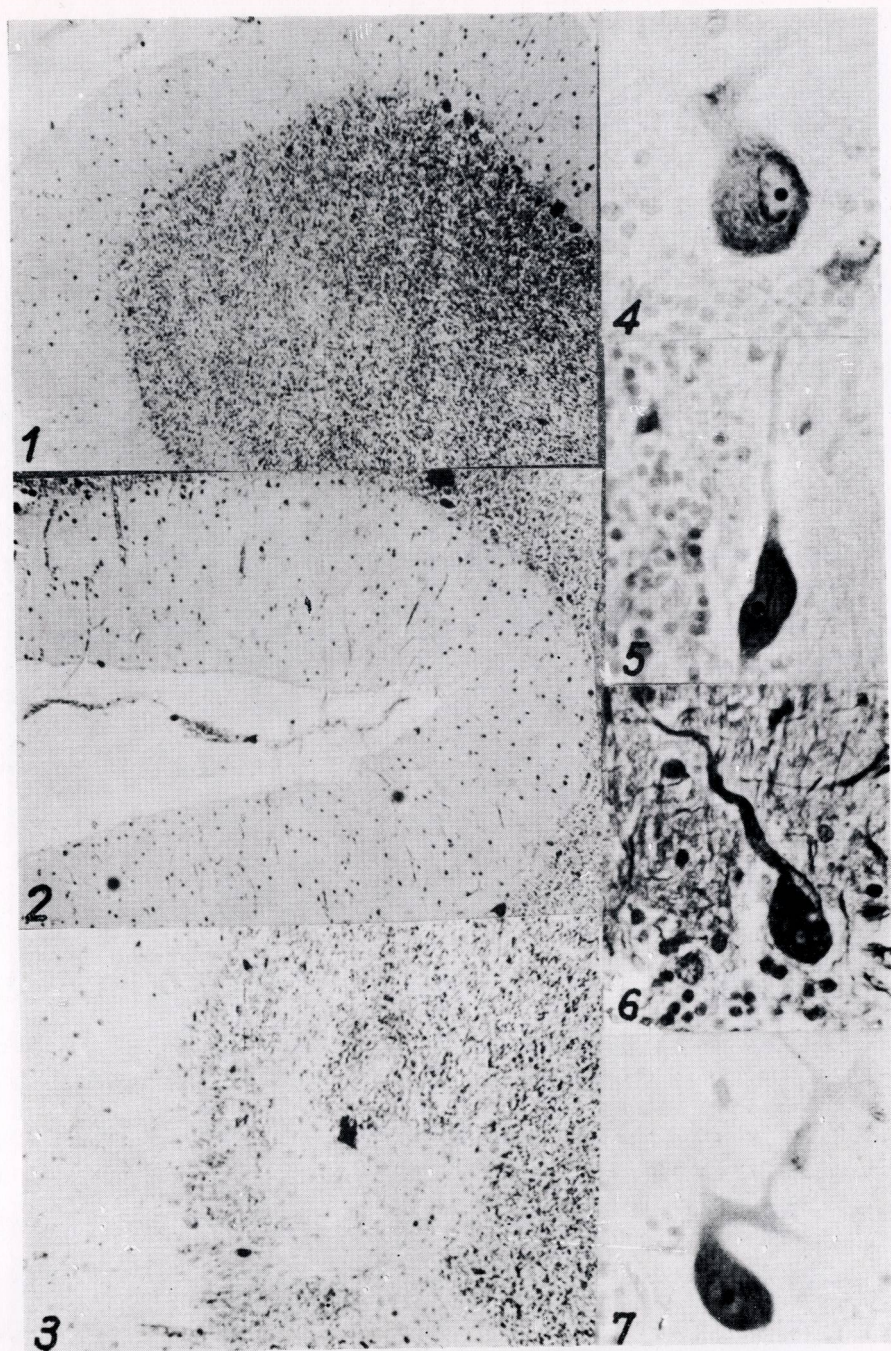
Fig. 5. Chronic disease of Purkinje cells. Cresyl violet. × 400.

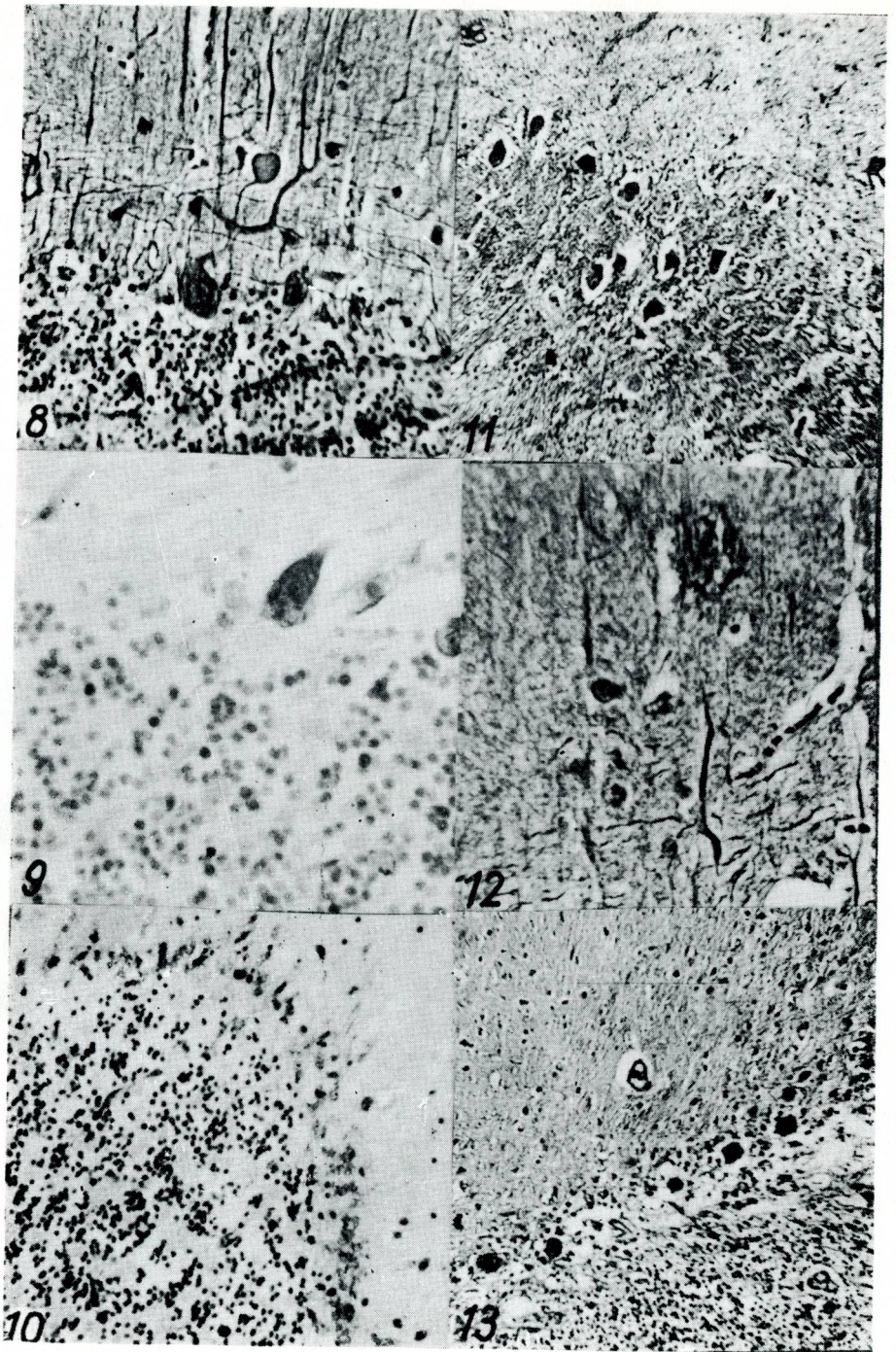
Ryc. 6. Pogrubienie włókienek nerwowych w obrębie komórek Purkiniego. Met. Bielschowskiego. Pow. 400 ×.

Fig. 6. Thickening of neurofibrils in Purkinje cell. Bielschowsky meth. × 400.

Ryc. 7. Poszerzenie dendrytów komórek Purkiniego. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 7. Dilatation of dendrites of Purkinje cells. Cresyl violet. × 400.





Purkinjego, gromadzących u nasady wypustki osiowej lipofuscynę, włókienka nerwowe były pogrubiałe i zepchnięte ku obwodowi komórki (ryc. 6). Dostyć często obserwowano poszerzenie dendrytów (ryc. 7), oraz kuliste lub wrzecionowate zgrubienia wypustek nerwowych (ryc. 8).

Komórki nerwowe warstwy ziarnistej tylko w 13 przypadkach były zmienione (ryc. 9), obkurczone, ciemno wybarwiający się, o nierównym obrysie, zniekształcone, co może wg Spielmeyera odpowiadać schorzeniu przewlekłemu. W warstwie drobinowej i w warstwie ziarnistej obserwowano *corpora amylacea*.

Nasilenie zaników, czy schorzeń komórkowych było jednakowe w rozbudowie i w półkulach mózdzku z tym, że w częściach grzbietowych wymienionych okolic było większe, niż w częściach brzusznych, ponadto narastało w kierunku zewnętrznym i obwodu poszczególnych listeczków.

W jądrach mózdzku, głównie w jądrze zębatym stwierdzono rozsiane ubytki komórek nerwowych. Zachowane neurony były całkowicie wypełnione lipofuscyną, często obkurczone, miały lekko skrzywione wypustki. Zanikom i schorzeniom komórkowym towarzyszył miernie nasilony, a w jądrze zębatym wybitny, odczyn rozplemowy i przerostowy gleju.

W istocie białej mózdzku rozplem komórek glejowych i ich przerost występował 5-krotnie częściej niż w korze. Liczba komórek glejowych w warstwie Bergmanna, zwłaszcza w obrębie wierzchołków listeczków, była zwiększona (28 przypadków, ryc. 10). Komórki układały się czasami

Ryc. 8. Kuliste i wrzecionowate zgrubienia w obrębie wypustek komórek Purkinjego. Met. Bielschowskiego. Pow. 300 ×.

Fig. 8. Spherical and spindle-like thickenings within processes of Purkinje cells. Bielschowsky meth. × 300.

Ryc. 9. Ciemno wybarwiający się, zniekształcone komórki nerwowe warstwy ziarnistej i stłuszczenie komórek Purkinjego. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 9. Darkly staining malformed nerve cells of granular layer and fatty degeneration of Purkinje cells. Cresyl violet. × 400.

Ryc. 10. Pobudzenie komórek glejowych warstwy Bergmanna. Fiolet krezyłu. Pow. 200 ×.

Fig. 10. Proliferation of glial cells of Bergmann layer. Cresyl violet. × 200.

Ryc. 11. Glejoza włóknista w runie jądra zębatego. Met. Kanzler-Arendta. Pow. 100 ×.

Fig. 11. Fibrous gliosis in the fleece of *nucleus dentatus*. Kanzler-Arendt meth. × 100.

Ryc. 12. Amorficzna płytka starcza w warstwie drobinowej. Met. Bielschowskiego. Pow. 400 ×.

Fig. 12. Amorphous senile plaque in molecular layer. Bielschowsky meth. × 400.

Ryc. 13. Kłębki naczyniowe w warstwie drobinowej i w warstwie ziarnistej. Met. Kanzler-Arendta. Pow. 100 ×.

Fig. 13. Vascular glomeruli in molecular and granular layers. Kanzler-Arendt meth. × 100.

w kilku rzędach i wybarwiały się bardzo jasno. Glejoza włókniska w obrębie błon granicznych była miernie rozwinięta. Wybitną glejozę obserwowano w runie jądra zębatego (ryc. 11). Ze zmian wstecznych gleju tylko sporadycznie obserwowano nagie jądra, astrocytów z ziarnistościami nie obserwowano ani w korze, ani w istocie białej mózdzku.

Ze zmian starczych wtórnych spostrzegano jedynie płytki starcze amorficzne w warstwie drobinowej (ryc. 12), były one jednak mniejsze niż w korze mózgu, i na ogół występowały w bardzo małej ilości (2—3 w preparacie).

Kłębki naczyniowe, jako wyraz zaniku tkanki, były widoczne w 37 przypadkach (ryc. 13) w warstwie drobinowej, a w 25 przypadkach w warstwie ziarnistej, zaś w 13 przypadkach w istocie białej.

Splowienie i uszkodzenie osłonek mielinowych obserwowano w osiach zawojów (28 przypadków), a pełny rozpad w obrębie szczytu płacików (15 przypadków). Ponadto zmienione były osłonki mielinowe we wnętrzu jądra zębatego.

Zmiany stwardnieniowe w układzie tętnic mózdzkowych kształtowały się następująco: w naczyniach śródmiaższowych o średnicy poniżej 25 μ i 25—150 μ obserwowano znaczny rozplem włókien kolagenowych ze zwężeniem światła naczynia, lub zupełne zwłóknienie, czy zeszkliwienie ściany (III^o i IV^o zmian) w 16 przypadkach; w pozostałych obserwowano nieznaczne pogrubienie ścian włosniczek, czy tętniczek z pojawieniem się elementów kolagenowych (II^o). W tętnicach kory mózdzku o średnicy ponad 150 μ stwardnienie było najmniej zaawansowane. Niewielki rozplem zewnętrznych warstw przydanki z wnikaniem włókien kolagenowych w tkankę otaczającą (II^o) obserwowano w 18 przypadkach; w pozostałych naczynia tego kalibru w korze mózdzku były prawidłowe.

W obrębie istoty białej mózdzku nasilenie zmian stwardnieniowych w tętniczkach o średnicy 25—150 μ i ponad 150 μ było większe niż w korze mózdzku. Zmiany III^o i IV^o w tętniczkach o średnicy 25—150 μ występowały w 37 przypadkach, a II^o w 12 przypadkach. W tętnicach o średnicy ponad 150 μ stopień uszkodzenia był znaczny, większy nawet niż w istocie białej półkul mózgu. Najbardziej zmienione były tętnice we wnętrzu i w pobliżu jądra zębatego. Rozplem elementów przydanki z częściowym zwłóknieniem i ścięnczeniem błony mięśniowej (III^o), lub pełne zwłóknienie czy zeszkliwienie z zanikiem błony mięśniowej (IV^o) występowało w połowie przypadków; w pozostałych zaś obserwowano II^o zmian. Zmiany stwardnieniowe w naczyniach robaka i półkulach mózdzku kształtowały się w podobny sposób.

Zmiany okołonaczyniowe jak rozluźnienie struktury tkanki oraz jamki występowały w istocie białej mózdzku głównie wokół tętnic o średnicy

powyżej 150 μ , w korze rozluźnienie struktury okołonaczyniowej obserwowano sporadycznie.

OMÓWIENIE

Rozkład ubytków komórek Purkinjego obserwowany w naszym materiale sugeruje ischemiczne podłoże zmian (Uhle 1954). Wydaje się więc, że przyczyny tego zjawiska należy szukać w specyfice angioarchitektoniki kory mózdzku.

Z tętnic mózdzku, biegnących od powierzchni prostopadle w głąb tkanki, na poziomie warstwy komórek Purkinjego odchodzą pod kątem prostym gałązki, które w warstwie komórek Purkinjego położone są już równolegle do powierzchni kory. One z kolei podobnie jak i dłuższe, przyszywające tętnice śródmiąższowe, oddają krótkie odgałęzienie do komórek Purkinjego, odchodzące również pod kątem prostym (Jansen, Brodal 1958). Ponadto wg Uchimury (1929) warstwa komórek Purkinjego jest pozbawiona własnej siateczki włóściczek. Tak więc zakłócenia w krążeniu krwi w głównych pniach tętnicznych muszą doprowadzić do uszkodzenia komórek Purkinjego, a z czasem do ich ubytków zarówno na dnie rowków, jak i w obrębie wierzchołków listków. Warstwy ziarnista i drobinowa posiadają oddzielne, bardzo bogato rozwinięte siatki włóściczek (Jakob 1928, Campbell 1939) i w związku z tym mogą lepiej kompensować zaburzenia w ukrwieniu, stąd też ubytki komórek w tych warstwach spostrzegane w naszym materiale są słabiej wyrażone.

Lokalizacja największych ubytków komórek Purkinjego oraz komórek warstwy ziarnistej w obwodowych, najbardziej powierzchownie leżących płacikach, nasuwa przypuszczenie, że odpowiedzialne za ich powstawanie jest zakłócenie równowagi ciśnień między przestrzenią nad- i podnamiotową.

Przez swoje usytuowanie mózdzek jest narażony na wszelkie zaburzenia krążenia w wyniku różnicy ciśnień między tymi dwoma przestrzzeniami (Spielmeyer 1922, Lindenberg 1957). Mimo bogato rozwiniętej siatki naczyniowej i licznych anastomoz mózdzek nie może w pełni kompensować tych zakłóceń, które w miarę starzenia się prowadzą do wypadania komórek nerwowych kory w najbardziej obwodowych, powierzchownie leżących płacikach mózdzku.

Specyfika angioarchitektoniki jak i usytuowanie mózdzku prawdopodobnie wyznaczają topografię ubytków komórek nerwowych kory mózdzku. W naszym materiale występowanie ubytków nie ogranicza się do filogenetycznie jednakowych struktur (Lüthy 1930), co również przemawia za powyższą sugestią. Zmiany nie są największe w robaku, jak to podkreślali Mass i Scherer (1933) oraz Stork (1967), uważając tę struk-

turę za *locus minoris resistentiae* w procesie starzenia się. Zarówno w *paleo-* jak i w *neocerebellum* występują zmiany o podobnym nasileniu i lokalizacji. Wydaje się więc, że wiek filogenetyczny struktury nie ma większego wpływu na rozwój zmian w mózdzku, obserwowanych w procesie starzenia się. Uogólnione zmiany zanikowe dotyczą wszystkich trzech warstw kory, świadczy o tym obecność kłębków naczyńniowych będących morfologicznym wykładnikiem procesu zanikowego (Tarnowska-Dziduszko 1970).

Na podkreślenie zasługuje dosyć często spostrzegana w naszym materiale obecność lipofuscyny u nasady wypustki osiowej w komórkach Purkinjego, jako komórek lipopodobnych (Obersteiner 1919), oraz wybitne stłuszczenie komórek jądra zębatego. Wydaje się, że te zmiany są uzależnione od aktywności enzymów oksydacyjnych (Friede 1962, Kraus-Ruppert 1964, Friede i Flemming 1964).

