

STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATOLOGIA POLSKA

TOM XII

1974

ZESZ. 1

WARSZAWA



2 8 MARZES 1974

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom XII

Styczeń – Marzec 1974

Nr 1

KOMITET REDAKCYJNY

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

Przy współpracy

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

REDAKCJA SCISŁA

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

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Irmina 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



JOLANTA JURANIEC, OLGIERD NARKIEWICZ, TERESA WRZOŁKOWA

CHANGES IN AXON TERMINALS OF THE CLAUSTRUM
FOLLOWING CORTICAL LESIONS
— ELECTRON MICROSCOPIC INVESTIGATIONS

Department of Anatomy and Laboratory of Electron Microscopy,
Institute of Medical Biology, School of Medicine, Gdańsk, Poland

Degeneration*) of axons and synaptic terminals in the central nervous system after cutting of the proximal part of axons was first observed by De Robertis (1956) in the acoustic ganglion of the guinea pig and later by Gray and Hamlyn (1962) in the chicken optic tectum. Furthermore, degenerative changes of the synaptic boutons were observed in various centres of the brain. Descriptions of such changes differ from each other, depending above all on the region of the central nervous system which was studied and on the method employed by the investigators. In the literature, to date, with the exception of short reports from our Laboratory (Juraniec et al., 1971; Narkiewicz et al., 1973) there have been no reports of changes in the claustrum — the subcortical nucleus possessing numerous connections with the entire neocortex (Carmen et al., 1964; Chadzypanagiotis, Narkiewicz, 1971; Druga, 1966, 1968; Narkiewicz, 1964, 1966).

The course of the degeneration in the claustrum is important from the point of view of understanding the organisation of its connections. It may moreover, prove to be a basis for interpreting pathological changes in this part of the central nervous system.

MATERIAL AND METHODS

Investigations were carried out on 27 adult cats of both sexes weighing 2500—4000 g. In 15 cats the cortex was removed surgically from

*) The concept of degeneration applied to changes occurring in axons and their terminals following injury of the cell body or of the proximal part of the axon is generally used in functional, light and electron microscopy, although these are changes of various types belonging to a large group called regressive by anatomopathologists.

the left hemisphere. The area removed included the visual cortex and some neighbouring areas (Fig. 1 A—C). Surgery was performed in sterile conditions with general anaesthesia by intraperitoneal injection of Nembutal (35—40 mg/kg of body weight). The skin of the head was cut in the middle, the skull was trepaned, the dura matter cut and drawn apart. The cortex was removed by suction. For three days after surgery the animals were given an antibiotic (Penicillinum procaini — Polfa dose 100 000 i. u. per day). A control group of 12 cats was not subjected to surgery*).

The period of survival ranged from 1 to 14 days. The animals — both operated and unoperated — were sacrificed in general Nembutal anaesthesia.

The basic method used in our investigations was the electron microscopy. For this purpose were bilaterally removed slices from the dorso-caudal part of the claustrum (Fig. 2) having connections with the cortex of the caudal part of the cerebral hemisphere (Drugá, 1968; Chadypanagiotis, Narkiewicz, 1971, Narkiewicz, 1964).

The brains were fixed by intracardiac perfusion through the ascending aorta. First, a 0.5% solution of xylocaine in physiological saline warmed up to 37°C, was injected. At the same time the right heart auricle was opened and the descending aorta clamped, this being followed immediately by 3% paraformaldehyde (in 12 animals) in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) with 8% sucrose added (Akert et al., 1971) or 4% paraformaldehyde (in 3 animals) in 0.05 M phosphate buffer of the same pH with 8% sucrose (Kawana et al., 1969). Of this fixative 500 ml at room temperature was given within 10—15 minutes under constant pressure of 40 mm Hg. The paraformaldehyde solution was prepared according to the Karnovsky method (1965). After perfusion the brain was removed and cut in frontal planes from the caudal part of the claustrum. The specimen removed was cut into small rectangles of 0.5 x 1 mm. This was done in a drop of 6.5% glutaraldehyde at 0°C in 0.1 M phosphate buffer of pH 7.4 with 8% sucrose, next the slices were fixed in the same solution for one hour and washed for 15 minutes in phosphate buffer of the same parameters.

The relevant slices of brain, irrespective of the method used, were post-fixed in 2% osmium tetroxide in appropriate buffers for 1.5—2 hours. After dehydration by alcohols and acetones of increasing concentrations, they were embedded in Epon 812. Ultrathin sections were cut with glass knives in a Reichert OM—U₂ microtome and stained

* The ultrastructure of the normal claustrum of the cat is the subject of another report.

with uranyl acetate (Watson, 1958) and lead citrate (Reynolds, 1963). The tissue was examined with a JEM 7A electron microscope. For control purposes semi-thin sections (15—20 μ m thick) from the selected region were stained with cresyl violet.

RESULTS

Changes in the axon terminals after the neocortical ablations appeared within 24 hours.

The most permanent and earliest symptom was the increase of electron density of the cytoplasm of the synaptic boutons. After 24 hours this increased density was still slightly visible. A more definite increase in density of the bouton cytoplasm was observed after 2 days, this process being most apparent later, beginning with the third or fourth day.

In the early periods one of the most characteristic symptoms of degeneration of cortico-claustral axon terminals were the changes in synaptic vesicles. In a single synaptic bouton of a normal claustrum there are only slight differences in size between individual synaptic vesicles: 10—20 nm. In a degenerating bouton as early as after 1 day (Fig. 3) we can see some vesicles becoming several times larger than the others and often irregular in shape. Similar changes could be observed in some boutons on the 3rd (Fig. 4) and even on the 6th day (Fig. 5) after surgery. However, already after 3 days, in the majority of boutons numerous synaptic vesicles were desintegrating, while in electron-dense cytoplasm of the degenerating bouton there were debris of vesicle membranes which could still be seen in some boutons 6 days after surgery (Fig. 6). When the degenerative process was more advanced (particularly after 6 days) the whole bouton was a homogeneous, dark, shrunken mass in which it was impossible to distinguish any vesicular structures (Figs 7, 8, 9).

Six days after removal of the cortex some boutons were completely devoid of vesicles and in the electron-dense cytoplasm structures appeared in the form of rods (Fig. 10) or thin lamellae (Fig. 11) of unknown origin.

After 48 hours it was possible to see damage of the mitochondria. The electron density of the matrix was partly increased. The mitochondria were swollen forming round contours sometimes practically filling the entire degenerated synaptic bouton (Figs. 6, 8, 12). At the same time they pushed fragments of the degenerated vesicles to the periphery of the bouton, this happened in the later period of degeneration. Gradually the structure of the mitochondria became blurred. Mitochondrial cristae were fragmented and focally thickened, the matrix focally disappeared

or became denser. Nevertheless the mitochondrial membrane usually persisted for a long time (Fig. 12) so that the mitochondria could be seen in the degenerating boutons sometimes even at later periods (Fig. 13). In a few cases in earlier periods of degeneration, proliferation of neurofilaments in the boutons could be observed together with the loss of synaptic vesicles (Fig. 14).

The degenerating boutons assumed very irregular shapes in the process of shrinking (Figs. 4, 6, 8, 9, 12). Sometimes they were visible between neighbouring neuropil structures in the form of comparatively long processes. It should be noted that in the degenerative process the most persistent part of the bouton is the presynaptic membrane, forming part of the synaptic junction.

In contrast to the above severe degenerative changes occurring in the bouton, there were no distinct changes in the postsynaptic part as observed at the established intervals. Even the bouton was completely degenerated, the post-synaptic part with usually evident post-synaptic density (Figs. 8, 9, 12) was preserved. The entire synaptic junction was similarly resistant to the degenerative process and could be seen unchanged as late as 14 days after surgery.