Z typowych wtórnych zmian starczych obserwowano jedynie małe płytki starcze, bardziej przypominające plackowate zagęszczenie pilśni niż typową strukturę płytki starczej. Za stały objaw starzenia się Boumann (1928) uważa wrzecionowate, lub kuliste rozdęcie wypustek osiowych, czy dendrytów komórek Purkinjego. Prawdopodobnie odrębna chemoarchitektonika kształtuje i tutaj obraz zmian starczych (Seitelberger 1968, Wender 1970). Spłowienie i deformacja występująca w osiach zawojów, lub pełny rozpad i fragmentacja osłonek na szczycie płacików mogą wskazywać na pewien związek między rozwojem a starzeniem. Proces mielinizacji rozszerza się w płacikach mózdzku od centrum istoty białej w kierunku szczytu płacików listków (Scherer 1933), starzenie zaś rozwijałoby się w kierunku odwrotnym. Mały odczyn rozplemowy lub włóknisty gleju w mózdzku w procesie starzenia się obserwowali również Fickler (1911), Spiegel i Sommer (1919). Według tych autorów najżywiej reaguje glej warstwy Bergmanna, co było widoczne i w naszym materiale. Skąpy odczyn włóknisty jest prawdopodobnie związany z niewielką ilością gleju włóknotwórczego w korze mózdzku (Schroeder 1928). Wyraźne nasilenie glejozy włóknistej w runie jądra zębatego może być odpowiedzią na toczący się zanik komórek Purkinjego i ich wypustek osiowych. Na podkreślenie zasługuje mniejsze zaawansowanie zmian stwardnieniowych we włóściczkach i tętniczkach kory oraz istoty białej mózdzku, niż półkul mózgu, co również w materiale nie wyselekcjonowanym podkreśla Kodoma (1926) oraz Baker i Yannone (1959a i b). Nie zaobserwowano również związku między nasileniem zmian miażdżycowych w układzie tętnicy podstawnej, a zaawansowaniem stwardnienia naczyń śródmięszkowych mózdzku. Tkanka otaczająca naczynia w korze mózdzku wykazywała, w porównaniu z korą mózgu, również mniejsze uszkodzenie. Większe zaś nasilenie procesu rozpadowego wokół tętnic w istocie białej mózdzku

ma niewątpliwy związek z większym zaawansowaniem zmian stwardnieniowych naczyń te struktury, co podkreśla w materiale nie wyselekcjonowanym Dymecki (1963).

WNIOSKI

1. Proces starzenia kształtuje się odmiennie w strukturach mózdzku niż w półkulach mózgu, podobnie jak nasilenie zmian stwardnieniowych w naczyniach śródmiaższowych.

2. Zanik obejmuje wszystkie trzy warstwy kory mózdzku, jednak największe ubytki obserwuje się w warstwie komórek Purkiniego.

3. Zanik, jak i schorzenia komórkowe kształtują się w sposób jednaki we wszystkich częściach mózdzku niezależnie od ich wieku filogenetycznego. Topografia uszkodzeń jest prawdopodobnie uzależniona od angioarchitektoniki i usytuowania mózdzku pod namiotem.

4. Przyczyny małego nasilenia wtórnych zmian starczych należy przypuszczalnie szukać w specyfice struktury chemoarchitektonicznej mózdzku.

Э. Тарновска-Дзидушко

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МОЗЖЕЧКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Резюме

Проведен морфологический анализ структуры и топографии изменений в мозжечке с целью проследить процесс старения этого образования.

Материал охватывал 50 человек в возрасте от 60 до 88 лет.

Преобладающие морфологические изменения сводятся к: 1) атрофии всех трех слоев коры мозжечка, 2) разрежению или островковидной потере клеток зернистого слоя, 3) обширным потерям клеток Пуркинье как в составе клочков так и на дне канавок а также к картине ишемического хронического заболевания и липидизации клеток Пуркинье, 4) деформации их осевых отростков и дендритов.

Атрофия и дегенеративные изменения в нервных клетках формируются одинаковым образом в филогенетически разных частях мозжечка и их топография кажется быть зависимой от ангиоархитектоники и расположения мозжечка под палаткой.

По сравнению с мозговыми полушариями, в мозжечке было обнаружено умеренное выступление гиперплазии и гипертрофии глии, меньше старческие вторичные изменения а также умеренное развитие склеротических изменений в паренхимных сосудах.

Выяснения разниц в формировании глиальной реакции как и вторичных старческих изменений мозжечка следовало бы искать в специфике глио- и хемоархитектоники исследованной структуры.

E. Tarnowska-Dziduszko

MORPHOLOGICAL PICTURE OF CEREBELLUM DURING THE AGEING PROCESS

Summary

A detailed morphological analysis of the structure and topography of cerebellar changes was carried out in order to render the process of ageing therein.

The material comprised 50 cases in the age from 60 to 88 years.

The following morphological changes were observed: 1) atrophy of all three layers of cerebellar cortex, 2) rarefaction or patchy cellular losses within the granular layer, 3) extensive losses of Purkinje cells both within cerebellar lobuli and in the depth of sulci as well as the picture characteristic of chronic and ischemic disease of Purkinje cells and their fatty degeneration, 4) deformation of their dendritic and axonal processes.

Both atrophy and degenerative changes assume an identical form in phylogenetically different parts of cerebellum, whereby the topography of these changes seems to depend both on angioarchitectonics and subtentorial location of the cerebellum.

In comparison with cerebral hemispheres one could observe in cerebellum poor proliferation and hypertrophy of glia, low intensity of secondary senile changes, senile plaques and Alzheimer-type changes as well as poor development of sclerotic changes in intracerebellar vessels. The glio- and chemoarchitectonics of given structure seems to be the factor determining the differences in information of both glial reaction and secondary senile changes.

PIŚMIENNICTWO

1. Alzheimer A.: Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. *Allgem. Z. Psychiat.*, 1895 (cyt. za T. Simchowiczem).
2. Alzheimer A.: Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Z. Psychiat.*, 1902, 59, 695—711.
3. Baker A. B., Yannone A.: Cerebro-vascular disease II.: The smaller intracerebral arteries. *Neurology*, 1959, 9, 391—396.
4. Baker A. B., Yannone A.: Cerebro-vascular disease III.: The intracerebral arterioles. *Neurology*, 1959, 9, 441—446.
5. Boumann L.: Die Axonschwellung der Purkinjeschen Zellen insbesondere bei Dementia senilis. *Z. Neurol. Psychiat.*, 1928, 113, 320—345.
6. Braunmühl v. A.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. W: *Hdb. der spez. path. Anatomie und Histologie*. J. Springer, Berlin 1957, XIII/1A, 337—539.
7. Campbell A. C. P.: Variation in vascularity and oxidase content in different regions of the brain of the cat. *Arch. Neurol.*, 1939, 41, 223—242.
8. Corsellis J. A. N.: *Mental illness and the ageing brain*. Oxford University Press, London 1962.
9. Dymecki J.: Charakter i lokalizacja ognisk naczyniopochodnych w mózdzku a zmiany w układzie tętnic mózdzkowych. *Neuropatologia Polska*, 1964, 1, 55—88.

10. Fickler A.: Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zu den Erkrankungen des Kleinhirns. Dtsch. Z. Nervenheilk., 1911, 41, 306—375.
11. Friede R. L.: The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxidative enzymes in the human brain. Acta Neuropath. (Berl.), 1962, 2, 113—125.
12. Friede R. L., Flemming L. M.: cyt. za Friede R. L.: Mapping of Oxidative Enzymes in the Brain. W: Pathology of the nervous system. J. Minkler, Mc Graw-Hill, 1968, I, 306—321.
13. Gellerstedt N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Acta Soc. Upsal., 1933, NF 39, 5—6, 193—408.
14. Grünthal E.: Die praesenilen und senilen Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarks. W: Hdb. der Neurologie. J. Springer, Berlin 1936, XI, 466—500.
15. Jakob A.: Zum Problem der morphologischen und funktionellen Gliederung des Kleinhirns. Dtsch. Z. Nervenheilk., 1928, 105, 217—233.
16. Jansen J., Brodal A.: Das Kleinhirn. W: Hdb. der mikroskopischen Anatomie des Menschen. J. Springer., Berlin 1958, IV/8, 93—164, 278—280.
17. Kodoma M.: Die regionäre Verteilung der arteriosklerotischen Veränderungen im Grosshirn. Z. Neurol. Psychiat., 1926, 102, 597—619.
18. Kraus-Ruppert R.: Ergänzendes zur Kenntnis der spino-pontocerebellaren Atrophien und zur Frage des Zellstoffwechsels. Arch. Psychiat. Nervenkr., 1964, 205, 409—432.
19. Lazorthes G., Paulhes J., Bastide G., Roulleau J., Amaral-Gomes F.: Les grands courants arteriels du cerveau. Presse Med., 1958, 68, 137—140.
20. Lindenberg R.: Die Bedeutung der Gefäßversorgung des Gehirns für Art und Ort kreislaufbedingter Gewebsschäden. W: Hdb. der spez. path. Anatomie und Histologie. J. Springer, Berlin 1957, XIII/1B, 1128—1160.
21. Lüthy F.: Rindenatrophie des Kleinhirns im späteren Alter. Zbl. Neurol., 1933, 57, 319—320.
22. Maas O., Scherer H. J.: Zur Klinik und Anatomie einiger seltener Kleinhirnerkrankungen. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1933, 145, 420—444.
23. Obersteiner H.: Über pathologische Veranlangung am Zentralnervensystem. Wien Klin. Wschr., 1913, 26, 521—528.
24. Scherer H. J.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns III (Genuine Kleinhirnatrophien). Z. ges. Neurol. Psychiat., 1933, 145, 335—405; 406—419.
25. Schroeder A. H.: Die Gliearchitektonik des menschlichen Kleinhirns. J. Psychol. Neurol. (Lpz.), 1928.
26. Seitelberger F.: Die degenerative Erkrankungen des Nervensystems in neuropathologischer Sicht. Wien. Klin. Wschr., 1968, 80, 865—871.
27. Simchowicz T.: Badania nad anatomią patologiczną otępienia starczego. Pamiętnik Warszawskiego Tow. Lek., 1912, 108, 171—218; 307—336.
28. Simchowicz T.: Badania nad anatomią patologiczną otępienia starczego. Pamiętnik W-wskiego Tow. Lek., 1913, 109, 19—96; 240—287.
29. Spiegel E., Sommer J.: Über die histologischen Veränderungen des Kleinhirns im normalen Senium. Obersteiners Arbeiten, 1919, 20, 80—105.
30. Spielmeyer W. W.: Histopathologie des Nervensystems. J. Springer, Berlin 1922.
31. Stork J.: Kleinhirnwurmatrophie und chronischer Alkoholismus. Schweiz. Arch. Neurol., 1967, 99, 40—82.
32. Tarnowska-Dziduszko E.: Badania morfologiczne mózgu w psychozach wieku podeszłego. Rozprawa doktorska, Inst. Psychoneurol., 1967.

33. Tarnowska-Dziduszko E.: Badania nad strukturą, topografią i patogenezą węzłów naczyńniowych w procesie starzenia się mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1970, IV, 1, 15—22.
34. Uchimura Y.: Über die Blutversorgung der Kleinhirnrinde und ihre Bedeutung für die Pathologie des Kleinhirns. *Z. ges. Neurol. Psych.*, 1929, 120, 774—782.
35. Uhle G.: Die gekreuzten und andere sekundäre Kleinhirnatrophien. *Zbl. ges. Neurol. Psych.*, 1954, 127, 5—6.
36. Wender M.: Chemoarchitektonika mózgu a problemy neuropatologii. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1970, 4, 141—145.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Pruszków, ul. Partyzantów 2/4.

EUGENIA TARNOWSKA-DZIDUSZKO

PIERWOTNY ZANIK KORY MÓZDŻKU

Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie
Kierownik: doc. dr J. Dymecki

Celem pracy była analiza morfologiczna zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w bardzo rzadko występującym pierwotnym zaniku kory mózdzku.

Materiał obejmował 5 przypadków w wieku 66 do 72 lat (3 kobiety i 2 mężczyzn). Czas trwania choroby wahał się od 2 do 27 lat. Pierwsze objawy choroby wystąpiły w 5 lub 6 dekadzie życia. Chorzy skarżyli się na zaburzenia równowagi, często uniemożliwiające poruszanie się, drżenie rąk, osłabienie kończyn dolnych, niepokój oraz zaburzenia pamięci, trudności w mówieniu. Wywiad rodzinny był negatywny.

Badaniem klinicznym stwierdzano: drżenie zamiarowe w kończynach górnych, ataksję lokomocyjną, mowę dysartryczną, a w 2 przypadkach bełkotliwą, objawy piramidowe w kończynach dolnych z dyskretnym niedowładem oraz zespół psychoorganiczny. Klinicznie rozpoznano w trzech przypadkach stwardnienie rozsiane, w dwóch otępienie miażdżycowe, a w jednym z nich ponadto porażenie opuszkowe. Przyczyną zgonu było w 2 przypadkach zapalenie płuc, w pozostałych zator tętnicy płucnej, krwotok z pękniętych żyłaków przelyku i krwotok mózgowy z pękniętego tętniaka lewej tętnicy środkowej mózgu.

Sekcja ogólna nie wykazała w żadnym z przypadków istnienia procesu nowotworowego, ani żadnego schorzenia egzogenego mogącego być przyczyną zaniku mózdzku.

Makroskopowo we wszystkich przypadkach stwierdzono zanik mózdzku. Zmniejszenie poszczególnych płacików było najwybitniejsze w grzbietowej części robaka i przylegających częściach płacików czworokątnych (ryc. 1). W 4 przypadkach stwierdzono współistniejący uogólniony zanik mózgu ze zwężeniem kory i istoty białej oraz dróg spoidłowych.

Do badania mikroskopowego materiał pobrano metodą dużych skrawków, które zatopiono w parafinie; wycinki barwiono fioletem krezyłu,

H-E, met. van Gieson, Weila, Klüver-Barrera, Bodiana, Bielschowsky'ego, Kanzler-Arendta i Cajala.

Wśród zmian morfologicznych na pierwszy plan wysuwa się uogólniony, równomierny zanik komórek nerwowych kory mózdzku (ryc. 2). Zmiany zanikowe występowały równomiernie we wszystkich częściach zarówno w centralnych jak i obwodowych płacikach. Na powierzchni grzbietowej mózdzku, zwłaszcza w obrębie robaka zaniki były bardziej nasilone, zmniejszały się w kierunku powierzchni brzusznej.

W warstwie komórek Purkinjego były zachowane tylko pojedyncze neurony, wykazujące cechy schorzenia przewlekłego lub homogenizacyjnego.

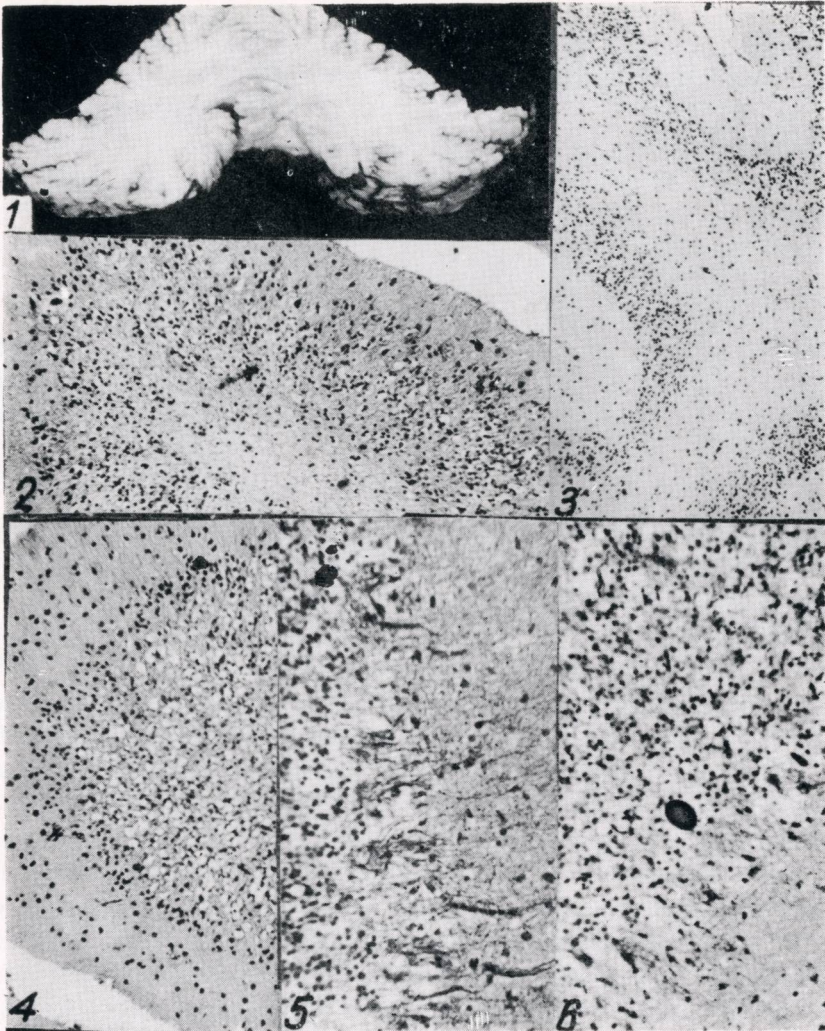
Warstwa ziarnista uległa wybitnemu zwięźeniu i przerzedzeniu, zarówno w obrębie dna rowków, jak i szczytu zakrętów (ryc. 3). Zachowane komórki były zniekształcone, barwiły się bardzo ciemno. Warstwa drobinowa uległa również zwięźeniu. W robaku jak i w płacikach czworokątnych obserwowano pola zgąbczeń (ryc. 4). W impregnacji srebrem stwierdzono redukcję włókien stycznych w warstwie drobinowej oraz przerzedzenie włókien pnących i kiciastych (ryc. 5). W licznych pustych koszykach włókna uległy zagęszczeniu. W warstwie ziarnistej występowały torpedowate rozdęcia aksonów komórek Purkinjego (ryc. 6).

W istocie białej płacików obserwowano zblednięcie mieliny i fragmentację osłonek (ryc. 7). Zmiany te zmniejszały się w kierunku centralnych części istoty białej.

Ubytkom komórek nerwowych towarzyszył znaczny odczyn reparacyjny ze strony gleju, jak rozrost gleju Bergmanna (ryc. 8), liczne pałeczki mikrogleju w warstwie drobinowej, a w istocie białej izomorficzna glejowa włóknista (ryc. 9).

W jądrze zębatym zwłaszcza w części przyśrodkowo-grzbietowej stwierdzono znaczne ubytki komórek nerwowych (ryc. 10). Zachowane neurony były wybitnie stłuszczałe, sporadycznie obserwowano schorzenie osiowe. W barwieniu na mielinę występowała demielinizacja runa jądra zębatego ze znaczną izomorficzną glejową.

W korze mózgu stwierdzono uogólniony zanik komórek nerwowych najbardziej nasilony w płatach czolowych i skroniowych, gdzie ubytki w 4 przypadkach doprowadziły do zatarcia budowy warstwowej. Przerzedzenie komórek nerwowych, zwłaszcza dużych, było obecne w łupinie i w *centrum medianum* wzgórza. W strefie zbitej istoty czarnej liczba neuronów była zmniejszona, dużo komórek nerwowych nie miało barwika (ryc. 11). Ubytki komórek nerwowych obserwowano również w ugrupowaniach przyśrodkowych jąder własnych mostu, w częściach przyśrodkowo-grzbietowych, albo w całym polu jądrowym oliwek dolnych (ryc. 12), w tworze siatkowatym pnia mózgu i w jądrach n. VIII i XII. Zachowane



Ryc. 1. Wybitne zmniejszenie poszczególnych płacików w grzbietowej części robaka i przylegających częściach płacików czworokątnych.