All animals which survived longer than 3 days showed remarkable glial reaction, strongly accentuated 6 days after surgery (Fig. 12).

The degenerating synaptic bouton was partly surrounded by swollen astrocytic processes rich in granulations which were probably glycogen granules. Beginning with the 5th day after surgery, within the astrocytic processes there were sometimes degenerating axon terminals. In addition, we usually found an increase of gliofibrils in the cytoplasm of astrocytic processes.

Boutons, terminating on the distal parts of dendrites (Fig. 8) and their spines (Fig. 9) underwent degeneration. This concerns only a certain number of synaptic boutons and depends on the size of the cortical area removed. On the other hand, in boutons forming junctions with the nerve cell or with proximal dendritic segments there were no degenerative changes. This indicates that the boutons included within asymmetrical synapses degenerate, while those forming symmetrical synapses do not.

In considering the dynamics of the process of terminal degeneration in the claustrum it should be stressed that, although within a given period of time following surgery there was a certain characteristic intensification of changes, beginning with the 3rd day, besides the severe degeneration connected with almost complete destruction of presynaptic parts, there were also changes resembling the earlier periods. The va-

rious intensity of changes may be due to different peculiarities of individual axons running from the cortex to the claustrum, or to the secondary occurrence of retrograde or transsynaptic degeneration of claustral neurons.

In our investigations degenerative changes were visible not only in the synaptic boutons but also in the axons themselves (Fig. 15). The axonic axoplasm was becoming electron dense with fine granular structure, and there were neither neurotubules nor neurofilaments present. The mitochondria showed changes similar to those in synaptic boutons. Double refraction of lipido-protein laminellae seemed, however, to persist for a long time. In ultrathin sections prepared from brains of control animals the above changes were not observed.

DISCUSSION

At present three types of changes are known in the synaptic boutons as a result of Wallerian degeneration: a) electron-dense, b) neurofilamentous, c) electron-lucent.

In our material (Juraniec et al., 1971; Narkiewicz et al., 1973) the electron-dense type characteristic for Wallerian secondary degeneration was found almost exclusively. It was first shown by Walberg (1964) in the electron microscope and confirmed by many other investigators (Alksne et al., 1966; Colonnier, 1964; Field, 1972; Gray, Guillery, 1966; Grofová, Rinvik, 1970; Raisman, 1969, 1972). The most striking feature of this type of degeneration is the increase of electron density of the synaptic bouton cytoplasm as well as the agglomeration of synaptic vesicles and mitochondria. However, according to recent reports (Akert et al., 1971; Cuénod et al., 1970; Rogers, 1972) the earliest evidence of degeneration is the great difference in size of synaptic vesicles. Szentágothai et al. (1966) already reported that, on the 3rd day after removal of the eyeball, the terminals of visual nerves in the lateral geniculate body of the cat contain synaptic vesicles of widely varying sizes. Similar observations were made by Pinching (1969) in the olfactory bulb.

In the literature there are many references to the changes occurring in mitochondria during degeneration of the boutons. Some investigators found an increasing volume of mitochondria and deformity of their cristae (Jones, Rockel, 1971; Grofová, Rinvik, 1970), disappearance of mitochondrial cristae (Glees et al., 1966) or their proliferation (Rogers, 1972). According to other authors the decrease in the number of sy-

naptic vesicles is accompanied by a decrease in the number of mitochondria as a result of their disintegration (De Robertis, 1956). Our observations showed that the interior of mitochondria disintegrates first and then their exterior membrane.

We stated that in the claustrum the part of the bouton which survives the longest is the presynaptic membrane belonging to the synaptic junction. Walberg (1965) in the inferior olive of the cat saw the persisting synaptic complex (junction) 112 days after surgery. It appeared that it is resistant to the fractionation of the brain tissue (Gray, Whittaker, 1960) and to mechanical factors (Gray, 1959). A number of authors describe various changes occurring during degeneration in the synapses as for instance Glees et al. (1966) disintegration of intersynaptic connecting substance, Mc Mahan (1967) increase of postsynaptic density, etc. In our studies the postsynaptic density appeared unchanged even 14 days after surgery.

We observed that the degenerating boutons became surrounded by astrocytes in the claustrum of the cat already after 3 days. The glial reaction became more intense with each day and beginning with the 5th day, degenerating axon terminals were occasionally found to be situated completely within the astrocyte processes. According to other authors (Alksne et al., 1966; Mugnaini, Walberg, 1967; Raisman, 1969) this reaction begins in a similar period of time. However, Walberg (1965) did not find any glial reaction in the inferior olive of the cat. In sections from the claustrum we did not observe astrocyte processes arranged in the form of concentric rings around the degenerating terminal. These changes were seen in the lateral geniculate body (Colonnier, Guillery, 1964; Mc Mahan, 1967).

The neurofilamentous type of degeneration was first described by Gray and Hamlyn (1962) in the chicken optic tectum. In normal boutons the neurofilaments usually are not found or are very rare. They may appear in greater numbers only during the degenerative process (Colonnier, Guillery, 1964; Gray, Hamlyn, 1962; Guillery 1965; Lund, Lund, 1970; Mugnaini, Walberg, 1967). Neurofilamentous hyperplasia occurs on the expense of the number of synaptic vesicles and mitochondria. Some authors consider that neurofilamentous hyperplasia is not a separate entity, but an earlier stage of electron-dense degeneration (Jones, Rockel, 1971). Changes in the boutons appeared already after 24 hours, however, the filaments were observed only in a few cases on the 2nd day after surgery, that these may be considered as exceptional. This would seem to favour the idea that the neurofilamentous type of degeneration is not characteristic for the claustrum of the cat.

Electron-lucent degeneration reported by De Robertis (1956) consists in the decrease of synaptic vesicles as a result of their partial lysis. The cause of this phenomenon is not clear as yet, it may be due to the method of fixation used. According to some reports electron-lucent degeneration may appear at a very early stage after surgery preceding the typical electron-dense degeneration (Anderson, Westrum, 1972).

The fact that after removal of the neocortex it is the boutons of asymmetrical synapses — axospinal and axodendritic — that degenerate sheds a new light on the organisation of claustral connections. In this nucleus we found (Juraniec et al., 1971; Juraniec, Narkiewicz, 1971) two types of synapses: asymmetrical and symmetrical, which may correspond to excitatory and inhibitory synapses. Therefore on the basis of the above results the cortico-claustral connections probably stimulate the claustral neurons. This nucleus as a subcortical centre is constantly stimulated by impulses from the neocortex.

CONCLUSIONS

1. After removing the visual cortex and some neighbouring cortical areas we found in the claustrum of the cat degeneration of axons and their synaptic terminals, which confirms the existence of cortico-claustral connections.

2. The earliest changes are seen 24 hours after surgery.

3. The majority of degenerated claustral boutons contain hyaloplasm of increased electron density (electron-dense degeneration).

4. As an early symptom of degeneration distension and enlargement of synaptic vesicles enclosed in some boutons is seen.

5. The mitochondria in the degenerating boutons retain their exterior membranous structure, despite the advanced process of desintegration.

6. In the claustrum the glial reaction being very mobile appears about 3 days after surgery and in general has a similar pattern to that observed in the majority of mammal nerve centers.

7. A 14-days examination of the postsurgical changes in the claustrum revealed at the same time various stages of degeneration of the synaptic boutons as well as the presence of unchanged boutons.

8. The neurofilamentous type of degeneration was observed in some few cases only. Electron-lucent type degeneration was not found in our material at all.

9. The degeneration concerns asymmetrical synapses thus suggesting that cortico-claustral connections are excitatory in type.

J. Juraniec, O. Narkiewicz, T. Wrzołkova

ZWYRODNIENIE ZAKOŃCZEŃ AKSONÓW W PRZEDMURZU PO USZKODZENIACH KORY MÓZGU — BADANIA MIKROSKOPOWO-ELEKTRONOWE

Streszczenie

Badania przeprowadzono na 27 dorosłych kotach; u 15 usuwano operacyjnie korę mózgową z półkuli lewej, a 12 kotów kontrolnych nie poddawano zabiegom operacyjnym. Do badania mikroskopowo-elektronowego pobierano wycinki z grzbietowo-tylnej części przedmurza, która posiada połączenia z korą wzrokową.

Stwierdzono zwyrodnienie w aksonach przedmurza już w 24 godziny po zabiegu. Dotyczyło ono synaps asymetrycznych kończących się na dystalnych odcinkach dendrytów i ich kolcach. Obraz zwyrodnienia polegał na zwiększeniu gęstości elektronowej hialoplazmy kolbki synaptycznej (typ ciemny zwyrodnienia), co miało miejsce w większości zwyrodniałych kolbek przedmurza, w części kolbek jako wczesny objaw zwyrodnienia stwierdzono, że niektóre pęcherzyki synaptyczne stawały się kilkakrotnie większe i często przybierały nieregularne kształty. Mitochondria w wyrodniewających kolbkach, pomimo znacznie posuniętego procesu rozpadu, zachowywały swoją zewnętrzną strukturę błoniastą. U wszystkich zwierząt, po okresie przeżycia powyżej 3 dni, zaobserwowano odczyn glejowy. Nie stwierdzono innych typów zwyrodnienia poza bardzo nielicznymi przypadkami, gdzie w wyrodniewających kolbkach pojawiały się neurofilamenty.

Е. Юраниец, О. Наркевич, Т. Врзољкова

ДЕГЕНЕРАЦИЯ ОКОНЧАНИЙ АКСОНОВ В ОГРАДЕ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОРЫ МОЗГА — ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме

Исследования проводились на 27 взрослых кошках; в том числе у 15 операционным путем удалялась кора головного мозга левого полушария, а 12 контрольных кошек не подвергали операционному вмешательству. Для электронномикроскопического исследования брались срезы из дорсально-каудальной части ограда, которая имеет сообщение со зрительной корой.

Дегенерация обнаруживалась в аксонах ограды уже 24 часа после операционного вмешательства. Касалась она асимметрических синапсов, окончивающихся на дистальных участках дендритов и их выступах. Картина дегенерации сводилась к увеличению электронной плотности гиалоплазмы синаптической колбочки (темный тип дегенерации). Это имело место в большинстве дегенерированных колбочек ограды. В части как раннее проявление дегенерации обнаруживали, что некоторые синаптические пузырьки становились в несколько раз больше и часто приобретали нерегулярные формы. Митохондрии, в дегенерирующих колбочках, несмотря на значительно продвинутый процесс распада, сохранили свою наружную мембранную структуру. У всех животных с периодом выживания свыше 3 дней наблюдалась глиальная реакция. Не обнаруживались другие типы дегенерации, кроме немногочисленных случаев, в которых в дегенерирующих колбочках появлялись нейрофиламенты.

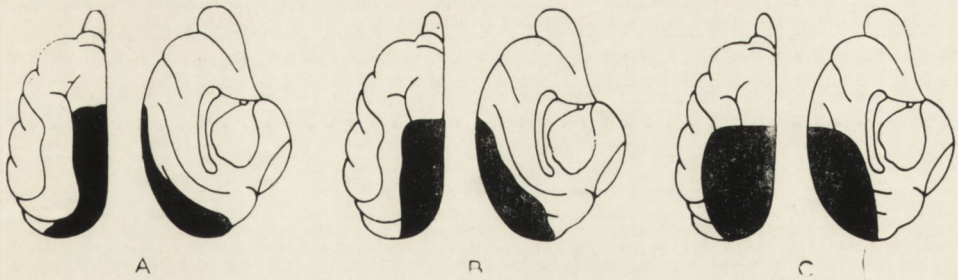


Fig. 1. Neocortical ablations (dorsal and medial view).

Ryc. 1. Schemat przedstawiający obszary usunięcia nowej kory.

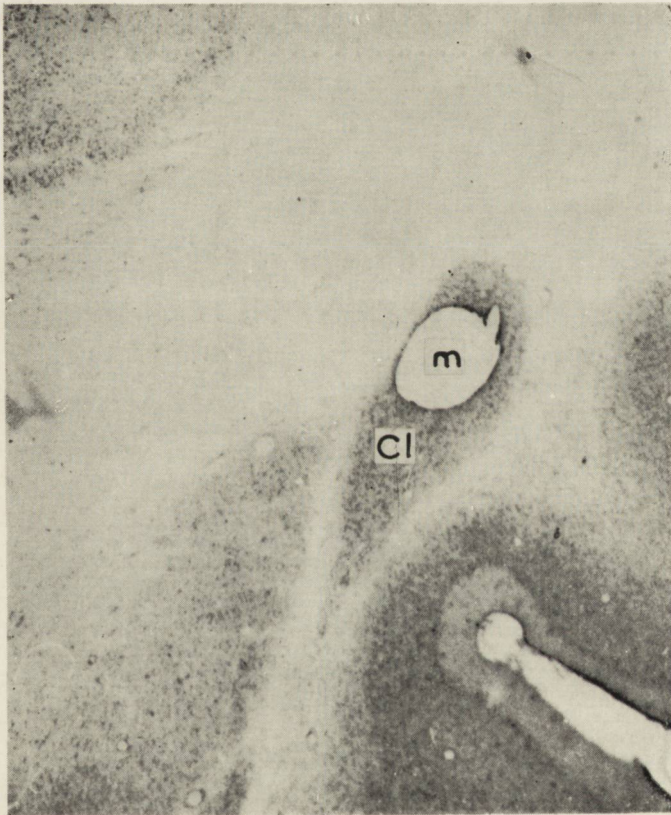
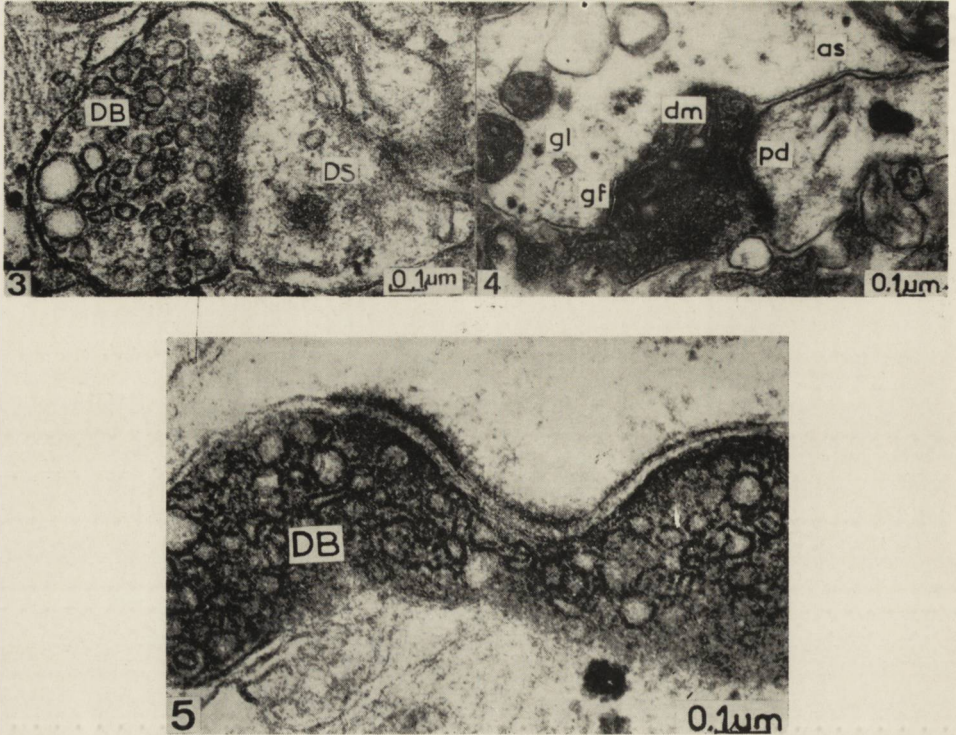


Fig. 2. Frontal section of caudal part of cat claustrum. Cl — claustrum; m — place from which slices were taken. $\times 15$.