Fig. 1. Great reduction in size of individual lobules in the dorsal part of vermis and adjoining parts of quadrangular lobules.

Ryc. 2. Uogólniony zanik komórek nerwowych kory mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 2. Generalized atrophy of nerve cells of cerebellar cortex. Cresyl violet. X 100.

Ryc. 3. Wybitne zwężenie i przerzedzenie warstwy ziarnistej. Fiolet krezyłu. Pow. 60 X.

Fig. 3. A marked reduction and thinning out of the granular layer. Cresyl violet. X 60.

Ryc. 4. Pola zgąbceń w warstwie ziarnistej. H-E. Pow. 100 X.

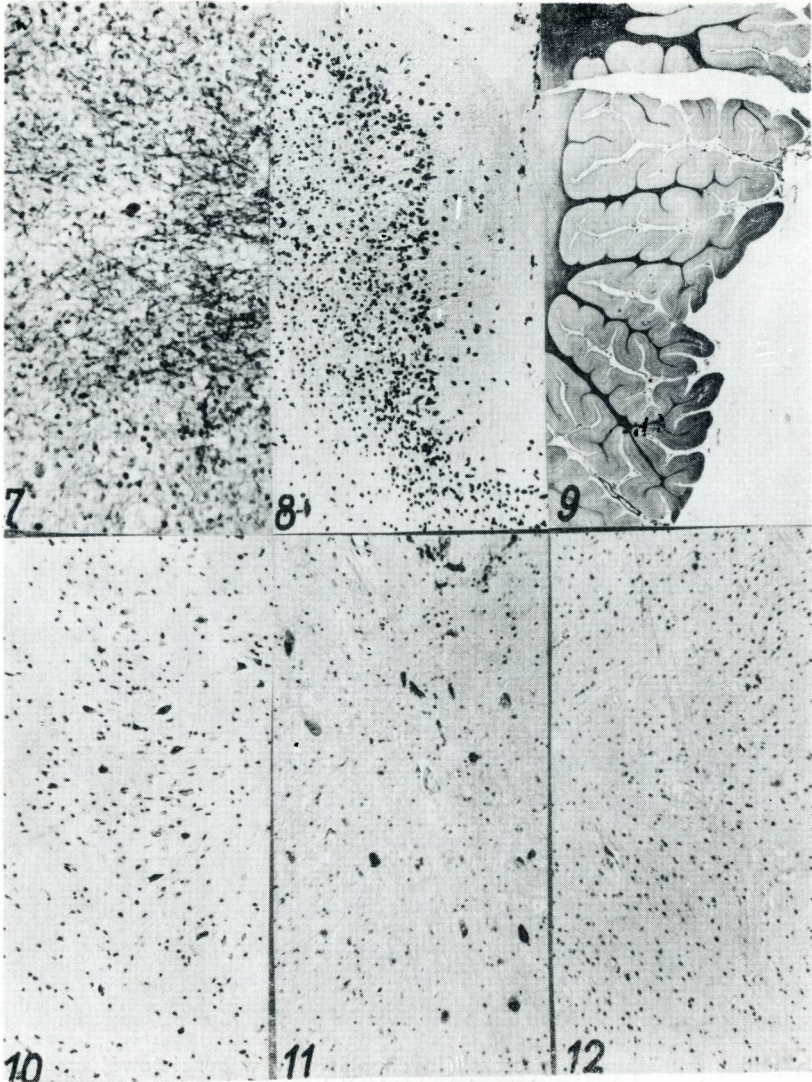
Fig. 4. Areas of spongy degeneration in the granular layer. H-E. X 100.

Ryc. 5. Przerzedzenie włókien pnących i kiciastych. Zagęszczenie włókien w pustych koszyczkach. Met. Bielschowskiego. Pow. 200 X.

Fig. 5. Rarefaction of mossy and climbing fibres. Condensation of fibres in empty baskets. Bielschowsky meth. X 200.

Ryc. 6. Kulista torpeda wzdłuż aksonów komórki Purkiniego. Met. Bielschowskiego. Pow. 200 X.

Fig. 6. Spherical torpedo along Purkinje cell axon. Bielschowsky meth. X 200.



Ryc. 7. Fragmentacja osłonek mielinowych w obrębie szczytu płacików. Met. Spielmeyera. Pow. 200 ×.

Fig. 7. Myelin sheaths fragmentation within top of lobules. Spielmeyer meth. × 200.

Ryc. 8. Rozrost gleju warstwy Bergmanna. Fiolet kryzylu. Pow. 200 ×.

Fig. 8. Proliferation of Bergmann glia. Cresyl violet. × 200.

Ryc. 9. Izomorficzna glejoza włóknista w istocie białej płacików. Met. Kanzler-Arendta. Pow. lupowe.

Fig. 9. Isomorphic fibrous gliosis in white matter of lobules. Kanzler-Arendt meth. Magn. glass.

Ryc. 10. Znaczące ubytki komórek nerwowych w jądrze zębatym. H-E. Pow. 100 ×.

Fig. 10. Marked losses of nerve cells in *nucleus dentatus*. H-E. × 100.

Ryc. 11. Ubytki komórek nerwowych w strefie zbitej istoty czarnej. Grudki barwika leżą pozakomórkowo. H-E. Pow. 100 ×.

Fig. 11. Losses of nerve cells in the compact region of *substantia nigra*. Dye clots located extracellularly. H-E. × 100.

Ryc. 12. Ubytki komórek nerwowych w oliwce dolnej. H-E. Pow. 100 ×.

Fig. 12. Losses of nerve cells in lower olive. H-E. × 100.

komórki nerwowe w korze oraz w strukturach szarych podkorowych zwłaszcza we wzgórzu były wybitnie stłuszczałe, bądź wykazywały cechy schorzenia przewlekłego.

W barwieniu na mielinę obserwowano zblednięcie runa oliwki dolnej, szlaków oliwkowo-mózdkowych, odnóg dolnych mózdzku.

Ubytkom komórek nerwowych towarzyszyła zwiększona ilość komórek pałeczkowatych w zmienionej istocie białej — izomorficzna glejoza włóknista.

W trzech przypadkach stwierdzono płytki starcze w korze czołowej i amonalnej oraz w jednym przypadku w istocie szarej nakrywki mostu. We wszystkich przypadkach były obecne kłęбки naczyniowe będące następstwem zaniku tkanki mózgowej.

OMÓWIENIE

Topografia i struktura zmian w badanym materiale pozwala na rozpoznanie pierwotnego zaniku kory mózdzku w wieku podeszłym. Po raz pierwszy został on opisany w postaci rodzinnej przez Holmesa w 1907 roku, a w przypadkach sporadycznych przez Marie i wsp. w 1922 roku. W klasycznych opisach tego schorzenia autorzy podkreślają wybiórcze lub największe uszkodzenie kory robaka górnego i przylegających części płacika czworokątnego oraz ubytki neuronów w jądrach zębatych i na drodze transneuronalnej w oliwkach dolnych (Marie i wsp. 1922, Lüthy 1930, Scherer 1933, Zülch 1936, Greenfield 1963). W sposób izolowany zanikają bądź komórki Purkiniego, bądź też komórki warstwy ziarnistej. Równoczesny zanik obu tych warstw należy do rzadkości (Uhle 1957).

Odrębnością naszych przypadków jest: 1) znaczne rozprzestrzenienie się zmian zanikowych w mózdzku, obejmujących swym zasięgiem filogenetycznie różne części, najbardziej jednak jest zmieniona struktura robaka; 2) prawie całkowity uogólniony zanik komórek Purkiniego przy równoczesnym przerzedzeniu komórek nerwowych w warstwie ziarnistej oraz zwężeniu warstwy drobinowej; i 3) uszkodzenie innych struktur jak układu piramidowego, wzgórza i kory mózgu.

W etiopatogenezie tego schorzenia podnoszono wpływ przewlekłego alkoholizmu (Stender i Lüthy 1931, Stork 1967), urazów czaszki (Fickler 1911), nowotworów złośliwych (Zülch 1948, 1954), ostrej infekcji szczególnie wirusowej (Parker i Kernohan 1933), intoksykacji (Schrappe 1954), zaburzeń rozwojowych (Brun 1911) czy abiotrofii (Peters 1970). Podkreślano podeszły wiek jako samodzielny czynnik szkodliwy (Stork 1967, Burian i Armentsoudis 1970). Inna grupa autorów uważa pierwotny zanik kory mózdzku za schorzenie uwarunkowane genetycznie, przekazywane w sposób autosomalnie dominujący (Holmes 1907). Doszukiwano się również istnienia bloku enzymatycznego (Hoffmann i wsp. 1971).

Przedstawione przypadki reprezentują postać sporadyczną. Nie stwierdzono czynników egzo- czy endogennych mogących stanowić przyczynę opisanych zmian. Rozmieszczenie zaników w mózdzku, mimo współistnienia znacznego nasilenia zmian starczych w mózgu, pozwala na odrzucenie hipotezy przedwczesnego lub patologicznego nasilenia procesu starzenia się tej struktury, jako przyczyny zmian (Tarnowska-Dziduszko 1972).

Nasze przypadki odpowiadają grupie wyodrębnionej przez Victora i wsp. (1959), w której bez uchwytej przyczyny egzo- lub endogennej występuje uogólniony pierwotny zanik kory mózdzku z największym nasileniem zmian w obrębie robaka górnego. W naszym materiale dołączyło się ponadto rozległe zajęcie innych struktur, co jest bardziej charakterystyczne dla grupy wrodzonej. Być może, że toczący się proces zwyrodnieniowy w mózdzku przyspieszył i nasilił objawy fizjologicznego starzenia się innych struktur.

Podobnie jak w innych schorzeniach zwyrodnieniowych, proces zanikowy i w tym zespole obejmuje poza korą mózdzku również inne struktury powiązane czynnościowo z mózdzkiem, co dodatkowo utrudnia prawidłowe rozpoznanie schorzenia za życia chorego.

Autorka składa podziękowanie Prof. Dr F. Seitelbergerowi oraz Prof. Dr K. Jellingrowi za udostępnienie materiału ze zbioru Instytutu Neurologii w Wiedniu.

Э Тарновска-Дзидушко

ПЕРВИЧНАЯ АТРОФИЯ КОРЫ МОЗЖЕЧКА

Резюме

Цель работы — морфологический анализ изменений в центральной нервной системе очень редко случающейся первичной атрофии коры мозжечка.

Материал охватывает 5 человек в возрасте от 66 до 72 лет.

В болезненном симптоме преобладали следующие морфологические изменения:

1. микроскопически наблюдаемые изменения объема мозжечка,
2. обобщенное исчезновение клеток Пуркинье,
3. Значительное сужение молекулярного слоя с выдающимся сужением зернистого слоя,
4. сужение белого вещества в районе клочков и листков,
5. значительная гиперплазия и гипертрофия глии,
6. наличие атрофии в добавочных структурах (зубчатое ядро, нижние оливы, кора мозга, ядра моста),
7. значительная выраженность вторичных старческих изменений в больших полушариях мозга.

Топография изменений в мозжечке указывает на более выраженную атрофию в филогенетически более древних структурах.

В работе обсуждается классификационная позиция первичной атрофии мозжечка среди системных дегенеративных изменений а также роль наружных факторов в развитии наблюдаемых изменений.

E. Tarnowska-Dziduszko

PRIMARY ATROPHY OF CEREBELLAR CORTEX

A b s t r a c t

The aim of the present work was the morphological analysis of changes in the central nervous system in a rare disease syndrom.

The material comprised 5 cases in the age from 66 to 72 years.

The following morphological changes predominated:

1. Macroscopically detectable changes in the volume of the cerebellum,
2. Generalized atrophy of Purkinje cells,
3. Significant narrowing of the molecular and granular layer,
4. Narrowing of the central and lobular white matter,
5. Marked proliferative and hypertrophic glial reaction,
6. Involvement by the atrophic process of additional structures of the CNS (dentate nucleus, inferior olives, brain cortex, pontine nuclei),
7. Marked enhancement of secondary senile changes in brain hemispheres.

The topography of cerebellar changes suggests a higher intensity of changes in phylogenetically older structures. The author discussed the position of primary cerebellar atrophy among systemic degenerative diseases as well as the role of external factors in the development of the observed changes.

PIŚMIENNICTWO

1. Brun R.: Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. I. Über Aplasie und Hypoplasie des Neocerebellums. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1917, 1, 61—123.
2. Burian R.: Über einen Fall von Atrophia cerebellaris tardiva von Typ Marie-Foix-Alajouanine. Wien. Z. Nervenheilk. 1970, 28, 185—195.
3. Fickler A.: Klinische und pathologisch-anatomische Beiträge zu den Erkrankungen des Kleinhirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1911, 41, 185—195.
4. Greenfield J. G.: Cerebellar forms of ataxia. W Greenfield's Neuropathology. E. Arnold — London 1963, 592—595.
5. Hoffman P. M., Stuart W. H., Earle K. M., Brody J. A.: Hereditary late-onset cerebellar degeneration. Neurology (Minneapolis) 1971, 21, 8, 771—778.
6. Holmes G. M.: A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain, 1907, 30, 466—489.
7. Lüthy F.: Rindenatrophie des Kleinhirns im späteren Alter. Zbl. Neurol. 1930, 57, 319—320.
8. Marie P., Foix C., Alajouanine T.: L'atrophy cérébelleuse tardive à prédominance corticale. Rev. Neurol. 1922, 38, 849—885.
9. Parker H. L., Kernohan I.: Parenchymatous cortical cerebellar atrophy. Brain 1933, 56, 191—212.

10. Peters G.: Systematische Atrophie des Kleinhirns. W Klinische Neuropathologie. G. Thieme. Stuttgart 1970, 269—273.
11. Scherer H. J.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns. III Mitteilung über genuine Kleinhirnatrophien. Z. ges. Neurol. Psychiat. 1933, 145, 335—405.
12. Schrappe O.: Akute Körnerzellveränderungen bei Intoxikationen. Zbl. Neurol. Psychiat. 1954, 127, 6—7.
13. Stender A., Lüthy F.: Über Spätatrophie der Kleinhirnrinde bei chronischen Alkoholismus. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1931, 11, 604—622.
14. Stork J.: Kleinhirnwurmatrophie und chronischer Alkoholismus. Schweiz. Arch. Neurol. 1967, 99, 40—82.
15. Tarnowska-Dziduszko E.: Obraz morfologiczny mózdzku w procesie starzenia się. Neuropat. Pol., 1973, 2, 199—208.
16. Uhle G.: Die systematischen Atrophien der Kleinhirnrinde. W: Henke-Lubarsch Handbuch der spez. path. Anat. Histol. Springer, Berlin 1957, XIII, 1A, 942—967.
17. Victor M., Adams R. D., Mancott E. L.: A restricted form of cerebellar degeneration occurring in alcoholic patients. Arch. Neurol. (Chicago) 1959, 1, 23—30.
18. Zülch K. J.: Über die primäre Kleinhirnrindenatrophie. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1936, 156, 493—573.
19. Zülch K. J.: Über die anatomische Stellung der Kleinhirnrindenatrophie und ihre Beziehung zur Nonne-Marieschen Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1948, 159, 501—518.
20. Zülch K. J.: Die primäre Kleinhirnrindenatrophie. Zbl. ges. Neurol. Psych. 1954, 127, 3—4.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Pruszków, ul. Partyzantów 2/4.

STEFAN KASPEREK, BARBARA GRUDZIŃSKA, RENATA CIBIS

PRZYPADEK CHOROBY JAKOBA-CREUTZFELDTA

Klinika Neurologiczna Śląskiej AM w Zabrze

Kierownik: doc. dr S. Żebrowski

Wyniki badań powolnych infekcji układu nerwowego utrzymują chorobę Jakoba-Creutzfeldta (J-C) w polu żywego zainteresowania.

Wraz z kuru, scrapie i aleucką chorobą nerek, choroba J-C zaliczona została przez Gibbsa i Gajduska (1970) do podostrych encefalopatii gąbczastych. Choroby te tworzą jedną z dwu grup „slow virus infections” o.u.n. (Thomar 1971). Charakteryzują się podobnym obrazem neuropatologicznym, podwójnym — dziedzicznym i zakaźnym sposobem przekazywania, a ponadto brakiem uchwytnej reakcji immunologicznej oraz pewnym pokrewieństwem obrazów klinicznych (Osetowska (1971).

Stosunkowo niewielką liczbę obserwacji choroby J-C z terenu Polski (Stefanko i wsp. 1967, Rafałowska i Strugalska 1971, Tarnowska-Dziuszko i Filipowicz 1971) mamy sposobność uzupełnić własną.

OPIS PRZYPADKU

U 48-letniej kobiety w kwietniu 1969 wystąpiło podwójne widzenie, a następnie spowolnienie ruchowe, hypomimia, drżenie rąk i zmiana usposobienia. Z powodu narastającego od kilkunastu lat powiększenia tarczycy, w maju 69 r. usunięto subtotalnie wole guzkowe (badanie histopatologiczne: *Adenoma folliculare cysticum*). Po operacji długo gorączkowała z nie wyjaśnionej przyczyny. Dwojenie utrzymywało się, drżenie i zubożenie ruchowe zmalało w czasie zażywania Parkopanu, który później odstawiono, gdyż nie poprawiał już stanu chorej.

Przy przyjęciu do Kliniki (6.12.1969) stwierdzono rozwinięty zespół pozapiramidowy z hypokinezą i hipertonią mięśniową, typowy chód z retropulsją, prawostronny zez rozbieżny, krótkotrwałe zrywania gałek ocznych ku górze i w lewo. Odruchy były niesymetrycznie wzmożone, po stronie lewej niestały odruch Babińskiego. We wszystkich kończynach występowała niezdolność z drżeniem zamiarowym, poza tym zaburzenia

równowagi z padaniem w lewo i do tyłu. Zaburzenia pamięci, orientacji, obniżenie krytycyzmu i niepokój tworzyły ciężki zespół psychoorganiczny. U chorej utrzymywał się częstoskurcz zatokowy, stale gorączkowała, pojawiły się napady duszności, które mimo tracheostomii były trudne do opanowania. Hypertonia mięśniowa i otępienie narastały, zanikł kontakt słowny, wzrosła gorączka do 40°C. Zmarła 21.1.1970, po 9-ciu miesiącach choroby.

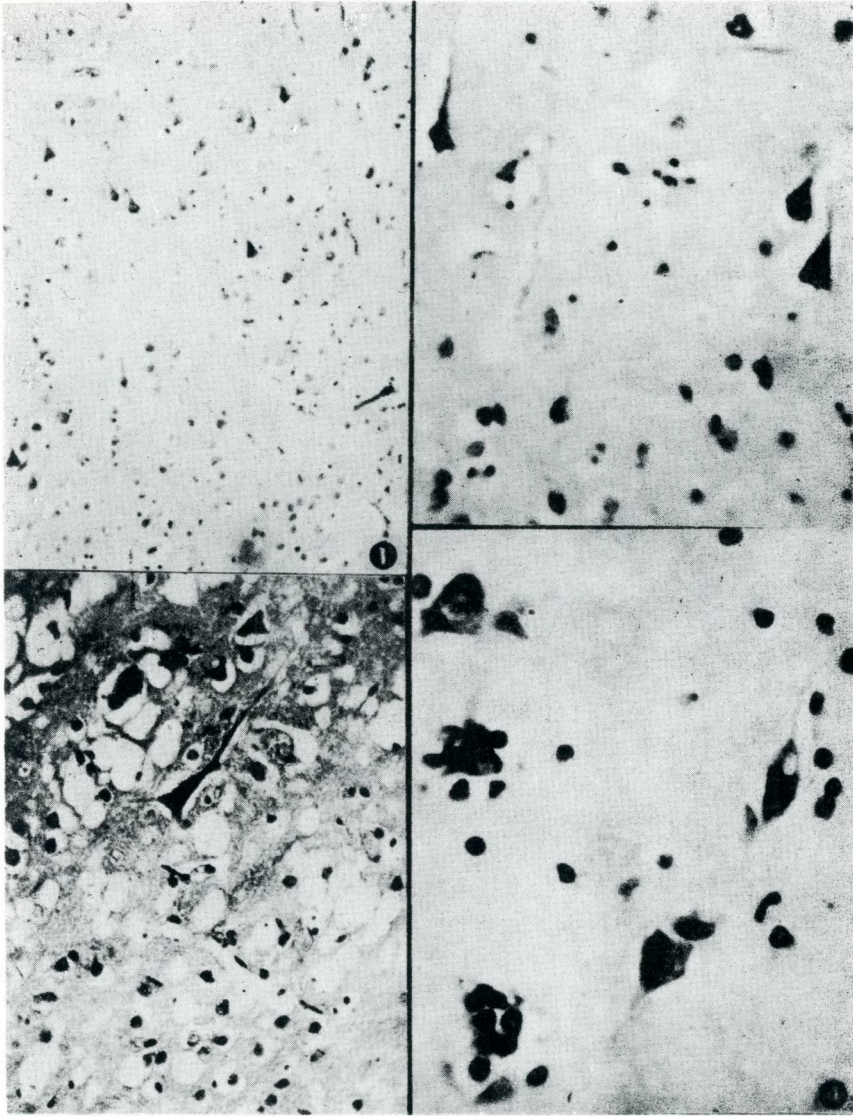
Ani razu nie stwierdzono leukocytozy. PMR i PEG były w normie. Wychwył J^{131} przez tarczycę po 24 godz. wyniósł 12% (norma ok. 40%, Górowski 1968). Poziom cholesterolu całkowitego w surowicy krwi był prawidłowy. Dwa zapisy EEG wykazały niespecyficzne zmiany rozlane miernego stopnia bez lateralizacji i napadowości. Rozpoznanie kliniczne: *Morbus Jakob-Creutzfeldt susp.*

Sekcja wykazała zapalenie płuc, rozstrzeń serca i wole guzkowe (mikroskopowo: *Struma adenomatosa*). Utrwalony w formolu mózg ważył 1040 g. Widoczny był zanik kory, zwłaszcza okolic czołowych, umiarkowane poszerzenie układu komorowego. W korze lewej półkuli mózdzku znajdowało się ognisko wielkości wiśni o wyglądzie świeżego zawału krwotocznego.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki z poszczególnych okolic kory, zwojów podstawy, pnia, z mózdzku i z kilku poziomów rdzenia. Preparaty parafinowe barwiono hematoksyliną i eozyną, fioletem kryzylu, metodami Bodiana, Heidenhaina, Cajala, Kanzler-Arendta i met. PAS; skrawki mrożone barwiono Sudanem III. We wszystkich okolicach stwierdzono zwyrodnienie i uogólnione ubytki neuronalne (ryc. 1 i 2), zwłaszcza w warstwach środkowych i dolnych, czasem ogniskowe w II i III warstwie oraz rozległe zmiany gąbczaste (ryc. 3). Na granicy z istotą białą wybitna satelitoza (ryc. 4). Rozplem gleju komórkowego był skąpy. Tylko w dolnych warstwach kory i warstwie drobinowej znajdowano umiarkowany rozplem astrocytów. Rozlane i ogniskowe zgąbczenia dominowały w środkowych lub w górnych warstwach kory, włącznie z pierwszą, a nierzadko obejmowały całą szerokość kory (ryc. 5). Najbardziej zmieniona była kora skroniowa (bez amonalnej) oraz potyliczna, której uwarstwienie było przeważnie zniszczone. W *area striata* i *peristriata* zgąbczenia oszczędzały warstwę IV (ryc. 6). W polach zwyrodnienia gąbczastego, przeważnie puste pęcherzyki różnej wielkości tworzyły nieregularne groniaste układy dostrzegalne gołym okiem w preparacie.

W istocie białej okolicy czołowej znaleziono pojedyncze ognisko zgąbczenia z nielicznymi makroflagami i gemistocytami.

W prążkowie proces wyrażał się między innymi równomiernym rozplemem astrocytów protoplazmatycznych (ryc. 7). Gałka biała poza minimalnym zgąbczeniem nie wykazywała zmian. We wzgórzu stwierdzono



Ryc. 1. Ubytki neuronalne w środkowych warstwach kory czołowej. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 1. Neuronal losses in central layers of frontal cortex. Cresyl violet. X 100.

Ryc. 2. Zwyradniałe komórki piramidowe w polu przerzedzenia. Kora czołowa. Fiolet krezyłu. Pow. 240 X.

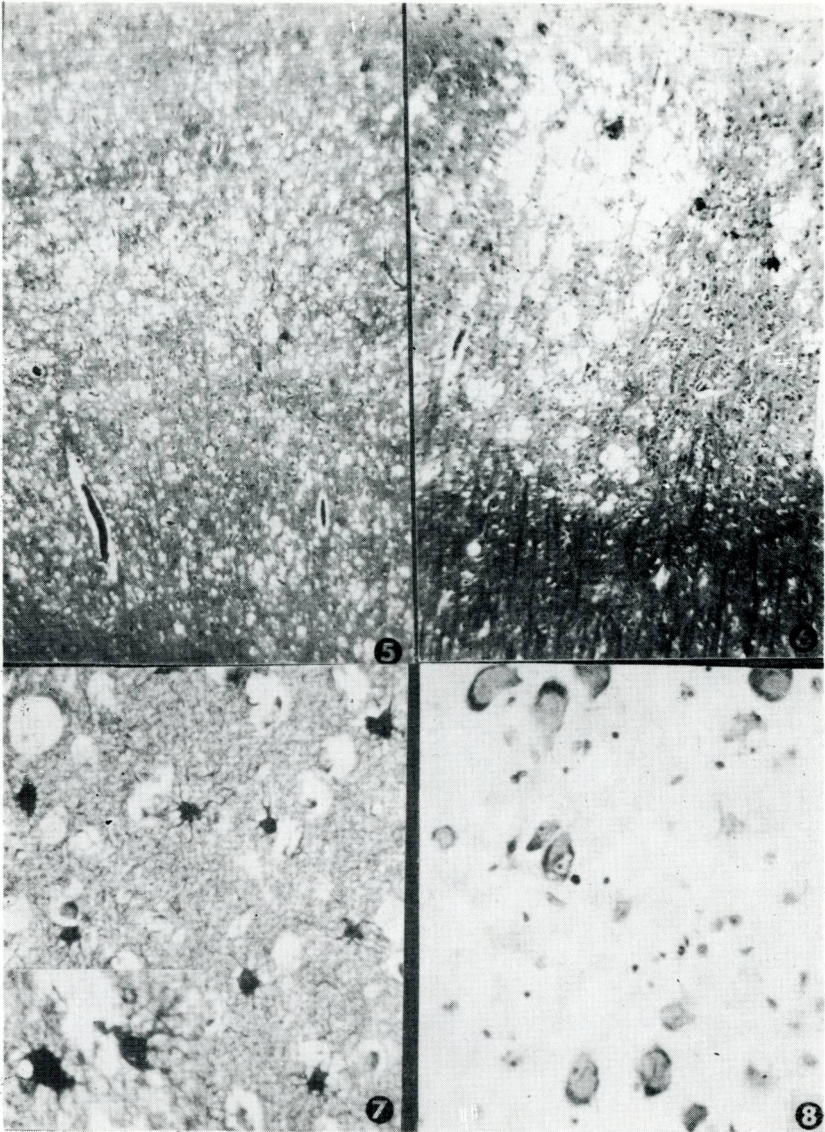
Fig. 2. Degenerated pyramidal cells in the area of depletion. Frontal cortex. Cresyl violet. X 240.

Ryc. 3. Kora skroniowa. Wybitny stan gąbczasty, sklerotyczny neuron w III warstwie. H-E. Pow. 200 X.

Fig. 3. Temporal cortex. Marked spongy state, sclerotic neuron in the III layer. H-E. X 200.

Ryc. 4. Satelitoza w dolnych warstwach kory. Zwyradniały, dwujądrowy neuron z wodniczką. Fiolet krezyłu. Pow. 400 X.

Fig. 4. Satellitosis in lower cortical layers. Degenerated binuclear neuron with vacuole. Cresyl violet. X 400.



Ryc. 5. Stan gąbczasty na całej szerokości kory skroniowej. Met. Heidenhaina. Pow. 50 X.

Fig. 5. Spongy degeneration on the whole width of temporal cortex. Heidenhain meth. X 50.

Ryc. 6. Wybitne zmiany gąbczaste w II, III i I warstwie. Area peristriata. Met. Heidenhaina. Pow. 50 X.

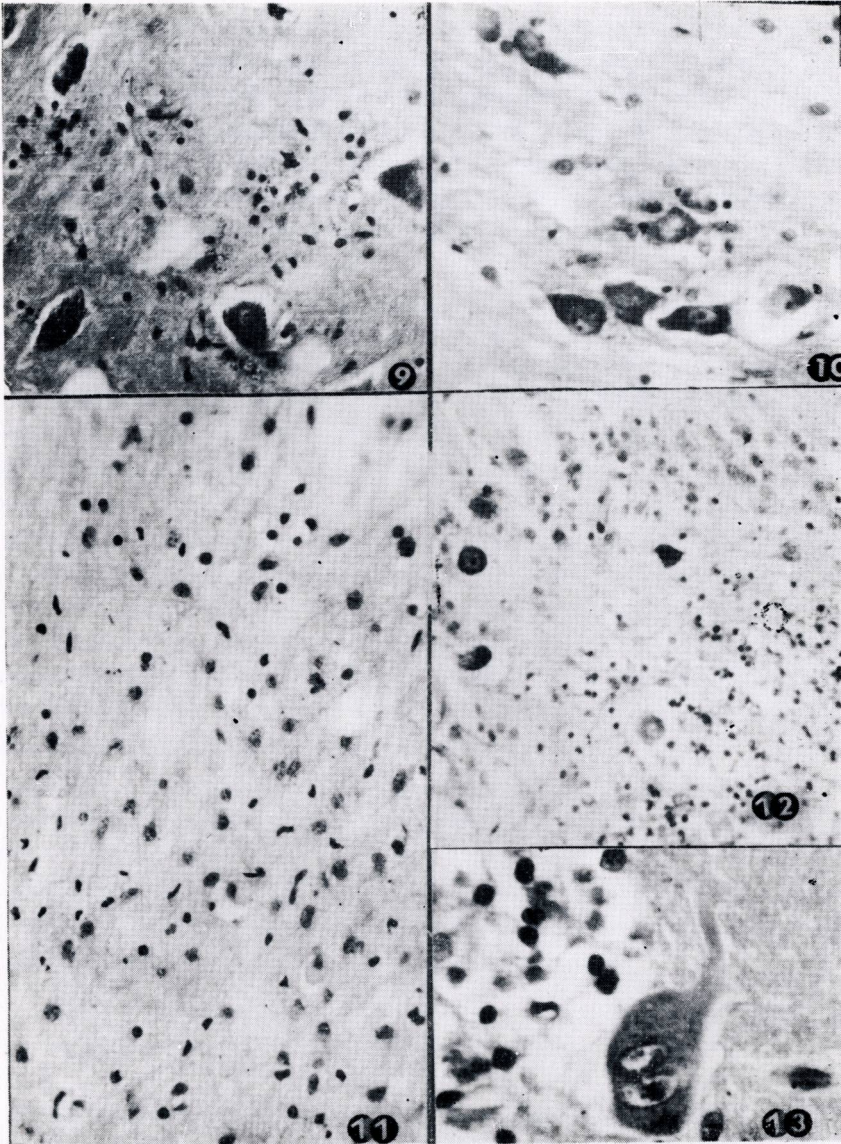
Fig. 6. Marked spongy state in the II, III and I layer of area peristriata. Heidenhain meth. X 50.

Ryc. 7. Rozplem astrogleju protoplazmatycznego w putamen. W lewym dolnym rogu astrocyt z wodniczka. Met. Cajala. Pow. 240 i 400 X.

Fig. 7. Proliferation of protoplasmic astroglia in putamen. In the left bottom corner astrocyte with vacuole. Cajal meth. X 200 and X 400.

Ryc. 8. Jądro środkowe wzgórza. Zwyródnienie tłuszczowe neuronów, w jednym mała wodniczka. Fiolet krezyłu. Pow. 240 X.

Fig. 8. Central thalamic nucleus. Fatty degeneration of neurons, in one of them small vacuole. Cresyl violet. X 240.



Ryc. 9. Istota czarna. Skupienie komórek glejowych, zawierających melanine. H-E. Pow. 200 X.

Fig. 9. Substantia nigra. Accumulations of glial cells containing melanin. H-E. X 200.

Ryc. 10. Rozpadający się neuron w jądrze własnym mostu. Fiolet krezyłu. Pow. 240 X.

Fig. 10. Desintegrating neuron in nucleus proprius of pons. Cresyl violet. X 240.

Ryc. 11. Rozplem astrocytów w oliwie dolej. Fiolet krezyłu. Pow. 240 X.

Fig. 11. Astroglial proliferation in cellular band of inferior olive. Cresyl violet. X 240.

Ryc. 12. Zaniżenie warstwy ziarnistej i zwojowej kory mózdzku. Rozplem gleju Bergmanna. Fiolet krezyłu. Pow. 240 X.

Fig. 12. Atrophy of granular and Purkinje cells layer of cerebellar cortex. Proliferation of Bergmann glia. Cresyl violet. X 240.

Ryc. 13. Komórka Purkiniego, prawdopodobnie dwujądrczasta w robaku. H-E. Pow. 400 X.

Fig. 13. Purkinje cell, probably binuclear, in vermis. H-E. X 400.

uogólnione zwyrodnienie barwikowe neuronów (ryc. 8), ponadto w jądrach środkowych zgąbczenie, glejozę i znaczne ubytki komórkowe.

Wśród niezmiennych i licznych neuronów istoty czarnej spotykano pojedyncze skupienia komórek glejowych obładowanych melaniną (ryc. 9). Intensywna glejoza i zmiany gąbczaste występowały w blaszce czworaczej, a zwyrodnienie barwikowe w jądrze środkowym n. okoruchowego. W przerzedzonych jądrach własnych mostu znajdowano komórki z cechami ciężkiego uszkodzenia (ryc. 10).

Oliwy grzbietowe i przyśrodkowe były pozbawione neuronów. Oliwy dolne zawierały mało nierównomiernie rozmieszczonych, obkurczonych i ciemnych, wybitnie stłuszczałych komórek, przy współistniejącym intensywnym rozplmie astrogleju (ryc. 11). Podobnie przedstawiały się jądra zębate, jednak ubytki komórkowe były tu mniejsze.

Zanik komórek i gąbczaste rozluźnienie stwierdzono również w warstwie ziarnistej (ryc. 12). Komórki Purkinjego odcinkami zanikły zupełnie; pozostałe wykazywały wyraźne cechy uszkodzenia. Pojedyncze komórki wydawały się dwujądrazte (ryc. 13). Obserwowano bardzo liczne, torpedowate rozdęcia aksonów komórek Purkinjego. Wyraźnie rozdęte były też liczne dendryty. Rozplm gleju Bergmanna zaznaczał się głównie na wypukłości płacików (ryc. 12). Zmiany te dominowały w górnym robaku. W korze lewej półkuli znajdowało się świeże, ostro odgraniczone ognisko bezodczynowej martwicy.

W rdzeniu, zwłaszcza lędźwiowym, nieliczne komórki wykazywały uszkodzenie typu przewlekłego; w rogach bocznych stwierdzono zgąbczenie.

Naczynia nie wykazywały zmian stwardnieniowych poza zwojami podstawy, gdzie tętniczki były umiarkowanie zwłókniałe. W korze mózgu, wzgórzu i w nakrywce znaleziono kłębki naczyniowe.

OMÓWIENIE

Wybitny zespół pozapiramidowy, współistniejący mózdkowy i zaznaczony piramidowy, podostro postępujące wraz z ciężkim otępieniem, nasunęły podejrzenie choroby Jakoba-Creutzfeldta, mimo nietypowego zapisu eeg i towarzyszącej choroby tarczycy.

Obraz neuropatologiczny zawiera elementy potwierdzające rozpoznanie: uogólnione zmiany neuronalne, rozplm astrogleju i zgąbczenie rozległych obszarów kory, przy braku zmian zapalnych i naczyniowych. Elementy procesu występowały nierównomiernie, a poszczególne okolice wykazywały zróżnicowane stadia uszkodzenia. W obrazie morfologicznym dominowały zgąbczenia kory skroniowo-potylicznej oraz zanik i zwyrodnienie

nie neuronów. Zmiany neuronalne, choć uogólnione, były szczególnie nasilone w korze mózgu oraz w warstwie drobinowej i zwojowej mózdzku, zwłaszcza w robaku. Odczyn glejowy był umiarkowany, wyraźnie zróżnicowany topograficznie. Skąpy rozplam gleju w korze skroniowo-potylicznej narastał w mniej uszkodzonej okolicy czołowej oraz w skorupie i wzgórzu. Wybitna glejoza w oliwach sprawiała wrażenie reparacyjnej; w istocie szarej półkul mózgu z reguły ustępowała zmianom neuronalnym i gąbczastym.

Na warianty strukturalne obrazu patologicznego choroby J-C zwracano uwagę w zbiorczych opracowaniach (Kirschbaum 1968, Van Rossum 1968, Garzuly i wsp. 1971). Zmienna topografia procesu i różnorodność obrazów klinicznych są podstawą rozróżniania trzech głównych postaci choroby (Kirschbaum 1968).

Nasz przypadek można zaliczyć do najczęstszej, rozlanej postaci korowo-podkorowej ze szczególnym zajęciem mózdzku. Uszkodzenie mózdzku ujawniło się wyraźnym, choć drugoplanowym zespołem klinicznym. Zaburzenia mózdkowe są typowym, jakkolwiek zmiennie występującym objawem choroby, które nie zawsze znajdują potwierdzenie w zmianach morfologicznych (Garzuly i wsp. 1971). Istnieją jednak przykłady mózdkowej lokalizacji procesu, a w szczególności selektywnego zaniku warstwy ziarnistej (Foley, Denny-Brown 1955, Hillemand 1968 i inni). Na tej podstawie Brownell i Oppenheimer (1965) proponują wyróżnić odmianę ataktyczną choroby.