Ryc. 2. Tylna część przedmurza kota w przekroju czołowym. Cl — przedmurze; m — miejsce pobierania wycinków. Pow. $15 \times$.



Figs 3 — 5. Enlarged synaptic vesicles at different stages of degeneration. *Fig. 3.* Axospinal synapse with vesicles of various size and shape 24 hours after removal of visual cortex; 3% paraformaldehyde fixation. *Fig. 4.* Axon terminal 3 days after removal of neocortex. Shrunken bouton of very electron-dense hyaloplasm with densely arranged deformed synaptic vesicles of various sizes and mitochondria with focally expanded and focally shrunken cristae. The astrocytic process with granulations of glycogen probably and single gliofibrils adheres to the bouton and postsynaptic part; 3% paraformaldehyde fixation. *Fig. 5.* Synaptic bouton 6 days after cortical ablation. Vesicles of various size and shape, homogeneous hyaloplasm with greatly increased electron density. 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 3 — 5. Powiększone pęcherzyki synaptyczne w różnych okresach zwyrodnienia. *Ryc. 3.* Synapsa aksospinalna w 1 dobie po usunięciu kory wzrokowej z pęcherzykami różnej wielkości i kształtu; utr. 3% paraformald. *Ryc. 4.* Zakończenie aksonalne w 3 dni po usunięciu nowej kory. Kolbka obkurczona o bardzo gęstej elektronowo hialoplazmie z gęsto ułożonymi, różnej wielkości, zniekształconymi pęcherzykami synaptycznymi i mitochondrium o ogniskowo rozdętych, ogniskowo obkurczonych grzebieniach. Wypustka astrocytu z ziarnistościami prawdopodobnie glikogenu i pojedynczymi gliofibrilami przylega do kolbki oraz części postsynaptycznej; utr. 3% paraformald. *Ryc. 5.* Kolbka synaptyczna w 6 dni po zabiegu. Pęcherzyki różnej wielkości i kształtu; hialoplazma homogenna o znacznie zwiększonej gęstości elektronowej; utr. 3% paraformald.

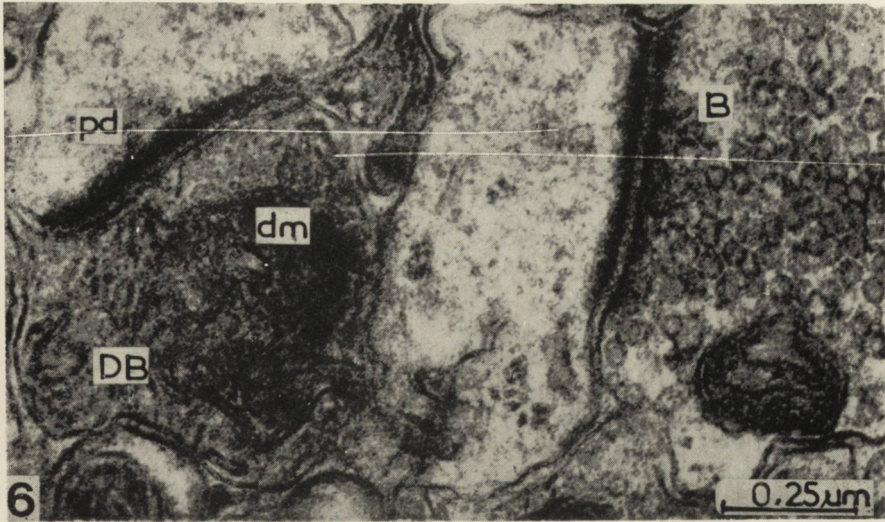


Fig. 6. Bouton of increased electron density with fragments of vesicular membrane and desintegrating mitochondria. Postsynaptic thickening unchanged. On the right a normal bouton forming an asymmetrical junction; 6 days survival; 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 6. Kolbka o zwiększonej gęstości dla elektronów z fragmentami błon pęcherzyków i rozpadającym się mitochondrium. Zgrubienie postsynaptyczne niezmiennione. Na prawo prawidłowa kolbka tworząca styk asymetryczny; 6 dni po zabiegu; utrw. 3% paraformald.

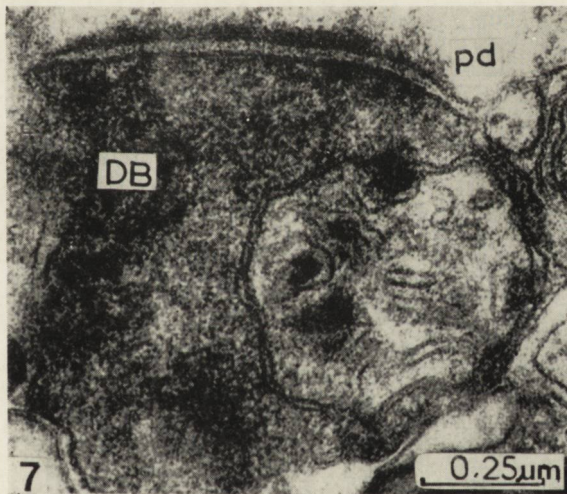
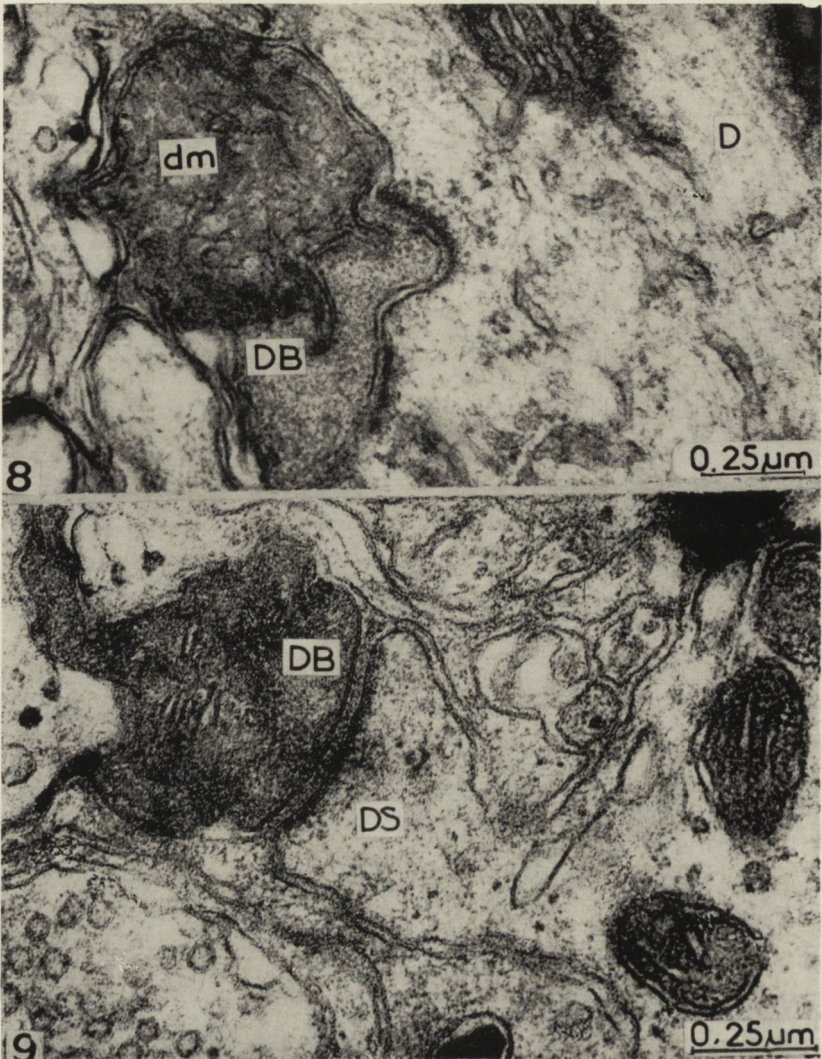