W naszym przypadku zajęcie mózdzku ma jeszcze dodatkowy aspekt. Jest nim zbieżność choroby mózgu z wykonaną już po wystąpieniu objawów neurologicznych operacją wola. Ogłoszono serie przypadków obrzęku śluzowatego z niezbornością odwracalną pod wpływem leczenia substytucyjnego (Cremer i wsp. 1969, Blume, Grabow 1969). Price i Netsky (1966) znaleźli w dwóch przypadkach „neural myxedema bodies” w mózdzku, mózgu i rdzeniu, które różnicują z plakami w kuru. W jednym z nich stwierdzili ponadto ubytki komórek Purkinjego i uszkodzenie warstwy ziarnistej.

(Nie dysponujemy wynikami badań, które pozwalałyby z dostateczną pewnością ocenić wydolność tarczycy pacjentki. Niewątpliwie było brak klinicznych objawów hypotyreozy. Za wtórną niedoczynnością gruczołu, zdarzającą się po strumektomii, mogłaby jednak przemawiać obniżona jodochwytność, pomimo prawidłowego poziomu cholesterolu w surowicy (Górowski 1968). W świetle cytowanego piśmiennictwa, w naszym przypadku, nie można całkowicie wykluczyć wpływu zaburzeń tarczycowych na rozwój zmian w mózdzku. Jednak prawdopodobieństwo zbieżności dwu tak rzadkich procesów, jak choroba Jakoba-Creutzfeldta i strukturalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu hypoty-

reozy, której tylko niekiedy towarzyszą objawy mózdkowe, trzeba uważać za znikome (Blume, Grabow 1969).

Wśród 150 przypadków choroby J-C znalazły się dwa ze strumektomią w wywiadzie, jednak bez wybitnych zmian w mózdku (Majtenyi 1965, Kirschbaum 1968). Mimo pewnych podobieństw topograficznych i strukturalnych procesu w tych przypadkach i w naszym, brak dostatecznych danych, aby zachodzącą zbieżność z chorobą tarczycy nie uważać za przypadkową.

Autorzy dziękują pani Dr E. Tarnowskiej-Dziduszko z Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie za konsultacyjne przejrzanie materiału mikroskopowego.

S. Касперек, B. Грудзиньска, P. Цибиc

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ЯКОБА-КРЕЙЦФЕЛЬДТА

Резюме

У 48-летней женщины появилось двоение зрения, снижение двигательной активности, дрожание рук и изменение настроения. По причине усиливающегося с многих лет увеличения щитовидной железы после месяца субтотально удалили узловатый зоб. В следующих месяцах проявился тяжелый психоорганический комплекс, гипокинез и мышечная гипертония, атаксия и нарушения походки. Температурила, были у нее тахикардия и драматические приступы душности. Была обнаружена снижена иодадсорбированность щитовидной железы (12% в течение 24 часов). Не наблюдались клинические симптомы гипотиреоза, ни гиперхолестеролемии. Умерла после 9 месяцев болезни.

Нейропатологическое исследование обнаружило значительной степени диффузные повреждения серого вещества мозговых полушарий, ствола и мозжечка, топографически дифференцированную гиперплазию астроглии и исключительно губчатое состояние коры, особенно височно-затылочной.

Эта картина позволила клинически подтвердить подозрение болезни Якоба-Крейцфельдта.

Свойством случая является между прочими значительное повреждение мозжечка. Из-за субтотальной струмектомии, проведенной в период уже имеющих признаков болезни Якоба-Крейцфельдта, авторы обсуждают возможность совместного повреждения мозжечка в процессе возможного гипотиреоза после операции. В представленном случае вероятность совпадения двух так редких процессов нужно однако считать ничтожно малым.

S. Kasperek, B. Grudzińska, R. Cibis

A CASE OF JAKOB-CREUTZFELDT DISEASE

Summary

The present case concerns a 48-year-old women with many year history of hyperthyroidism. In spring 1969, she showed the first parkinsonian symptoms, exophthalmus and diplopia. Strumectomy was carried out then. Shortly there

after, those symptoms were joined by mental disturbances. In December, the following disease symptoms have become manifested: progressing extrapyramidal, cerebellar and psychoorganic syndrom, enhancement of reflexes, oculomotor disturbances and dramatic attacks of dyspnoea. The patient died in the ninth month of disease.

Section revealed: bilateral hypostatic pneumonia, moderate brain atrophy, minute fresh cerebellar hemorrhagic infarct.

Microscopic examination manifested general, unequally advanced changes in the grey matter of cerebral hemispheres, brain stem and cerebellum atrophy and degeneration of neurons, proliferation of macroglia and spongy degeneration. Marked neuronal changes were present in inferior olives and other trunk nuclei, in cerebellum, frontal and temporal cortex, and in part also in thalamus. No massive astrocytic reactions occurred except for lower cortical layers and grey structures of brain stem, where microglial reaction coincided with neuronophagia. Advanced spongy degeneration mostly involved the temporal — occipital cortex.

This case seems to correspond to the most frequent diffuse form of Jakob-Creutzfeldt disease (after Kirschbaum, 1968), with exacerbation in brain stem and cerebellar lesions.

PIŚMIENNICTWO

1. Blume W. T., Grabow J. D.: The cerebellar signs of myxedema. *Excerpta Med.*, Sect. III, 24, 48.
2. Brownell B., Oppenheimer D. R.: An ataxic form of subacute presenile poli-encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1965, 28, 350—361.
3. Cremer G. M., Goldstein N. P., Paris J.: Myxedema and ataxia. *Neurol. (Minneapolis)*, 1969, 19, 37—46.
4. Foley J. M., Denny-Brown D.: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *Excerpta Med.*, Sect. VIII, 8, 782—784.
5. Garzuly F., Jellinger K., Pilz P.: Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom). *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1971, 214, 207—227.
6. Gibbs C. J., Gajdusek D. C.: Characterization and nature of viruses causing subacute spongiform encephalopathies. *Proc. VI Congress Neuropath.*, Paris 1970, 779.
7. Górowski T.: Choroby tarczycy. PZWL, Warszawa 1968, 202—219.
8. Hillemand B.: Encéphalopathie spongieuse tardive de type Creutzfeldt-Jakob avec importantes lésions cérébelleuses: étude anatomo-clinique d'un cas. *Sem. des Hop. de Paris*, 1968, 44, 2904—2905.
9. Kirschbaum W. R.: Jakob-Creutzfeldt disease. Elsevier, New York 1968.
10. Majtényi K.: Beiträge zur Pathologie der subakuten spongiösen Encephalopathie. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 1965, 4, 491—506.
11. Osetowska E.: Zapalenia i zwyrodnienia mózgu a wirusy powolne i utajone. *Neuropat. Pol.*, 1971, 1, 1—12.
12. Price Th. R., Netsky M. G.: Myxedema and ataxia. Cerebellar alterations and „neural myxedema bodies”. *Neurol. (Minneapolis)*, 1966, 16, 957—962.
13. Rafałowska J., Strugalska H.: Przypadek o klinicznym przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego z rozległymi zmianami w istocie szarej (Amiotroficzna postać choroby Jakoba-Creutzfeldta?). *Neuropat. Pol.*, 1971, 1, 13—21.

14. Stefanko S., Żebrowski S., Goldsztajn M.: Subacute spongiform encephalopathy. *Schweiz. Arch. Neurol. Neuroch. Psychiat.*, 1967, 100, 433—440.
15. Tarnowska-Dziduszko E., Filipowicz M.: Zmiany morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu choroby Jakoba-Creutzfeldta. *Neuropat. Pol.*, 1971, 4, 343—351.
16. Thomar H.: Slow infections of the central nervous system. *Zeitschr. f. Neurol.*, 1971, 199, 1—23.
17. Van Rossum A.: Spastic pseudosclerosis (Creutzfeldt-Jakob disease). *Handbook of Clinical Neurology*. Vinken P. J., Bruyn G. W., North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1968, t. 6, 726—760.

Adres autorów: Klinika Neurologiczna, Zabrze, 3 Maja 13/15.

M. WENDER, A. PIECHOWSKI, Z. ADAMCZEWSKA

BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS OF THE BRAIN IN TRIETHYL TIN INTOXICATION*

Department of Neurology, Institute of Nervous Disease and Diseases of Sensory
Organs, Medical Academy, Poznań

Triethyl tin poisoning brings about accumulation of the edematous fluid between the myelin lamellae (Hirano et al., 1968) which is believed to cause some damage to the myelin sheath. TET-poisoning may thus serve well as a valuable experimental model for investigating basic reactions of the nervous tissue against noxious factors such as edema of the white matter together with its sequelae, i.e. demyelination and glial reactions.

For a better understanding of mechanisms responsible for brain edema, more data must become available about metabolic alterations of macromolecular components of the nervous tissue, such as simple proteins and lipids — conjugated with their apoprotein components. It was of interest therefore, to investigate the total protein content of the brain with the electrophoretic pattern of soluble brain proteins and to trace the lipid composition of the nervous tissue at different stages after acute TET-intoxication.

MATERIAL AND METHODS

The experiments were performed on white Wistar rats weighing 200—300 g each. Four mg/kg of body weight of TET was injected intraperitoneally to the experimental animals. The investigations were performed in 3 experimental groups, comprising animals sacrificed 5 hrs, 24 hrs and 28 days after TET administration.

For protein determinations — the animals were killed by heart perfusion (under ether anaesthesia), and for lipid studies — by decapitation.

* The work was performed on behalf of Polish Academy of Sciences (09.4.1.3.2.2)

Biochemical methods. For protein extraction and electrophoresis — the nervous tissue was processed according to the method of Karcher et al. (1959). The white and grey matter (brain cortex) was homogenized in a porcelain mortar with 0.25 M sucrose 1:1 v/v for 5 min. The homogenate was then centrifuged for 30 min. in $+4^{\circ}\text{C}$ at 12 000 x g. The supernatant was collected and the precipitate extracted once more with 0.25 M sucrose and spun down as above. The combined supernatants were centrifuged at 4°C for 60 min. at 105 000 x g.

The protein content in the supernatant was determined with the method of Exton as modified by Gernand and Hajek (1966).

The proteins were separated by means of 7.5% polyacrylamide disc gel electrophoresis (Davis 1964). The reagents were purchased from Eastman Kodak (Rochester, N.Y., USA). An aliquot of the supernatant containing 100 γ of protein was applied to each tube. Electrophoresis was run at room temperature with 2 mA of current applied to each tube. Proteino-grams were stained with Amido Black B (Merck, Darmstadt, Germany). Quantitation of the electropherograms was achieved by means of densitometry using the Vitatron microdensitometer followed by gravimetric evaluation of the curves obtained (Jackman, 1959).

Lipids were extracted from the nervous tissue using the method of Folch-Pi et al. (1957) and the obtained extracts of total lipids were further separated by means of column and thin layer chromatography according to the method of Svennerholm (1964). The separated phospholipid and cerebroside fractions were estimated quantitatively using the methods of Bartlett (1959) and Rodin et al. (1955), respectively. Cholesterol was determined according to the method of Sperry and Webb (1950). Gangliosides were separated according to Jatzkewitz et al. (1968) and estimated according to Suzuki (1964).

Histological methods. For routine histology, the brain sections were fixed in formaline, embedded in paraffine and then stained with the methods according to Nissl, H+E and Klüver-Barrera.

Frozen sections were stained with the method of Spielmeyer.

RESULTS

The experimental rats developed a clinical syndrom corresponding to that described by Magee et al. (1957) — as symptomatic for TET-induced brain edema.

Histological slides of the white matter demonstrated widespread spongi-ous changes (Fig. 1). In no instance, did the myelin show any fading,

independent which stage of the illness it concerned. Neither was there any glial or mesenchymal reaction demonstrable in the swollen white matter. The brain cortex as well as other structures of the grey matter demonstrated pathological changes of a part of neurocytes, in a form of either acute or vacuolar degeneration. Apart from that — the Virchow-Robin space appeared slightly expanded.

Table 1. The content of total brain soluble proteins in cytotoxic brain oedema produced by TET intoxication (in %)

Tabela 1. Zawartość białka rozpuszczalnego w % wagi tkanki suchej mózgu w doświadczalnym zatruciu trójetylkkiem cyny

Experimental conditions Warunki doświadczenia	White matter Istota biała	Grey matter Istota szara
Control animals Zwierzęta normalne	2.76 ± 0.16	3.74 ± 0.23
5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	4.05 ± 0.18	5.43 ± 0.40
24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	3.24 ± 0.34	4.30 ± 0.17
28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET	3.65 ± 0.14	4.97 ± 0.17

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt każdej grupy : 10

The total soluble brain proteins content is presented in table 1. The obtained results demonstrated that the total soluble protein content, especially in the white matter was elevated in the acute stage of the illness. The electrophoretic pattern of soluble proteins of the cerebral white matter, which is presented in table 2 showed only minor changes with respect to some globulin fractions, and this only in the white matter in the acute stage after intoxication. The content of albumin and prealbumin fractions was quite normal, similarly as the electrophoretic pattern of soluble proteins of the grey matter (Table 3).

The phospholipid composition of the white and grey matters remained essentially unchanged and the observed alterations in the content of lysolecithin, sphingomyelin, phosphatidyl choline, phosphatidyl serine and of phosphatidyl ethanolamine were negligible (Tables 4 and 5). Both galactolipid fractions (cerebrosides and sulfatides) showed also some minor changes throughout the experimental period, similarly as the composition of the individual ganglioside fractions (Tables 6 and 7).

Table 2. Electrophoretic pattern of soluble proteins of the cerebral white matter in cytotoxic brain oedema produced by TET intoxication (in %)

Tabela 2. Obraz elektroforetyczny rozpuszczalnych białek istoty białej mózgu w obrzęku cytotoksycznym wywołanym zatruciem trójetylkkiem cyny (w % całości)

Protein fraction Frakcje białka		Normal animals Zwierzęta normalne	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET	
Prealbumins	{	1	1.38±0.16	1.64±0.13	1.24±0.08	2.21±0.25
Prealbuminy	{	2	3.95±0.13	4.14±0.29	4.20±0.20	4.54±0.27
Albumins	{	3	8.24±0.50	7.55±0.44	8.71±0.51	8.43±0.48
Albuminy	{	3a	2.78±0.95	4.30±0.80	2.20±0.84	3.92±0.88
	{	4	5.17±0.45	5.23±0.66	5.11±0.59	6.24±0.94
	{	5	9.28±0.32	10.99±0.38	11.17±0.27	11.35±0.59
	{	6	6.69±0.41	6.53±0.26	6.02±0.34	7.74±0.58
Globulins	{	7	17.18±0.41	15.00±0.54	12.36±0.62	15.89±1.13
Globuliny	{	8	10.24±0.35	10.99±0.69	11.70±0.44	9.66±1.26
	{	9	22.02±0.78	19.75±0.56	22.86±0.46	19.15±1.10
	{	10	12.20±0.83	10.36±0.82	10.41±0.93	7.36±0.61
	{	11	0.87±0.47	3.52±0.99	3.93±0.93	3.51±0.78

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt w każdej grupie : 10

DISCUSSION

The protein spectrum of the nervous tissue in brain edema has been the subject of numerous reports (Kaps 1954, Kiyota 1959, Cumings 1961, and 1962, Lowenthal 1964, Hauser et al., 1963). However, due to some deficiencies in the methods of tissue protein separation (paper, agar or starch gel electrophoresis) as well as to differences in the methods of inducing experimental brain edema, and also in the ethiopathogenesis of edematous changes in human pathology — there are many contradictory or inconsistent data reported by the individual authors.

When judged by polyacrylamide gel electrophoresis, which can be regarded as being superior to other methods used hitherto, we were unable to demonstrate any significant changes in the protein spectrum, which would be specific for TET induced brain edema. The results obtained

Table 3. Electrophoretic pattern of soluble proteins of the cerebral grey matter in cytotoxic brain edema produced by TET intoxication (in %)

Tabela 3. Obraz elektroforetyczny rozpuszczalnych białek istoty szarej mózgu w obrzęku cytotoksycznym wywołanym zatruciem trójetylkciem cyny (w % całości)

Protein fraction Frakcje białka		Normal animals Zwierzęta normalne	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET	
Prealbumins {	1	1.23 ± 0.24	1.55 ± 0.21	1.35 ± 0.06	1.82 ± 0.20	
Prealbuminy {	2	4.75 ± 0.10	4.75 ± 0.37	4.83 ± 0.19	5.16 ± 0.15	
Albumins {	3	7.57 ± 0.43	6.99 ± 0.39	7.35 ± 0.35	8.30 ± 0.44	
Albuminy {	3a	3.43 ± 0.77	1.69 ± 0.70	2.57 ± 0.71	0.92 ± 0.62	
	Postalbumins {	4	5.15 ± 0.64	6.62 ± 1.01	5.19 ± 0.53	7.62 ± 0.65
	Poalbuminy {	5	9.56 ± 0.79	10.58 ± 0.87	11.33 ± 0.31	9.87 ± 1.04
		6	7.30 ± 0.74	5.42 ± 0.42	5.99 ± 0.50	8.15 ± 0.63
		7	17.39 ± 1.08	14.76 ± 0.58	13.67 ± 0.64	13.16 ± 0.83
Globulins {	8	10.09 ± 0.94	12.61 ± 1.11	11.71 ± 0.74	12.01 ± 0.97	
	9	22.00 ± 0.96	21.54 ± 0.65	21.13 ± 0.53	21.55 ± 1.17	
	γ — globulins {	10	8.68 ± 0.40	8.36 ± 0.66	10.23 ± 1.39	8.61 ± 0.66
	γ — globuliny {	11	2.85 ± 0.83	5.13 ± 0.42	4.65 ± 1.02	2.83 ± 0.99

thus indicate, that in the cytotoxic brain edema induced by TET administration, serum proteins, especially albumins do not penetrate the blood-brain barrier. TET-induced brain edema may therefore be classified as a simple edema, without any notable alterations in the soluble brain protein pattern.

The edematous fluid present in the nervous tissue in TET induced edema, thus differs essentially from the protein — rich ones in other types of brain swelling.

Our own observations are in disagreement with those reported by Kalsbeck and Cumings (1962), who identified in starch gel electropherograms from TET-intoxicated brains an additional albumin fraction (fraction 6). These discrepancies could probably be explained by the fact that in our experiments perfused brains were used for protein extraction, which was not the case in the experiments of Kalsbeck and Cumings (1962). Instead, our results are consistent with other experimental data appertaining to this pathological state. According to the results of Katzman et al., (1963) and Bakay (1965), TET-induced brain edema, constitutes such a type of brain swelling in which the blood-brain barrier is hardly, if ever affected. Hence, serum proteins are not expected to be

*Table 4. Lipids of cerebral white matter in TET intoxication (in g/100 g of dry weigh/
Tabela 4. Lipidy istoty białej mózgu w zatruciu TET (w g/100 g tkanki suchej/*

Lipids Lipidy	Normal animals Norma	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET
Lysolecithin Lizolecytyna	1.6 ± 0.06	1.3 ± 0.04	1.4 ± 0.04	1.4 ± 0.06
Phosphatidyl serine + phospho- inosites Fosfatydyloseryna + fosfoinozytol	4.5 ± 0.06	4.3 ± 0.06	4.2 ± 0.09	4.6 ± 0.09
Phosphatidyl ethanolamine Fosfatydyloetanolina	7.6 ± 0.08	7.6 ± 0.10	7.1 ± 0.14	7.3 ± 0.20
Phosphatidyl choline Fosfatydylocholina	5.6 ± 0.07	6.5 ± 0.09	6.1 ± 0.09	5.2 ± 0.10
Sphingomyelins Sfingomieliiny	2.6 ± 0.05	2.9 ± 0.05	2.5 ± 0.05	2.9 ± 0.08
Cerebrosides Cerebrozydy	6.2 ± 0.19	7.0 ± 0.29	6.0 ± 0.07	6.6 ± 0.14
Sulphatides Sulfatydy	2.2 ± 0.10	2.7 ± 0.14	2.1 ± 0.06	2.0 ± 0.16
Cholesterol	12.7 ± 0.19	10.7 ± 0.24	10.0 ± 0.28	10.8 ± 0.22
Cholesterol esters Estry cholesterolu	0	0.6 ± 0.08	0.9 ± 0.14	0.04 ± 0.01

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt w każdej grupie : 10

leaking into the swollen nervous tissue, which is in sharp contrast to what happens in inflammatory or traumatic brain edema.

In our own experiments however, like in the investigations of Hauser et al., (1963) of brain edema induced by implantation of Psyllium seeds into the brain, an increase of the total soluble protein content both in the white and grey matter was observed. Since this increase cannot be attributed to elevated albumin and prealbumin levels, which due to their molecular dimensions would be expected to first of all leave the blood stream in case of an increased blood-brain barrier permeability, another mechanism will have to stand for this elevation. It would seem conceivable that increased content of total soluble brain proteins could be due

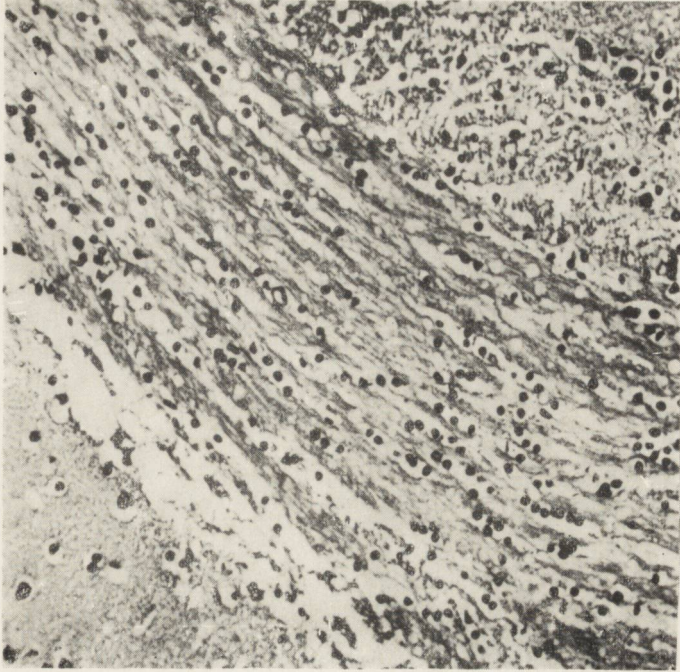


Fig. 1. Oedema of cerebral white matter with diffuse spongy changes in the rat after TET intoxication. H-E. $\times 20$.

Ryc. 1. Obrzęk istoty białej mózgu z rozlanymi zmianami gąbczastymi u szczura po zatruciu trójetylkciem cyny. H + E, $\times 20$.

Table 5. Lipids of cerebral grey matter in TET intoxication (in g/100 g of dry weight)

Tabela 5. Lipidy istoty szarej mózgu w zatruciu TET (w g/100 g tkanki suchej)

Lipids Lipidy	Normal animals Norma	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 day s after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET
Lysolecithin Lizolecytyna	0.7±0.05	1.3±0.08	1.7±0.08	0.6±0.01
Phosphatidyl serine + phospho- inositides Fosfatydyloseryna + fosfoinozytol	2.6±0.04	3.1±0.09	2.9±0.09	2.7±0.10
Phosphatidyl ethano ¹ amine Fosfatydy ¹ oetanolamina	4.6±0.05	3.7±0.10	4.1±0.13	3.9±0.03
Phosphatidyl choline Fosfatydylocholina	4.6±0.13	5.4±0.06	4.7±0.34	4.2±0.07
Sphingomyelins Sfingomieliiny	1.9±0.09	2.1±0.05	1.9±0.07	1.7±0.08
Cerebrosides Cerebrozydy	2.5±0.09	2.7±0.09	2.0±0.07	2.7±0.12
Sulphatides Sulfatydy	1.5±0.04	1.5±0.09	1.7±0.06	0.6±0.01
Cholesterol Cholesterol	6.2±0.09	5.1±0.15	4.2±0.17	5.6±0.12
Cholesterol esters Estry cholesterolu	0	0.06±0.01	0.1±0.01	0

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt w każdej grupie : 10

to some alterations in the bonding of structural proteins leading to increased solubility.

Whether such changes would increase the hydration capacity of these proteins remains obscure, but this could eventually explain the mechanism of development of brain edema in TET-intoxication.

The results of our investigations of the lipid composition in TET-poisoning seem to indicate that neither metabolism of phospholipids nor galactolipids, which are the main lipid constituents of membranous structures, becomes seriously impaired in this pathological process.

The marked drop of the free cholesterol content accompanied by accumulation of cholesteryl esters instead, is one of the most acknowledged biochemical exponents of an active demyelinating process.

Table 6. Pattern of cerebral white matter gangliosides in TET intoxication (in rel. %)

Tabela 6. Odsetkowa zawartość frakcji gangliozydów istoty białej mózgu w zatruciu TET

Ganglioside fractions Frakcje gangliozydowe	Normal animals Norma	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET
G ₀	0.6±0.14	0	1.8±0.64	4.6±0.32
G ₁ (GT ₁)	5.3±0.40	6.4±0.63	6.0±0.51	5.5±0.33
G _{2α} (GD _{1b})	9.6±0.60	7.0±0.37	12.6±0.58	7.7±0.89
G _{2β} (GD _{1b})	28.8±0.62	22.2±0.66	22.5±0.61	27.6±1.05
G ₃ (GD _{1a})	19.9±0.98	13.7±0.84	21.4±0.51	21.2±0.87
G ₄ (GM ₁)	28.3±0.65	35.4±0.50	23.6±0.66	18.9±0.70
G ₅ (GM ₂)	4.2±0.29	7.6±0.56	9.1±0.59	8.1±0.53
G ₆	3.3±0.51	7.7±0.83	3.0±0.52	6.4±0.43

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt w każdej grupie : 10

Table 7. Pattern of cerebral grey matter gangliosides in TET intoxication (in rel. %)

Tabela 7. Odsetkowa zawartość frakcji gangliozydów istoty szarej mózgu w zatruciu TET

Ganglioside fractions Frakcje gangliozydowe	Normal animals Norma	5 hrs after TET intoxication 5 godz. po zatruciu TET	24 hrs after TET intoxication 24 godz. po zatruciu TET	28 days after TET intoxication 28 dni po zatruciu TET
G ₀	1.7±0.28	0	0.3±0.09	4.6±0.16
G ₁ (GT ₁)	4.1±0.31	4.8±0.43	5.6±0.35	5.2±0.40
G _{2α} (GD _{1b})	7.6±0.72	9.7±0.57	6.5±0.39	7.8±0.62
G _{2β} (GD _{1b})	21.5±0.87	18.5±0.63	20.5±0.57	22.2±1.05
G ₃ (GD _{1a})	33.4±0.75	14.4±0.48	32.7±0.43	29.8±0.69
G ₄ (GM ₁)	23.2±0.57	41.1±0.59	24.3±0.94	19.7±0.58
G ₅ (GM ₂)	4.7±0.62	7.5±0.31	7.9±0.49	5.9±0.33
G ₆	3.8±0.46	4.0±0.38	2.2±0.31	4.8±0.21

Results are given as mean ± standard error

Średnia ± średni błąd średniej

Number of animals in each group : 10

Liczba zwierząt w każdej grupie : 10

In light of the fact, that these alterations can already be detected in the very earliest stage of acute cytotoxic brain edema, at a stage where the white matter with its myelin sheaths do not show any morphological signs of damage, it may be concluded that deviations in the cholesterol metabolism, or at least cholesterol ester deposition and probably also that of myelin, precede anatomical symptoms of myelin decomposition as well as any detectable deteriorations of the metabolism of other lipid classes.

CONCLUSIONS

1. The polyacrylamide gel electrophoretic pattern of soluble white matter proteins in TET-induced brain edema shows only minor changes within some globulin fractions. The level of prealbumins and of albumins is quite normal. The soluble grey matter protein spectrum does not show any deviations from the normal picture.

2. In the cytotoxic brain edema produced by TET-administration there does not occur any protein, in particular — albumin leakage from the circulating serum into the swollen nervous tissue. Hence, when judged in biochemical terms, this type of edema, should be classified as the simple brain swelling, which is not accompanied by any noteworthy changes in the protein pattern of the brain.

3. The edematous fluid appearing in TET-induced brain swelling, differs significantly with respect to composition, from the protein rich fluid appearing in other types of brain edema.

4. The content of total soluble proteins in the brains with TET-induced edema is increased, which would indicate that they have undergone some physicochemical changes rendering them soluble.

5. The composition of brain lipids, i.e. the content of phospho- and galactolipids as well as the pattern of gangliosides remains essentially unchanged in TET-induced brain edema, which means that this experimental disease, is not accompanied by any serious deviations in the metabolism of the lipid components of membraneous structures.

6. The content of free cholesterol is significantly decreased and cholesteryl esters are accumulated in the acute cytotoxic, TET-induced brain swelling, suggesting some pathological pathways in the cholesterol metabolism, preceding any morphological symptoms of tissue damage, and possibly also any detectable alterations in the metabolism of other lipid constituents.

M. Wender, A. Piechowski, Z. Adamczewska

BADANIA BIOCHEMICZNE MÓZGU W ZATRUCIU TRÓJETYLKIEM CYNY

Streszczenie

Badano zawartość i obraz elektroforetyczny rozpuszczalnych białek oraz skład lipidów mózgu białych szczurów w różnych okresach po przebyciu ostrego zatrucia trójetylkiem cyny. Zwierzętom podawano dootrzewnowo trójetylek cyny w ilości 4 mg/kg wagi ciała. Badania białek wykonywano przy użyciu elektroforezy dyskowej na żelu poliakrylamidowym, a lipidów za pomocą techniki chromatografii kolumnowej i cienkowarstwowej.

Jak stwierdzono, obraz elektroforetyczny rozpuszczalnych białek mózgu wykazuje w obrzęku cynowym w istocie białej jedynie drobne przesunięcia w zakresie niektórych frakcji globulinowych. Zawartość przedalbumin i albumin jest natomiast zupełnie prawidłowa. W obrzęku cynowym występuje natomiast wzrost zawartości białek rozpuszczalnych mózgu, co świadczy o zmianach ich własności fizyko-chemicznych.

Zawartość fosfo- i galaktolipidów, a także spektrum gangliozydów tkanki nerwowej nie wykazują istotnych zmian w zatruciu trójetylkiem cyny, co zdaje się wskazywać, że w tych warunkach doświadczalnych nie dochodzi do poważniejszych zaburzeń w przemianie tych składników błon komórkowych. W ostrym obrzęku cynowym stwierdza się natomiast spadek zawartości wolnego cholesterolu oraz pojawianie się jego estrów, co wskazuje, że odchylenia w przemianie cholesterolu tkanki nerwowej wyprzedzają morfologiczne objawy jej uszkodzenia jak i zaburzenia w przemianie innych składników lipidowych.

М. Вэндер, А. Пеховски, З. Адамчевска

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТРИЭТИЛОЛОВОМ

Резюме

Большое значение для выяснения механизма цитотоксического отека, как и других типов отека мозга, имеет знание отклонений метаболизма высокомолекулярных элементов и особенно простых белков и липидов нервной ткани. В наших исследованиях мы занялись электрофоретической картиной растворимых белков мозга и составом липидов нервной ткани белых крыс в разных периодах после острого отравления триэтилоловом. Животным парентерально вводили триэтилолово в количестве 4 мг/кг веса тела. Исследование белков проводили при использовании дискового электрофореза на полиакриламидном желе и липидов — при помощи техники хроматографии на колоннах и тонкослойной хроматографии. Состав жирных кислот, изолированных липидных фракций, исследовался при помощи газовой хроматографии. Отдельно исследовалось белое и серое вещество мозга а также выделенная дифференциальным центрифугированием миелиновая фракция.

Как было обнаружено, электрофоретическая картина растворимых белков мозга при разделе на полиакриламидном желе проявляет в отеке, вызванном

оловом, в белом веществе лишь мелкие передвижения некоторых глобулиновых фракций. Содержание преальбуминов и альбуминов остается правильным, подобным образом как в картине растворимых белков серого вещества мозга. Эти результаты свидетельствуют, что в цитотоксическом отеке мозга, вызванным отравлением триэтиловым не имеет место переход белков сыворотки, и в частности, альбуминов в мозг. Этот отек, с биохимической точки зрения, следует поэтому к типу простого отека, в котором нет заметных сдвигов белкового состава мозга.

В исследованиях липидов были обнаружены лишь незначительные сдвиги в содержании отдельных фосфолипидных фракций (лизолецитин, сфингомиелин, лецитин, фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) белого и серого вещества мозга. Уже в ранний период отравления (5 часов и 2 часа после подачи триэтилового) имеет зато место существенное падение содержания свободного холестерина и появление его эфиров. Содержание обеих фракций галактолипидов (нейтральных цереброзидов и сульфатидов) не обнаруживает более серьезных сдвигов. Обнаруживаются в это время легкие изменения в процентном отношении отдельных ганглиозидных фракций.

Падение активности свободного холестерина в мозгу и появление его эфиров рассматривается в качестве одного из основных биохимических показателей активного процесса демиелинизации. В свете вывода, что этого типа изменения появляются уже в ранний период острого цитотоксического отека мозга без морфологических признаков, существенных для распада миелиновых оболочек, следует выдвинуть заключение, что сдвигам в метаболизме холестерина миелина предшествуют другие, как биохимические так и морфологические признаки его повреждения.

REFERENCES

1. Bakay L.: Morphological and chemical studies in cerebral edema: triethyl tin-induced edema. *J. neurol. Sci.*, 1965, 2, 52—67.
2. Bartlett G.: Phosphorus assay in column chromatography. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 466—468.
3. Cumings J.: Soluble cerebral proteins in normal and oedematous brain. *J. clin. Path.*, 1961, 14, 289—298.
4. Cumings J.: Water soluble proteins and enzymes in normal and in oedematous brain tissue. IV. Intern. Congress Neuropath. Ed. H. Jacob, vol. I, Thieme, Stuttgart pp. 157—161 (1962).
5. Davis B.: Disc. electrophoresis — II Method and application to human serum proteins. *Annals N. York Acad. Sci.*, 1964, 121, 404—427.
6. Folch-Pi J., Lees M., Sloane-Stanley G.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, 226, 497—511.
7. Gernard K., Hajek E.: Vergleichende Untersuchungen zur quantitativen Liquor (und Harn) Eiweissbestimmungen mit einem modifizierten Exton-Reagents. *Dtsch. Gesundheitswesen* 1966, 11, 510—513.
8. Hanser H., Sven H., McKenzie B., Mc Guchin W., Goldstein N.: A study of cerebral protein and polysaccharides in the dog. II. „Albumin“ changes in experimental cerebral edema. *Neurology (Minneap.)*, 1963, 13, 945—952.

9. Hirano A., Zimmerman H., Levine S.: Intramyelinic and extracellular spaces in triethyl tin intoxication. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1968, 27, 571—580.
10. Jackman L.: Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry. Pergamon Press, London 1959.
11. Jatzkewitz H., Pilz H., Sandhoff K.: Quantitative Bestimmungen von Gangliosiden und ihren Neuraminsäure — freien Derivaten bei Infantilen, Juvenilen und Adulten Formen der Amaurotischen Idiotie und einer Spätinfantilen biochemisch Sonderform. *J. Neurochem.*, 1965, 12, 136—141.
12. Kaps G.: Über elektrophoretische Untersuchungen an Hirngewebe, insbesondere aus der Umgebung von Tumoren — zugleich ein Beitrag zur Pathogenese von Hirnschwellung und Hirnödem. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1954, 192, 115—128.
13. Kalsbeck J., Cumings J.: Experimental edema in the rat and cat brain. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 1962, 22, 237—247.
14. Karcher D., van Sande M., Lowenthal A.: Micro-electrophoresis in agar gel of proteins of the cerebrospinal fluid and central nervous system. *J. Neurochem.*, 1959, 4, 135—140.
15. Katzman R., Aleu F., Wilson C.: Further observation on triethyl tin edema. *Arch. Neurol.*, 1963, 9, 178—187.
16. Kiyots K.: Electrophoretic protein fractions and the hydrophilic property of brain tissue. I. The proteins of normal brain. II. The proteins of brain with oedema. *J. Neurochem.*, 1959, 4, 202—208 and 209—216.
17. Lowenthal A.: Agar gel electrophoresis in neurology. Elsevier, Amsterdam 1964.
18. Magee P., Stoner H., Barnes J.: The experimental production of edema in the central nervous system of the rat by triethyl-tin compounds. *J. Path. Bact.*, 1957, 73, 107—124.
19. Rodin N., Lavin F., Brown J.: Determinations of cerebroside. *J. Biol. Chem.*, 1955, 217, 789—796.
20. Sperry W., Webb M.: A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 97—106.
21. Suzuki K.: A simple and accurate micromethod for quantitative determination of ganglioside pattern. *Life Sciences*, 1964, 3, 1227—1233.
22. Svennerholm L.: The distribution of lipids in the human nervous system. *J. Neurochem.*, 1964, 11, 839—859.

Authors' address: Department of Neurology, Medical Academy, Poznań, 49 Przybyszewskiego str. Poland.

ANDRZEJ WAJGT

WPŁYW KRAŻĄCYCH PRZECIWCIAŁ
NA KSZTAŁTOWANIE ODCZYNU ZAPALNEGO
W ALERGICZNYM ZAPALENIU MÓZGU I RDZENIA

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

Istnieje pogląd, że u podłoża alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE) leżą mechanizmy nadwrażliwości typu komórkowego (Alvord 1970, Falk i wsp. 1969, Waksman i Adams 1963, Werdelin i Mc Cluskey 1971). Rola krążących przeciwciał w przebiegu EAE pozostaje nadal nie wyjaśniona. Wyniki badań serologicznych (Bornstein i Appel 1961, Bornstein i Appel 1965, Raine i Bornstein 1970, Yonezawa i wsp. 1969) i morfologicznych (Barlow 1956, Field i Raine 1966, Field i Raine 1969, Raine i Bornstein 1970, Vulpe i wsp. 1960) pozwalają przypuszczać, że krążące przeciwciała mają pewien wpływ na rozwój uszkodzeń tkankowych w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących tego zagadnienia przeprowadzono badania serologiczne i morfologiczne u szczurów w różnym okresie po uczuleniu mieszaniną encefalitogenną zawierającą homogenat rdzenia kręgowego świnki morskiej.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono na 120 szczurach rasy Wistar.