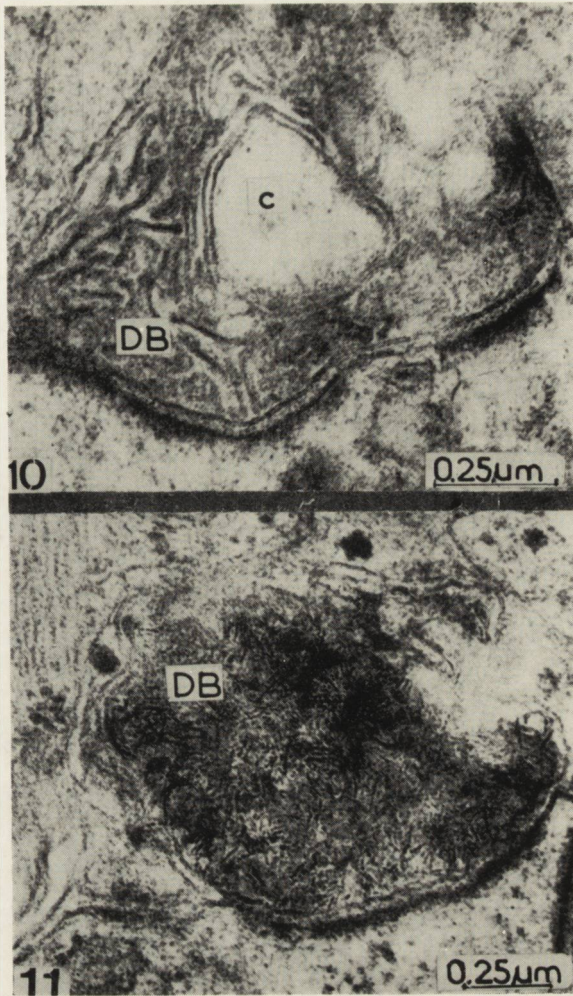
Fig. 7. In the degenerating presynaptic terminal on the 6th day after surgery there are no synaptic vesicles in the electron dense hyaloplasm. Postsynaptic density clearly visible, synaptic cleft preserved; 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 7. W wyrodniającym zakończeniu presynaptycznym, w 6 dni po zabiegu widoczne jest znaczne zagęszczenie hialoplazmy, brak pęcherzyków synaptycznych. Zgrubienie postsynaptyczne wyraźnie widoczne, szczelina synaptyczna zachowana; utrw. 3% paraformald.



Figs. 8, 9. Degenerating axodendritic terminals in the claustrum 7 days after, removal of neocortex. *Fig. 8.* Electron-dense bouton devoid of synaptic vesicles, with numerous membranous structures, most probably changed mitochondrion, forms two asymmetrical junctions with a medium-sized dendrite; 3% paraformaldehyde fixation. *Fig. 9.* Asymmetrical type of synapse between a degenerating axon terminal and dendritic spine. Distinct synaptic cleft filled with fine granular material; 4% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 8, 9. Wyrodnijące zakończenia aksodendrytyczne w przedmurzu w 7 dni po usunięciu nowej kory. *Ryc. 8.* Elektronowo-gęsta kolbka pozbawiona pęcherzyków synaptycznych z licznymi strukturami błoniastymi, najprawdopodobniej zmienionego mitochondrium, tworzy dwa styki asymetryczne z dendrytem średniej wielkości; utr. 3% paraformald. *Ryc. 9.* Synapsa typu asymetrycznego między wyrodnijącym zakończeniem aksonu a kolcem dendrycznym. Wyrażna szczelina synaptyczna wypełniona drobno-ziarnistym materiałem; utr. 4% paraformald.



Figs. 10, 11. Degenerating cortico-claustral terminals containing membranous structures; 6 days survival; 3% paraformaldehyde fixation. *Fig. 10.* Hyaloplasm of bouton of homogeneous structure contains numerous rod-like lamellae of different lengths and widths. Among them a large clear cyst. *Fig. 11.* Synaptic bouton devoid of vesicles, filled with numerous criss-crossing thin lamellae frequently arc-like which also penetrate the membrane and synaptic cleft.

Ryc. 10, 11. Wyrodnijące zakończenia korowo-przedmurzowe, zawierające struktury błoniaste; utr. 3% paraformald. *Ryc. 10.* Hialoplazma kolbki o homogennej strukturze zawiera liczne pałczkowate, różnej długości i szerokości twory blaszkowate. Pomiędzy nimi duża jasna torbiel. *Ryc. 11.* Kolbka synaptyczna pozbawiona pęcherzyków, wypełniona licznymi, krzyżującymi się ze sobą, często łukowato przebiegającymi cienkimi blaszkami, które wnikają również w błonę i szczylinę synaptyczną.

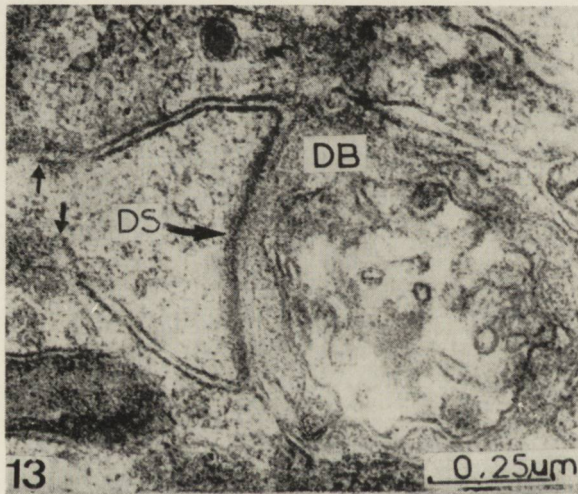
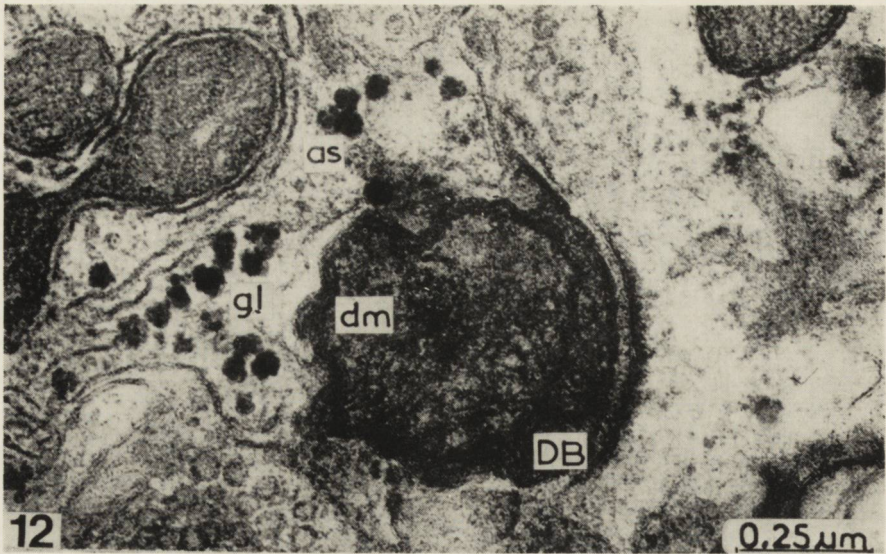


Fig. 12. Reaction of astrocytic processes containing numerous agglomerations of glycogen granules. Swollen mitochondrion with obliterated interior and creased mitochondrial membranes almost entirely filling the bouton; 6 days survival; 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 12. Żywa reakcja wypustek astrocytów, zawierających liczne skupienia ziaren glikogenu. Spęczniałe mitochondrium o zatartej strukturze wewnętrznej i pofałdowanych błonach mitochondrialnych prawie całkowicie wypełnia kolbkę; 6 dni po zabiegu; utr. 3% paraformald.

Fig. 13. Degenerating bouton at top of the widened part of a spine. Space within the degenerating bouton entirely filled with desintegrating mitochondria. The bouton is distinguishable only by the remaining postsynaptic density; 14 days survival; 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 13. Wyrodniewająca kolbka na szczycie rozszerzonej części kolca. Wnętrze zmienionej kolbki wypełnia prawie całkowicie ulegające rozpadowi mitochondrium. Kolbkę można rozpoznać jedynie po zachowanym zagęszczeniu postsynaptycznym; 14 dni po zabiegu; utr. 3% paraformald.

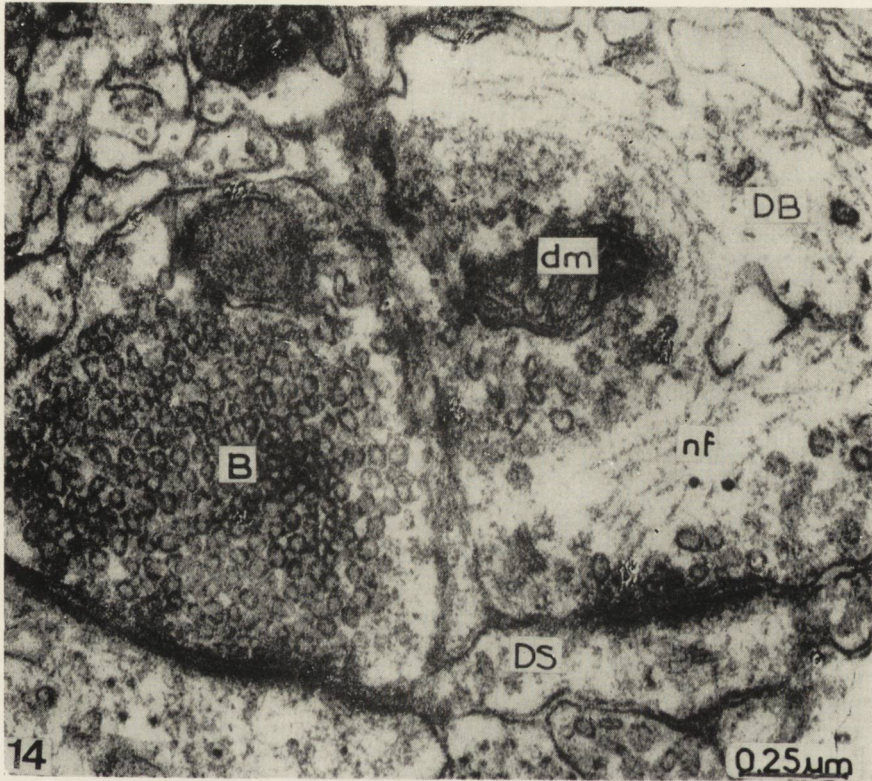


Fig. 14. Degenerating axon terminal with apparent neurofilaments. On the left an unchanged synaptic bouton; 2 days survival; 4% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 14. Wyrodnijące zakończenie aksonalne z pojawiającymi się neurofilamentami. Po lewej niezmiennona kolbka synaptyczna; 2 dni po zabiegu; utrw. 4% paraformald.

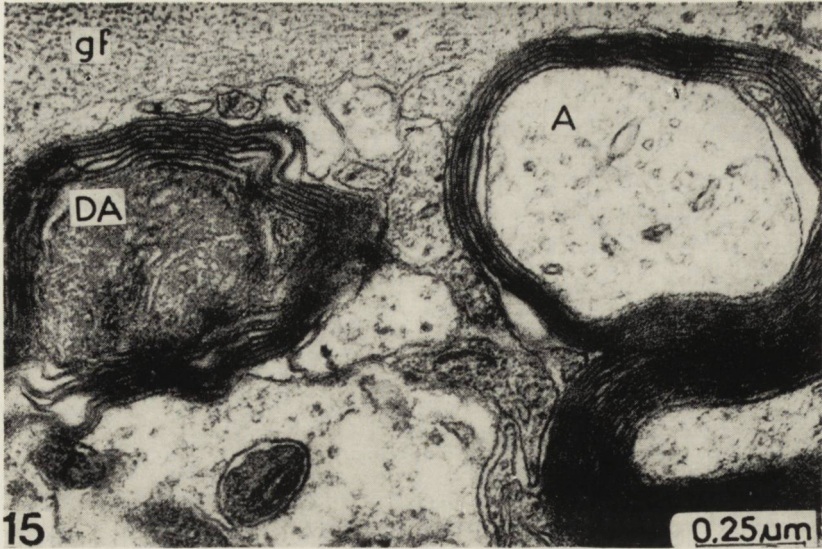


Fig. 15. Degeneration myelinated fibre with irregularly arranged lamellae, 9 days after cortical ablation. Fibre surrounded by an astrocytic process containing numerous gliofibrils. Inside the fibre shrunken mitochondrion with very dense matrix. Nearby a normal myelinated fibre; 3% paraformaldehyde fixation.

Ryc. 15. Wyrodnijające, o nieregularnie ułożonych blaszkach włókno mielinowe w 9 dni po zabiegu. Włókno otoczone jest wypustką astrocytarną, zawierającą liczne gliofibryle. Wewnątrz włókna obkurczone mitochondrium o bardzo gęstej macierzy. W sąsiedztwie prawidłowe włókno mielinowe; utr. 3% paraformald.

EXPLANATIONS FOR ALL FIGURES

OBJAŚNIENIA DO WSZYSTKICH RYCIN

A — normal myelinated fibre
 as — astrocytic process
 B — normal synaptic bouton
 c — cyst
 D — dendrite
 DA — degenerating myelinated fibre
 DB — degenerating synaptic bouton
 DS — dendritic spine
 dm — degenerating mitochondrion
 gf — gliofibrils
 gl — glycogen
 nf — neurofilaments
 pd — postsynaptic density

prawidłowe włókno mielinowe
 wypustka astrocytarna
 prawidłowa kolbka synaptyczna
 torbiel
 dendryt
 wyrodnijające włókno mielinowe
 wyrodnijająca kolbka synaptyczna
 kolec dendryczny
 wyrodnijające mitochondrium
 gliofibryle
 glikogen
 neurofilamenty
 zagęszczenie postsynaptyczne