EAE wywoływano podając śródskórnym w poduszki łap tylnych po 0,1 ml mieszaniny encefalitogennej o składzie zaproponowanym przez Patersona (1960). Badanie przeprowadzono w trzech grupach: 8, 10 i 12—16 dni po szczepieniu. W grupie 12—16-dniowej materiał pobierano w dniu wystąpienia objawów klinicznych, a w razie ich braku 16 dnia po uczuleniu.

Badanie histologiczne przeprowadzono na preparatach rozmontowanych po wykonaniu i ocenie odczynów immunohistochemicznych oraz na

materiale zatapianym w parafinie. Skrawki barwiono H+E i metodą Klüver-Barrera. Natężenie odczynu zapalnego oceniano w skali od 0 do ++++ (Levine 1970).

BADANIA IMMUNOHISTOCHEMICZNE

Bezpośredni odczyn immunofluorescencyjny (Coons i Kaplan 1950) wykonano na przygotowanych w kriostacie, utrwalonych alkoholem 95%, acetonem i nie utrwalonych skrawkach mózgowia i rdzenia kręgowego. Do badania użyto znakowanych FITC surowic odpornościowych przeciw gammaG i beta₁C globulinie oraz albuminie szczura. Wykonano zalecane odczyny kontrolne.

Surowice szczurów uczulonych oraz surowice 39 zwierząt kontrolnych badano pośrednim odczynem immunofluorescencyjnym (Weller i Coons 1954) na utrwalonych acetonem skrawkach rdzenia kręgowego szczura przy użyciu znakowanej FITC surowicy przeciw gammaG globulinie. Natężenie luminescencji oceniano w skali — do +++. Tak oceniany poziom przeciwciał odpowiadał mianu oznaczonemu metodą badania kolejnych rozcieńczeń tych samych surowic. Zestawienie wykonanych odczynów kontrolnych swoistości immunologicznej pośredniego odczynu immunofluorescencyjnego przedstawia tabela 1.

Surowice odpornościowe przygotowano uczulając króliki albuminą otrzymaną drogą elektroforezy surowicy szczura w bloku skrobiowym, gammaG globuliną otrzymaną drogą chromatografii na DEAE celulozie i kompleksem zymsan-beta₁C globulina (składnik C₃).

Frację globulinową surowic znakowaną FITC poddano sączeniu cząsteczkowemu na sefadexie G-50 i absorpcji proszkiem narządowym.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W toku badań prześlędzono kolejność zjawisk w obszarze ognisk zapalnych w tkance nerwowej w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia. Proces zapalny — *meningoencephalomyelitis* — wystąpił w 66 przypadkach (66%) zwierząt badanych 10 i 12—16 dnia po szczepieniu (ryc. 1). Objawy chorobowe wystąpiły wyłącznie u 30 szczurów (41%) badanych 12—16 dnia po szczepieniu. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 2.

W odczynie immunofluorescencyjnym z surowicą przeciw gammaG globulinie, we wczesnym okresie tworzenia się nacieków zapalnych spostrzeżano luminescencję pojedynczych limfocytów w ścianach naczyń. Wydaje się, że wykrywano w ten sposób swoście „uczulone” limfocyty, mediatory odczynu zapalnego. Nie uzyskano natomiast danych świadczących

Tabela 1. Testy kontrolne swoistości immunologicznej
pośredniej reakcji immunofluorescencyjnej

Table 1. Control tests of the immunological specificity of the indirect
immunofluorescent reaction

Miejsce kontroli Site of control	Metoda Method	Wynik Result
A. Antygen tkan- kowy A. Tissue antigen	1) reakcja pośrednia ze skrawkami rdzenia świnki morskiej indirect reaction with the guinea pig spinal cord sections	pozytywny positive
	2) reakcja pośrednia ze skrawkami nerwu kulszowego szczura i świnki morskiej indirect reaction with the rat and guinea pig sciatic nerve sections	pozytywny positive
	3) reakcja pośrednia ze skrawkami wątroby i nerki szczura indirect reaction with the rat liver and kidney sections	negatywny negative
B. Badane surowica (przeciwciało anty-mózg) Examined serum (Anti-brain antibody)	4) reakcja pośrednia z surowicami absorbowanymi uprzednio homogenatem rdzenia szczura indirect reaction with serums previously absorbed with rat spinal cord homogenate	negatywny negative
	5) reakcja pośrednia z surowicami absorbowanymi uprzednio homogenatem wątroby szczura indirect reaction with serums previously absorbed with rat liver homogenate	pozytywny positive
	6) reakcja pośrednia z PBS zamiast surowicy badanej indirect reaction with PBS instead of examined serum	negatywny negative
C. Surowica królika przeciwno IgG szczura koniugowana z FITC FITC conjugated rabbit anti-Rat IgG serum	7) reakcja pośrednia z koniugowaną z FITC surowicą królika przeciwno albuminie i beta ₁ C globulinie szczura oraz przeciwno IgG świnki morskiej indirect reaction with FITC conjugated rabbit anti-Rat albumin, beta ₁ C globulin and anti-Guinea pig IgG serums	negatywny negative
	8) reakcja pośrednia z koniugowaną z FITC surowicą przeciwno IgG szczura uprzednio absorbowana IgG szczura indirect reaction with FITC conjugated rabbit anti-Rat IgG antiserum previously absorbed with rat IgG	negatywny negative

Tabela 2. Badanie histologiczne, przebieg kliniczny EAE oraz występowanie przeciwciała krążących przeciwko mielinie u szczurów uczulanych mieszaniną encefalitogenną

Table 2. Histological examination, clinical course of EAE and occurrence of circulating anti-myelin antibody in rats immunized with encephalitogenic emulsion

Dzień po wstrzyk- nięciu The day after injection	Liczba zwierząt Number of animals	Nasilenie reakcji zapalnej Intensity of inflammatory reaction					Przebieg kliniczny Clinical course		Pośrednia reakcja immunofluore- scencyjna ze skrawkami rdzenia Indirect immuno- fluorescent reaction with spinal cord sections			
		-	+	++	+++	++++	bez obja- wów lack of signs	objawy porażen. paralytic signs				
									0	+	++	+++
8	18	18	0	0	0	0	18	0	1	0	8	9
10	28	15	10	3	0	0	28	0	4	10	9	5
12—16	74	21	14	17	15	7	44	30	8	33	26	7

o syntezie przeciwciał przez komórki plazmatyczne w obszarze nacieków zapalnych.

Uszkodzenie bariery krew-mózg dla białek surowicy stwierdzano we wczesnym okresie powstawania nacieków komórkowych (ryc. 2, 3, 4). Obserwowano je w grupach zwierząt badanych 10 i 12—16 dnia po uczuleniu. Pozanaczyniowe złogi albuminy, gammaG i beta₁C globuliny otaczały, czasami w postaci rozległych pierścieni, liczne naczynia wykazujące obecność nacieków komórkowych. U kilku szczurów badanych 10 dnia po szczepieniu spostrzegano nie zawsze zgodne umiejscowienie wysięku i nacieku komórkowego (ryc. 5). Rzadkie to zjawisko jest charakterystyczne dla tego rodzaju zmian (Barlow 1956, Cutler i wsp. 1967, Leibowitz 1969). Można je wytłumaczyć uwzględniając mechanizmy prowadzące do powstania komórkowego odczynu zapalnego.

W grupie badanej 8 dni po szczepieniu brak było wykładników morfologicznych procesu zapalnego i przenikania białek surowicy poza łożysko naczyniowe. Nie potwierdzono odosobnionych obserwacji (Oldstone i Dixon 1968) stwierdzających, że w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia uszkodzenie bariery krew-mózg następuje wcześniej niż rozwój nacieków komórkowych. Brak było więc danych wskazujących na inicjującą rolę krążących przeciwciał w przebiegu EAE.

Stwierdzono ponadto brak korelacji między obecnością przeciwciał przeciwmózgowych a wystąpieniem procesu zapalnego oraz przebiegiem

klinicznym alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia. W grupach zwierząt badanych 10 i 12—16 dnia po szczepieniu, niezależnie od wystąpienia i nasilenia procesu zapalnego, przeciwciała wykrywano z równą częstością. Natężenie odczynu fluorescencji w grupach histologicznie dodatnich i ujemnych było podobne. To samo odnosi się do zwierząt z dużym nasileniem zmian zapalnych i umiarkowanym lub nieznacznym uszkodzeniem tkanki. Obserwowano 7 przypadków (12%) EAE bez wykrywalnych przeciwciał. Częściej spostrzegano odwrotną sytuację, tzn. wykrywano przeciwciała w surowicach szczurów badanych 12—16 dnia po szczepieniu bez histologicznych wykładników procesu zapalnego (18 dodatnich surowic na 21 histologicznie ujemnych przypadków tej grupy). Omawiane wyniki przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Badanie histologiczne, przebieg kliniczny oraz występowanie przeciwciał przeciwko mielinie 10 oraz 12—16 dnia po uczuleniu szczurów mieszaniną encefalitogenną

Table 3. Histological examination, clinical course and occurrence of anti-myelin antibody in rats on 10th and 12—16th day after challenging with encephalitogenic emulsion

Dzień po wstrzyknięciu The day after injection	Liczba zwierząt Number of animals	Odczyn zapalny Inflammatory reaction		Przebieg kliniczny Clinical course		Pośrednia reakcja immunofluorescencyjna ze skrawkami rdzenia Indirect immunofluorescent reaction with rat spinal cord sections			
		nasilenie intensity	liczba zwierząt Number of animals	bez objawów lack of signs	porażenie paralytic signs	0	+	++	+++
10	28	—	15	15	0	2	4	6	3
		+	10	10	0	2	4	3	1
		++	3	3	0	0	2	0	1
12—16	74	—	21	21	0	3	9	8	1
		+	14	10	4	1	6	6	1
		++	17	9	8	2	7	5	3
		+++	15	2	13	1	8	5	1
		++++	7	2	5	1	3	2	1

Uzyskane wyniki wydają się wskazywać na istnienie, chociaż tylko ograniczonej, roli krążących przeciwciał w rozwoju uszkodzeń tkanki nerwowej w EAE. W surowicach 90% uczulonych szczurów wykryto przeciwciała klasy IgG globulin skierowane wybiórczo przeciw osłonkom rdzennym ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (ryc. 6).

Wykrywane metodą immunofluorescencji przeciwciała według danych z piśmiennictwa zdają się posiadać zależną od dopełniacza aktywność

mielinotoksyczną (Beutner i wsp. 1958, Bornstein i Appel 1965, Field i wsp. 1963). Stwierdzony w badaniach własnych spadek poziomu przeciwciał w okresie powstawania nacieków zapalnych (tabela 2) można by tłumaczyć ich wiązaniem przez narząd tarczowy.

Niektóre z naszych obserwacji morfologicznych mogą również wskazywać na rolę krążących przeciwciał w powstawaniu uszkodzeń tkanki w przebiegu alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia. Wysięk gammaG globuliny i dopełniacza do tkanki znajdowano regularnie w większości ognisk zapalnych. Istniały więc warunki do ujawnienia biologicznej aktywności przeciwciał w miejscu odczynu zapalnego. Demielinizacja w niektórych ogniskach była zdecydowanie bardziej rozległa niż skąpy na-

Ryc. 1. Allergic zapalenie mózgu i rdzenia 13 dni po szczepieniu mieszaniną encefalitogenną. Nacieki zapalne w ścianach naczyń żylnych mostu. W otoczeniu zaznaczony jest odczyn mikrogleju. Parafina. H-E. Pow. 480 ×.

Fig. 1. Allergic encephalitis of brain and spinal cord 13 days after injection of encephalitogenic emulsion. Inflammatory infiltrates in venous vessel walls of pons. In the vicinity reaction of microglia. Paraffin. H-E. × 480.

Ryc. 2. Barwienie znakowaną FITC surowicą przeciw beta₁ C globulinie. Złogi dopełniacza otaczają naczynia żyłne mostu objęte naciekiem komórkowym; 14 dni po szczepieniu mieszaniną encefalitogenną .Pow. 480 ×.

Fig. 2. Staining with labelled FITC antiserum against beta C₁ globulin. Complement deposits surrounding venous vessels with cellular infiltrate; 14 days after injection of encephalitogenic mixture. × 480.

Ryc. 3. Barwienie znakowaną FITC surowicą przeciw albuminie szczura. Wysięk otacza naczynie żyłne rdzenia kręgowego; 14 dzień po szczepieniu mieszaniną encefalitogenną .Pow. 480 ×.

Fig. 3. Staining with labelled FITC antiserum against rat albumin. Exudation surrounding venous vessel of the spinal cord; 14th day after injection of encephalitogenic emulsion. × 480.

Ryc. 4. Barwienie znakowaną FITC surowicą przeciw gamma G-globulinie szczura. Rozległy wysięk między komórkami nacieku w okolicy podwysięciółkowej komory bocznej; 13 dzień po szczepieniu mieszaniną encefalitogenną. Pow. 480 ×.

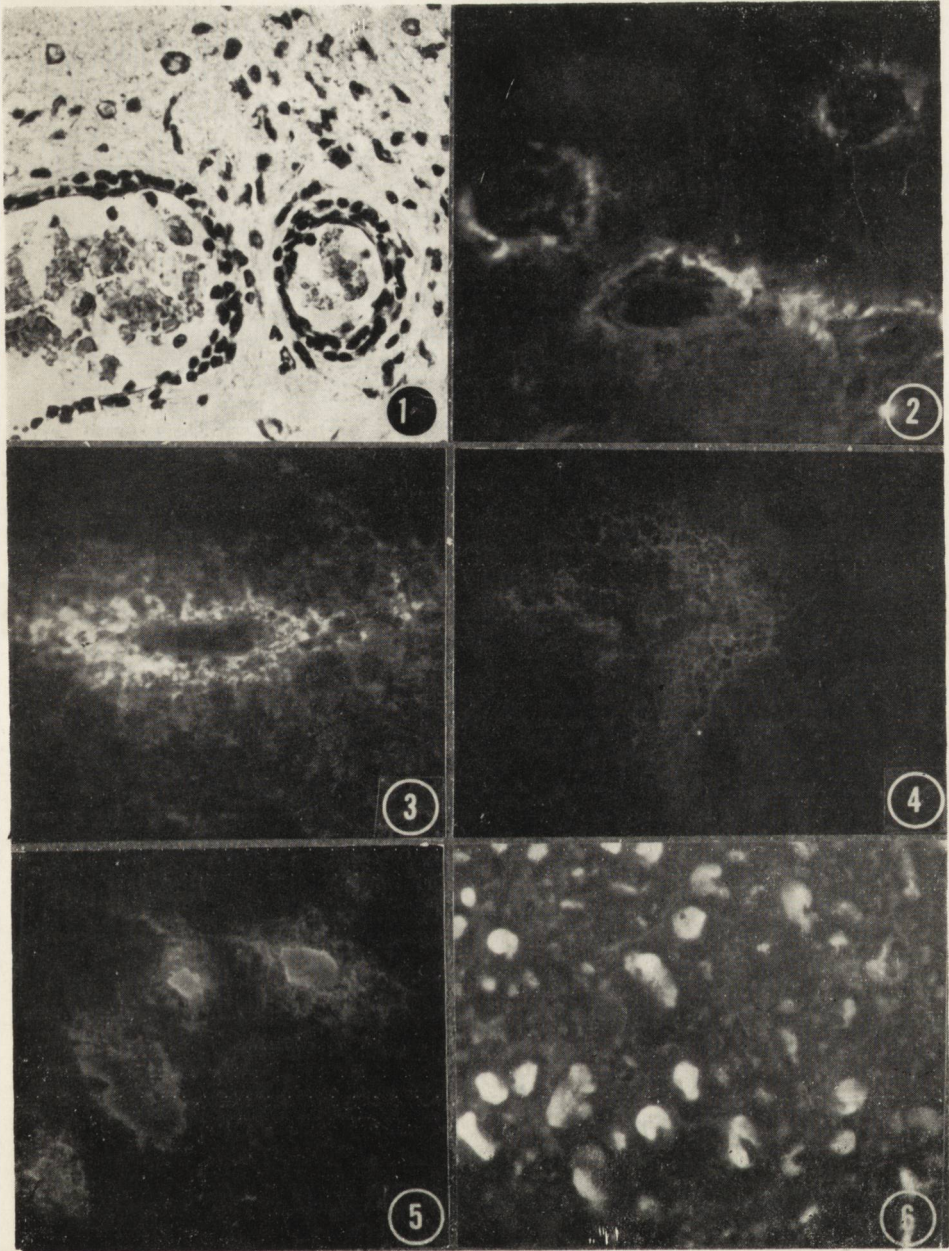
Fig. 4. Staining with labelled FITC antiserum against rat gamma G-globulin. Wide-spread exudation between infiltrate cells in the subependymal region of the lateral ventricle; 13th day after injection with encephalitogenic emulsion. × 480.

Ryc. 5. Barwienie znakowaną FITC surowicą przeciw gamma G-globulinie szczura. Delikatny wysięk w okolicy podwysięciółkowej komory bocznej w miejscu, w którym brak było ukształtowanych nacieków komórkowych; 10 dzień po szczepieniu mieszaniną encefalitogenną. Pow. 480 ×.

Fig. 5. Staining with labelled FITC antiserum against rat gamma G-globulin. Limited exudation in the subependymal region of the lateral ventricle in the area free of cellular infiltrations; 10th day after injection of encephalitogenic emulsion. × 480.

Ryc. 6. Pośredni odczyn immunofluorescencyjny wykonany na skrawku rdzenia kręgowego. Luminescencja osłonek mielinowych rdzenia po inkubacji z surowicą szczura uczulonego mieszaniną encefalitogenną, a następnie z odczynnikami przeciw gamma G-globulinie szczura. Pow. 1.000 ×.

Fig. 6. Indirect immunofluorescent reaction performed on spinal cord section. Luminescence of spinal cord myelin sheaths after incubation with rat serum immunized with encephalitogenic mixture and thereafter with a reagent against rat gamma G-globulin. × 1000.



ciek komórkowy (Alvord 1970, Barlow 1956, Waksman i Adams 1963). Można zatem sądzić, że rozpad osłonek rdzennych był w tych warunkach spowodowany przez dyfundujący czynnik, być może przeciwciała pochodzenia surowiczego.

Surowicze przeciwciała klasy gammaG globuliny wykryto także w surowicy 10 spośród 39 szczurów kontrolnych (25%). W tych przypadkach gammaG globulina wiązała się również wybiórczo z osłonkami rdzennymi ośrodkowego, rzadziej obwodowego układu nerwowego (4 przypadki). Wyniki testów kontrolnych swoistości immunologicznej (tabela 1) wskazują, że odczyn miał cechy swoistej reakcji immunologicznej. W porównaniu z grupą zwierząt uczulonych mieszaniną encefalitogenną przeciwciała znajdowano jednak znacznie rzadziej (odpowiednio 25% i 90% dodatnich surowic), a poziom przeciwciał oceniony na podstawie natężenia luminescencji i granicznego rozcieńczenia surowicy był wyraźnie mniejszy (odpowiednio 1 : 8 i 1 : 64 — 1 : 256). Zakres występowania antygeny wiążącego przeciwciała zawarte w surowicy obu grup zwierząt był jednakowy. Nieswoisty gatunkowo antygen zawarty był w osłonkach rdzennych układu nerwowego.

WNIOSKI

1. Uczulenie szczurów rasy Wistar mieszaniną encefalitogenną zawierającą homogenat rdzenia świnki morskiej z pełnym adjuwantem Freund'a powoduje wystąpienie rozsianego odczynu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym (*meningoencephalomyelitis*) oraz pojawienie się surowicznych przeciwciał klasy gammaG globulin skierowanych wybiórczo przeciw mielinie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

2. Uszkodzenie bariery krew-mózg z przenikaniem białek surowicy do tkanki nerwowej jest wczesnym objawem w EAE i występuje równocześnie z rozwojem nacieków zapalnych.

3. W przebiegu EAE przeciwciała przeciw mielinie pojawiają się w okresie poprzedzającym wystąpienie odczynu zapalnego i w tym okresie osiągają najwyższe miano.

4. Krążące przeciwciała nie odgrywają decydującej roli w rozwoju odczynu zapalnego w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia. Brak jest również korelacji między obecnością i poziomem krążących przeciwciał a przebiegiem klinicznym choroby.

5. Surowicze przeciwciała wydają się spełniać ograniczoną rolę w rozwoju uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego (demielinizacji) w miejscu odczynu zapalnego w EAE.

6. W surowicach zdrowych szczurów mogą znajdować się przeciwciała klasy gammaG globuliny skierowane wybiórczo przeciw mielinie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

7. Antygen wiążący się z przeciwciałami zawartymi w surowicach zwierząt uczulonych mieszaniną encefalitogenną i w surowicach zdrowych zwierząt jest nieswoisty gatunkowo, ograniczony do mieliny ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

А. Вайгт

ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ В КРОВООБРАЩЕНИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ
В АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ И МИЕЛИТЕ

Резюме

Роль антител кровообращения в процессе экспериментального энцефалита и миелита все остается не выясненной. С целью получения добавочных сведений касающихся этого вопроса проводились серологические и морфологические исследования на группе 120 крыс расы Вистар в разный период после сенситивизации энцефалитогенной смесью, содержащей гемогенат гетерологичного продолговатого мозга. Ткань этих же животных подвергалась гистологической оценке и иммуногистохимическим исследованиям при использовании меченных FITC иммунных сывороток против гамма G и бета₁ C глобулину а также альбумину крысы.

По ходу опытов прослеживалась очередность явлений в воспалительных очагах. В реакции с сывороткой против гамма G глобулину в ранний период образования воспалительных инфильтратов наблюдали флуоресценцию отдельных лимфоцитных клеток в стенках сосудов. Повреждение барьера кровь-мозг для белков сыворотки имело место в ранний период возникновения клеточных инфильтратов и наблюдалась тогда не всегда согласованная локализация инфильтрата и клеточного инфильтрата. Не были же подтверждены отдельные наблюдения как будто в процессе ЕАЕ повреждение барьера кровь-мозг имело место ранее чем образование клеточных инфильтратов. Затем отсутствовали данные, указывающие на иницирующую роль антител кровообращения в протекании ЕАЕ. Кроме того обнаружено отсутствие корреляции между наличием сывороточных антител и наличием воспалительного процесса а также клиническим протеканием ЕАЕ.

Независимо от выше указанных данных некоторые собственные наблюдения, как кажется, указывают на ограниченную роль антител кровообращения в возникновении повреждений нервной ткани в процессе ЕАЕ. В сыворотках большинства сенсibilизированных животных обнаруживались противотела класса гамма G глобулина, избирательно направленные против миелину центральной и периферической нервной системы. Сделанные морфологические наблюдения, как кажется, также указывают на роль антител кровообращения в возникновении повреждений ткани в процессе ЕАЕ. Внутритканевой инфильтрат гамма G глобулина и комплемента находили ведь регулярно в большинстве воспалительных очагов. Имелись следовательно условия для обнаружения биологической активности антител на месте воспалительной реакции. Сверх того, демиелинизация в некоторых очагах была решительно более обширной чем скудный клеточный инфильтрат. Можно следовательно полагать, что распад осевых оболочек

чек в этих условиях был вызван диффундирующим (ими) фактором (ами), может быть антителом, сывороточного происхождения.

A. Wajgt

INFLUENCE OF CIRCULATING ANTIBODIES ON THE FORMATION OF INFLAMMATORY REACTION IN ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

Summary

The role of circulating antibodies in the course of EAE still remains unexplained. In order to acquire additional information concerning this problem, serological and morphological studies were carried out on 120 Wistar rats at various times after they had been made allergic with encephalitogenic mixture containing a heterologous homogenate of spinal cord. The tissue of the same animal was subjected to histological examinations and to immunological studies with the use of FITC — labelled immune sera against gammaG-, and beta₁C globulins and albumin of rat.

The sequence of events within the inflammation foci was followed. In the early period of the formation of inflammatory infiltrates, fluorescence of single lymphocytic cells in the vascular walls was being noticed in the reaction with antigamma G — globulin serum. The impairment of the blood — brain barrier for serum proteins used to become manifested in the early time of the formation of cellular infiltration; at that time the localizations of exudation and infiltration were not always overlapping. No confirmation was found however, for occasional observations, as if in the course of EAE the blood-brain barrier injury had precede the development of cellular infiltration. No data were thus present indicating the initiating role of circulating antibodies. Furthermore no correlation was found between the presence of serum antibodies and the appearance of the inflammatory process or the clinical course of EAE.

Irrespective of the above data, some observations made by the author seem to be indicative of a certain limited role of circulating antibodies in the formation impairment of the nervous tissue in the course of EAE. In the sera of the majority of allergic animals, antibodies of gammaG- globulin type were found, which were directed selectively against the myelin of the central and peripheral nervous tissue. The morphological observations also seem to suggest the above role of the circulating antibodies; in the majority of inflammatory foci exudations both of gamma G — globulin and complement were found. Thus there were proper conditions for the manifestation in the inflammation foci of the antibody activity. Moreover, in some of the foci, demyelination was much more diffuse than the scant cellular infiltration. It may thus presumed that the myelin sheath's degradation was under these conditions caused by a diffusing factor, perhaps by serum antibodies.

PIŚMIENNICTWO

1. Alvord E. C.: Acute disseminated encephalomyelitis and allergic neuro-encephalopathies. Handbook of clinical neurology. North-Holland Publishing Co. (Amsterdam) pod red. Vinken P. J., Bruyn G. W., 1970, 9, 500—571.
2. Barlow C. F.: A study of abnormal blood-brain permeability in experimental allergic encephalomyelitis. J. Neuropath. exp. Neurol., 1956, 15, 196—207.
3. Beutner E. H., Witebsky E., Rose N. R., Gerbasi J. R.: Localization of thyroid and spinal cord autoantibodies by fluorescent antibody technic. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, 97, 712—716.

4. Bornstein M. B., Appel S. H.: The application of tissue culture to the study of experimental allergic encephalomyelitis. I. Patterns of demyelination. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1961, 20, 141—157.
5. Bornstein M. B., Appel S. H.: Tissue culture studies of demyelination. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1965, 122, 280—286.
6. Coons A. H., Kaplan M. H.: Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J. Exp. Med.*, 1950, 91, 1—13.
7. Cutler R. W. P., Lorenzo A. V., Barlow C. F.: Brain vascular permeability to J¹²⁵ gamma globulin and leucocytes in allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 26, 558—571.
8. Falk G. A., Kies M. W., Alvord E. C.: Passive transfer of experimental allergic encephalomyelitis: mechanisms of suppression. *J. Immunol.*, 1969, 103, 1248—1253.
9. Field E. J., Raine C. S.: Experimental allergic encephalomyelitis: an electron microscopic study. *Amer. J. Path.*, 1966, 49, 537—555.
10. Field E. J., Raine C. S.: Experimental allergic encephalomyelitis in the Rhesus Monkey: an electron microscopic study. *J. Neurol. Sci.*, 1969, 8, 397—411.
11. Field E. J., Ridley A. R., Caspary E. A.: Specificity of human brain and nerve antibody as shown by immunofluorescence microscopy. *Brit. J. exp. Path.*, 1963, 44, 631—634.
12. Leibowitz S.: Cerebral vascular permeability in experimental allergic encephalomyelitis. *Neuropat. Pol.*, 1969, 7, 303—309.
13. Levine S.: Allergic encephalomyelitis: cellular transformation and vascular blockade. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1970, 29, 6—20.
14. Oldstone M. B. A., Dixon F. J.: Immunohistochemical study of allergic encephalomyelitis. *Amer. J. Path.*, 1968, 52, 251—263.
15. Paterson P. Y.: Transfer of experimental allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. *J. Exp. Med.*, 1960, 11, 119—136.
16. Raine C. S., Bornstein M. E.: Experimental allergic encephalomyelitis: an ultrastructural study of experimental demyelination in vitro. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1970, 29, 177—191.
17. Vulpe M., Hawkins A., Rozdilsky B.: Permeability of cerebral blood vessels in experimental allergic encephalomyelitis studied by radioactive iodinated bovine albumin. *Neurology (Minneapolis)*, 1960, 10, 171—177.
18. Waksman B. H., Adams R. D.: A histologic study of the early lesion in experimental allergic encephalomyelitis in the guinea pig and rabbit. *Amer. J. Path.*, 1963, 41, 135—163.
19. Weller T. H., Coons A. H.: Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated „in vitro”. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1954, 86, 789.
20. Werdelin O., Mc Cluskey R. T.: The nature and specificity of mononuclear cells in experimental autoimmune inflammations and the mechanisms leading to their accumulation. *J. Exp. Med.*, 1971, 133, 1242—1263.
21. Yonezawa T., Ishihara Y., Sato Y.: Demyelinating antibodies of experimental allergic encephalomyelitis and peripheral neuritis represented by demyelinating pattern in vitro. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1969, 28, 180—181.

Adres autora: Andrzej Wajgt, Poznań, Klinika Neurologii AM, ul. Przybyszewskiego 49.

KRONIKA

STOWARZYSZENIA NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

Tematyka i program posiedzeń naukowych Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich, które odbyły się w roku 1972 —

29 s t y c z e ń

Tlenowa przemiana glukozy w centralnym układzie nerwowym w warunkach prawidłowych i w niedotlenieniu — K. Domańska-Janik (Zespół Neurochemii CMD i K, PAN)

Przypadek ostrej encefalopatii pochodzenia wątrobowego — B. Kurowska-Hoppe (Zespół Neuropatologii CMD i K, PAN)

26 l u t y

Zmiany morfologiczne obwodowego układu nerwowego i mięśni w ostrej przerywanej porfirii — H. Jędrzejowska, J. Rafałowska, A. Fidziańska, E. Sawicka (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa)

Craniopharyngioma (korelacje kliniczno-morfologiczne) — D. Pietrow, M. Kołacka (Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie i Oddział Neurologiczny Państwowego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Pruszkowie)

22 k w i e c i e ń

Rozwój embrionalny mięśni ludzkich — badanie mikroskopowo-elektrowe — A. Fidziańska (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa)

Ultrastruktura komórek glejowych w hodowli tkankowej — Z. Kraśnicka, J. W. Borowicz, B. Gajkowska (Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN)

27 m a j

Przypadek glikogenozy typu Pompego — A. Głuszczyk I. Zelman (Pracownia Neuropatologiczna Zakładu Anatomii Patologicznej AM, Łódź oraz Zespół Neuropatologii CMD i K, PAN)

Przypadek stwardnienia rozlanego Schildera z zajęciem rdzenia kręgowego i dróg wzrokowych — W. Papierz (Pracownia Neuropatologiczna Zakładu Anatomii Patologicznej AM, Łódź)

24 czerwiec

Neuroblastoma u dzieci (badanie w mikroskopie świetlnym i elektronowym) — K. Borowicz, J. W. Borowicz (Instytut Matki i Dziecka oraz Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN)

Wpływ krótkotrwałej anoksji na obraz morfologiczny i histochemiczny tkanki glejowej hodowanej *in vitro* — Z. Kraśnicka, K. Renkawek (Zespół Neuropatologii CMDiK, PAN).

30 wrzesień

Aktywność — glukuronidazy w tkance nerwowej i w doświadczalnych guzach mózgu *in vivo* i *in vitro* — H. Kroh, K. Renkawek (Zespół Neuropatologii CMD i K, PAN)

Obraz histologiczny i ultrastrukturalny doświadczalnej leukoencefalopatii tlenkowej — J. Korthals, M. Śmiałek (Zespół Neuropatologii CMD i K, PAN)

25 listopad

Procesy mielinizacji i demielinizacji w hodowli zwoju nerwu trójdzielnego zarodków szczurzych — H. W. Konowałow (Instytut Medycyny Doświadczalnej Akademii Nauk Medycznych, Leningrad, ZSRR)

Zmiany w mózgu w dwu przypadkach zatrucia jadem kiełbasianym — B. Wuttke (Ośrodek Neurologii Porównawczej CMD i K, PAN, Mińsk Maz.)

Sprawozdanie z rocznego pobytu w Max-Planck-Institute w Kolonii — E. Simon (Instytut Biostruktury AM, Poznań)

16 grudzień

Obraz morfologiczny mózgu królika „pt” (paralytic tremor — dziedziczna drżączka porażna) w ostrym i przewlekłym stadium choroby — B. Chojnacka (Ośrodek Neurologii Porównawczej CMD i K, PAN, Mińsk Maz.)

TREŚĆ

V. W. D. Schenk, A. Głuszczyk, I. B. Zelman: Atypical form of Krabbe-type leucodystrophy in two siblings, accompanied by poliodystrophic changes	117
H. J. Colmant: Alexander'sche Dystrophie mit begleitender sudanophiler Leukodystrophie und subakuter nekrotisierender Encephalopathie (Leigh), eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung	127
J. Dymecki, D. Markiewicz, Z. Adamczewska: Choroba Pelizaeusa-Merzbachera	143
T. Majdecki, S. Opałka: Obraz mikroskopowo-elektrcnowy gangliozydozy G _{M1}	153
M. Dąbwska, Z. Ferens, J. Kąsy: Naczyniakowatość opon w przypadkach sinicznych wad serca	161
B. Schmidt-Sidor, J. Garganisz: Przypadek encefalopatii krztuścowej	167
V. W. D. Schenk: Minor dysgenetic cells and cell groups in the perinatal cerebellum	173
D. Maślińska, M. Honowska: Metabolizm oksydo-redukcyjny w mózгах płodów po niedotlenieniu	183
J. Kulczycki: Morfologiczne podłoże procesu starzenia się mózgu	191
E. Tarnowska-Dziduszko: Obraz morfologiczny mózdzku w procesie starzenia się	199
E. Tarnowska-Dziduszko: Pierwotny zanik kory mózdzku	209
S. Kasperek, B. Grudzińska, R. Cibis: Przypadek choroby Jakoba-Creutzfeldta	215
M. Wender, A. Piechowski, Z. Adamczewska: Biochemical investigations of the brain in triethyl tin intoxication	223
A. Wajgt: Wpływ krążących przeciwciał na kształtowanie odczynu zapalnego w alergicznym zapaleniu mózgu i rdzenia	235

СОДЕРЖАНИЕ

В. В. Д. Шенк, А. Глуцц, И. Б. Зельман: Нетипичная форма лейкодистрофии типа Краббе у двоих родственников с сопутствующими полиодистрофическими изменениями	117
Г. Е. Кольмант: Дистрофия Александра и ее отношение к ортохроматическим дистрофиям	127
Е. Дымецкий, Д. Маркевич, З. Адамчевска: Болезнь Полицейса-Мерцбахера	143
Т. Майдецкий, С. Опалка: Электронномикроскопическая картина ганглиозидоза G _{M1}	153
М. Домбска, З. Ференс, Е. Касы: Ангиоматозность мозговых оболочек в случаях цианозных дефектов сердца	161
В. Шмидт-Сидор, Я. Гарганиш: Случай коклюшной энцефалопатии	167
В. В. Д. Шенк: Дисгенетические элементы в мозжечке новорожденного	173
Д. Масылинска, М. Хонowska: Окислительно-восстановительный метаболизм в мозгах плодов после гипоксии	183
Е. Кульчицкий: Морфологическое основание процесса старения мозга	191
Э. Тарновска-Дзидушко: Морфологическая картина мозжечка в процессе старения	199
Э. Тарновска-Дзидушко: Первичная атрофия коры мозжечка	209
С. Касперек, В. Грудзинска, Р. Цибис: Случай болезни Якоба-Крейцфельдта	215
М. Вендер, А. Пеховски, З. Адамчевска: Биохимические исследования мозга в процессе интоксикации триэтилоловом	223
А. Вайгт: Влияние антител в кровообращении на формирование воспалительной реакции в аллергическом энцефалите и миелите	235

CONTENTS

V. W. D. Schenk, A. Głuszczyk, I. B. Zelman: Atypical form of Krabbe-type leucodystrophy in two siblings, accompanied by poliodystrophic changes	117
H. J. Colmant: Alexander'sche Dystrophie mit begleitender sudanophiler Leukodystrophie und subakuter nekrotisierender Encephalopathie (Leigh), eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung	127
J. Dymecki, D. Markiewicz, Z. Adamczewska: Pelizaeus-Merzbacher disease	143
T. Majdecki, S. Opałka: Electron microscopic picture of gangliosidosis G _{M1}	153
M. Dąbbska, Z. Ferens, J. Kąsy: Meningeal angiomatosis in cases of cyanotic heart failures	161
B. Schmidt-Sidor, J. Garganis: A case of pertussis encephalopathy	167
V. W. D. Schenk: Minor dysgenetic cells and cell groups in the perinatal cerebellum	173
D. Maślińska, M. Honowska: Oxydoreductive activity in foetal brains after anoxia	183
J. Kulczycki: Morphological basis of the brain ageing	191
E. Tarnowska-Dziduszko: Morphological picture of cerebellum during the ageing process	199
E. Tarnowska-Dziduszko: Primary atrophy of cerebellar cortex	209
S. Kasperek, B. Grudzińska, R. Cybis: A case of Jakob-Creutzfeldt disease	215
M. Wender, A. Piechowski, Z. Adamczewska: Biochemical investigations of the brain in triethyl tin intoxication	223
A. Wajgt: Influence of circulating antibodies on the formation of inflammatory reaction in allergic encephalomyelitis	235

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 — R.S.W. „Prasa — Książka — Ruch” CKPiW, ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40% 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.

*

Quarterly "Neuropatologia Polska" appearing since 1963, as an official Journal of Polish Association of Neuropathologists publishes papers in the field of: Clinical and Experimental Neuropathology, Neurooncology, Neurochemistry and Neuroanatomy.

Yearly subscription US \$ 12.— (prices in other currencies are the effective exchange rates in relation to the currency quoted above). Subscriptions from abroad should be paid to Ars Polona-Ruch account No 1595-006-71000 through the Bank Handlowy S.A. Warsaw, Poland.

Indeks 36910

Zakł. Graf. „Tamka”. Z. 2. Zam. 44. Pap. ilustr. kl. III. 80 g. B1
Nakład 447+23 egz. Ark. druk. 3,25+2,25. R-30.