REFERENCES

1. Akert, K., M. Cuénod, H. Moor: Further observations on the enlargement of synaptic vesicles in degenerating optic nerve terminals of the avian tectum. *Brain Res.* 1971, 25, 255 — 263.
2. Alksne, J. F., T. W. Blackstad, F. Walberg, L. E. White: Electron microscopy of axon degeneration: a valuable tool in experimental neuroanatomy. *Ergebn. Anat. Entwickl. Gesch.* 1966, 39, 1, 1 — 31.
3. Anderson, C. A., L. E. Westrum: An electron microscopic study of the normal synaptic relationships and early degenerative changes in the rat olfactory tubercle. *Z. Zellforsch.* 1972, 127, 462 — 482.
4. Carman, J. B., W. M. Cowan, T. P. S. Powel: The cortical projection upon the claustrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1964, 27, 46 — 51.
5. Chadzypanagiotis, D., O. Narkiewicz: Connections of the visual cortex with the claustrum. *Acta Neurobiol. Exp.* 1971, 31, 291 — 312.
6. Colonnier, M.: Experimental degeneration in the cerebral cortex. *J. Anat.* 1964, 98, 47 — 54.
7. Colonnier, M., R. W. Guillery: Synaptic organisation in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Z. Zellforsch.* 1964, 62, 333 — 355.
8. Cuénod, M., C. Sandri, K. Akert: Enlarged synaptic vesicles as an early sign of secondary degeneration in the optic nerve terminals of the pigeon. *J. Cell. Sci.* 1970, 6, 605 — 613.
9. De Robertis E.: Submicroscopic changes of the synapses after nerve section in the acoustic ganglion of the guinea pig. An electron microscope study. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1956, 2, 503 — 512.
10. Druga, R.: Cortico-claustral connections. I. Fronto-claustral connections. *Folia Morph. (Praha).* 1966, 14, 391 — 399.
11. Druga, R.: Cortico-claustral connections from the parietal, temporal and occipital cortex to the claustrum. *Folia Morph. (Praha)* 1968, 16, 142 — 164.
12. Field, P. M.: A quantitative ultrastructural analysis of the distribution of amygdaloid fibres in the preoptic area and ventromedial hypothalamic nucleus. *Exp. Brain Res.* 1972, 14, 527 — 538.
13. Glees, P., K. Meller, J. Eschner: Terminal degeneration in the lateral geniculate body of the monkey: an electron microscope study. *Z. Zellforsch.* 1966, 71, 29 — 40.
14. Gray, E. G.: Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscope study. *J. Anat. (Lond.)* 1959, 93, 420 — 433.
15. Gray, E. G., V. P. Whittaker: The isolation of synaptic vesicles from the central nervous system. *J. Physiol.* 1960, 153, 35 — 37.
16. Gray, E. G., R. W. Guillery: Synaptic morphology in the normal and degenerating nervous system. *Int. Rev. Cytol.* 1966, 19, 111 — 182.
17. Gray, E. G., L. H. Hamlyn: Electron microscopy of experimental degeneration in the avian optic tectum. *J. Anat.* 1962, 96, 309 — 316.
18. Grofová, I., E. Rinvik: An experimental electron microscopic study on the striatonigral projection in the cat. *Exp. Brain Res.*, 1970, 11, 249 — 262.

19. Guillery, R. W.: Some electron microscopical observations of degenerative changes in central nervous synapses. *Prog. Brain Res.*, 1965, 14, 57 — 76.
20. Jones, E. G., A. J. Rockel: The synaptic organization in the medial geniculate body of afferent fibres ascending from inferior colliculus. *Z. Zellforsch.* 1971, 113, 44 — 66.
21. Juraniec, J., O. Narkiewicz: Synaptic structure of the claustrum in the cat. *Folia Histochem. Cytochem.* 1971, 9, 408 — 409.
22. Juraniec, J., O. Narkiewicz, T. Wrzołkova: Axon terminals in the claustrum of the cat: an electron microscope study. *Brain Res.* 1971, 35, 277 — 282.
23. Karnovsky, M. J.: A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolarity for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 1965, 27, 137 — 138.
24. Kawana, E., K. Akert, H. Bruppacher: Enlargement of synaptic vesicles as an early sign of terminal degeneration in the rat caudate nucleus. *J. Comp. Neur.* 1971, 142, 297 — 308.
25. Kawana, E., K. Akert, C. Sandri: Zinc iodide-osmium tetroxide impregnation of nerve terminals in the spinal cord. *Brain Res.* 1969, 16, 325 — 331.
26. Lund, J. S., R. D. Lund: The termination of callosal fibres in the paraviscual cortex of the rat. *Brain Res.* 1970, 17, 25 — 45.
27. Mc Mahan, U. J.: Fine structure of synapses in the dorsal nucleus of the lateral geniculate body of normal and blinded rats. *Z. Zellforsch.* 1967, 76, 116 — 146.
28. Mugnaini, E., F. Walberg: An experimental electron microscopic study on the mode of termination of cerebellar corticovestibular fibres in the cat lateral vestibular nucleus (Deiters' nucleus). *Exp. Brain Res.* 1967, 4, 212 — 226.
29. Narkiewicz, O.: Degenerations in the claustrum after regional neocortical ablations in the cat. *J. Comp. Neur.* 1964, 123, 335 — 356.
30. Narkiewicz, O.: Connections of the claustrum with the cerebral cortex. *Folia Morph. (Warsz.)* 1966, 25, 517—523.
31. Narkiewicz, O., J. Juraniec, T. Wrzołkova: Early degenerative changes in the axonal terminals of the central nervous system. *Annals Med. Sect. Pol. Acad. Sci.* 1973, 18, 17 — 19.
32. Pinching, A. J.: Persistence of post-synaptic membrane thickenings after degeneration of olfactory nerves. *Brain Res.* 1969, 16, 277 — 281.
33. Raisman, G.: A comparison of the mode of termination of the hippocampal and hypothalamic afferents to the septal nuclei as revealed by electron microscopy of degeneration. *Exp. Brain Res.* 1969, 7, 317 — 343.
34. Raisman, G.: An experimental study of the projection of the amygdala to the accessory olfactory bulb and its relationship to the concept of a dual olfactory system. *Exp. Brain Res.* 1972, 14, 395 — 408.
35. Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 1963, 17, 208 — 212.
36. Rogers, D.: Ultrastructural identification of degenerating boutons of mono-synaptic pathways to the lumbosacral segments in the cat after spinal hemisection. *Exp. Brain Res.* 1972, 14, 293 — 311.

37. Szentágothai, J., J. Hámori, T. Tömböl: Degeneration and electron microscope analysis of the synaptic glomeruli in the lateral geniculate body. *Exp. Brain Res.* 1966, 2, 283 — 301.
38. Walberg, F.: The early changes in degenerating boutons and the problem of argyrophilia. Light and electron microscopic observations. *J. Comp. Neur.* 1964, 122, 113 — 138.
39. Walberg, F.: An electron microscopic study of terminal degeneration in the inferior olive of the cat. *J. Comp. Neur.* 1965, 125, 205 — 222.
40. Watson, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1958, 4, 475 — 478.

Authors' address: Institute of Medical Biology, School of Medicine, Gdańsk-Wrzeszcz, Al. Zwycięstwa 42, Poland.

STOWARZYSZENIA NEUROLOGÓW POLSKICH
STOWARZYSZENIA NEUROPATOLOGÓW POLSKICH
które odbyły się w roku 1973

27 styczeń

Problemy klasyfikacji guzów mózgu, proponowanej przez WHO — E. Simon (Instytut Biostruktury AM, Poznań)

Zmiany ultrastrukturalne komórki mięśniowej w dziecięcym rdzeniowym zaniku mięśni — A. Fidziańska (Klinika Neurologiczna AM, Warszawa)

24 luty

Badania fluorescencyjne nad amyloidozą naczyń mózgowych — K. Guzowski (Klinika Neurologiczna AM, Wrocław)

Neuropatologia kuru i choroby Jakoba-Creutzfeldta przeszczepionych na małpy *Macaca rhesus* — A. Taraszewska, B. Wuttke (Ośrodek Neurologii Porównawczej CMDiK PAN, Mińsk Maz.)

31 marzec

Zlewisko żylne w obrębie dołu i bruzdy bocznej mózgu — A. Kędzia (Klinika Neurologiczna AM, Wrocław)

Zmiany aktywności niektórych enzymów w mózgu szczurów pod wpływem leków przeciwdrgawkowych — A. Leźnicki, J. Dymecki (Zakład Biochemii Instytutu Biologii UMK w Toruniu, Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego)

28 kwiecień

Cerebellopatie reumatyczne — E. Osetowska, A. Taraszewska, B. Chojnacka (Doświadczalny Ośrodek Neurologii Porównawczej CMDiK PAN, Mińsk Maz.)

Przypadek megalencefalii z mikropoligryią — L. Dydyk, J. Kansy (Zespół Neuropatologii CMDiK PAN, Szpital Kliniczny WAM)

Sprawozdanie z pobytu w Pracowni Immunologii Doświadczalnej Instytutu Badań Naukowych w Paryżu — T. Wróblewski (Klinika Neurologii AM, Poznań)

26 maj

Kritische Bemerkungen zur psychiatrischen Therapie unter Berücksichtigung neuropathologisch-experimenteller Befunde — J. Quandt, H. Sommer (Bezirkskrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie, Bernburg-Saale)

dokończenie na str. 26

MIECZYŚLAW WENDER, OLGA MULAREK, ALEKSANDER PIECHOWSKI

THE EFFECT OF TRIETHYL TIN INTOXICATION AT THE EARLY STAGE OF EXTRAUTERINE LIFE ON CEREBRAL MYELINATION *)

Institute of Nervous and Sensory Organs Diseases,
Medical Academy, Poznań

The role as well as the mechanism of action of exogenous agents which interfere during the development of the central nervous system with the genetically determined myelination of nervous fibres still remains obscure.

Triethyl tin intoxicated adult rats develop a specific type of cerebral oedema, restricted to the white matter and associated with the formation of large intramyelinic vacuoles (Aleu et al. 1963, Hirano et al. 1968, Wender et al. 1971). Thus an attempt has been undertaken to induce cerebral oedema in a developing brain of the white rat by intraperitoneal injection of triethyl tin and to determine the effect of the drug on the time-course of myelinogenesis.

MATERIAL AND METHODS

The examined material comprised 107 white rats, originating from a single colony, which were divided into two main groups. Seventy one animals of the first group, were given a single intraperitoneal injection of triethyl tin in a dose of 10 mg per kg body weight on the 6th day after birth (LD₅₀ dose). Thirty five control rats were given a single intraperitoneal injection of saline in a dose of 10 mg NaCl per kg of body weight at the same age. The surplus of animals in the experimental group reflected the high mortality in the group of triethylene tin injected rats.

Each litter of rats was kept in a separate cage and comprised both experimental and control rats. The animals were inspected daily. Animals of each group were further divided into subgroups sacrificed by

*) This investigation was supported by NIH PL 480. Research Agreement No 05-027-1.

decapitation 5, 24 hours and 17, 28, 45 and 60 days respectively following injection of the drug. The body weight of rats was determined prior to injection and prior to decapitation. Immediately after decapitation, the brain was removed from the skull, weighed and fixed in a neutral formaldehyde solution. Frozen sections were stained according to Spielmeyer as well as with H + E. Paraffin — embedded material was stained by Klüver-Barrera, Nissl and H + E methods. Celloidine-embedded material was stained according to Woelcke-Heidenhain, as well as by Nissl and H + E technique.

RESULTS

Clinical observations. Fifty percent of the animals given triethyl tin died on the 3rd or the 4th day following injection. Those surviving were less motile, their hair became scanty and dull. Their body weight and body length were lower than those of the control animals (Fig. 1 and 2). Body weight and brain weight of experimental and control rats are compared in Table 1.

Table 1. Body weight and brain weight in rats given triethyl tin on the 6th day of life as compared to control animals

Tabela 1. Zestawienie wagi ciała oraz wagi mózgu u szczurów zatrutych trójetylkciem cyny w 6 dniu życia w porównaniu z grupą kontrolną

Age Wiek	Brain weight (g) Waga mózgu w g		Body weight (g) Waga ciała w g		Brain weight/body weight ratio Stosunek procent. wagi mózgu do wagi ciała	
	control kontrola	experimen- tal grupa do- świadczalna	control kontrola	experimen- tal grupa do- świadczalna	control kontrola	experimen- tal grupa do- świadczalna
17 days dni	1.172 ± 0.027	0.956 ± 0.039	28.1 ± 1.0	22.0 ± 0.9	4.17 ± 0.18	4.35 ± 0.21
25 days dni	1.326 ± 0.013	0.862 ± 0.071	40.6 ± 1.3	24.2 ± 2.8	3.27 ± 0.14	3.56 ± 0.16
45 days dni	1.475 ± 0.033	1.163 ± 0.052	68.3 ± 2.5	47.5 ± 0.6	2.53 ± 0.11	2.45 ± 0.13
60 days dni	1.456 ± 0.047	1.113 ± 0.027	106.7 ± 5.2	60.1 ± 4.7	1.36 ± 0.09	1.85 ± 0.11

Each group of animals comprised 6 rats

Liczba zwierząt każdej grupy: 6

Mean ± S.E.

Średnia ± średni błąd

Myelin staining. No signs of myelination could be noticed in sections of the white matter of cerebral hemispheres taken from 6-day-old rats of the control group and stained by the Spielmeyer, Woelcke-Heidenhain or Klüver-Barrera methods. In the control animals sacrificed on the 17th day of life full myelination of nervous fibres could be seen within the white matter of the *rhinencephalon* and *capsula interna* as well as an advanced myelination of nervous fibres within the *corona radiata* in cerebral hemispheres. At that time myelination began in *corpus callosum* itself and involved individual nerves fibres only. Even in 25-day-old rats, the number of myelinated fibres in *corpus callosum* was much lower than in adult animals although, at that time, they were present in all other cerebral structures. Sections taken from 45-day-old animals showed complete myelination of nervous fibres which was indistinguishable from that found in adult (60-day-old) animals.

The experimental rats examined 5 and 24 hrs following triethyl tin administration showed no evidence of oedema in *corpus callosum* nor in the white matter of other structures of the immature brain. Brain sections of subsequent experimental groups showed myelination which was delayed as compared with that in the control group. In 17-day-old rats myelinogenesis of nervous fibres only began in the white matter of the *rhinencephalon*, *capsula interna* and cerebral hemispheres. In 25-day-old rats myelination was not yet complete in the cerebral hemispheres and did not even start in *corpus callosum* (Fig. 3). Forty five — and 60-day-old rats showed full myelination of nervous fibres within the white matter of the cerebral hemispheres, however, myelination of the fibres in *corpus callosum*, particularly in its central parts was incomplete and differently advanced in individual rats (Fig. 4).

Cytological studies. Sections of the white matter of 6-day-old control rats showed the presence of vast matrix layer in the periventricular region. In the white matter of cerebral hemispheres morphological signs of myelination gliosis were present as evidenced by enhanced numbers of glia cells of different maturity: spongioblasts, intermediate forms as well as immature oligodendrocytes and astrocytes. Sections taken from 17-day-old animals showed, within *corpus callosum*, a preliminary stage of myelination gliosis with a cluster of glia cells consisting mostly of various types of immature and mature oligodendroglia cells. Among them, still large, hypochromatic nuclei were also detected (intercalated astrocytes). In 25-day-old rats a less intense myelination gliosis was detected and the neuroglia of the white matter acquired an interfascicular character, typical for an adult brain. Residual matrix cells were seen under the ependyma of lateral ventricles.

Cytological studies showed no differences in myelination gliosis between the controls and experimental animals. The tendency, however, was noted to delayed disappearance of the matrix layer in the periventricular region of triethyl tin intoxicated rats. In none of the examined animals could any morphological features of cerebral oedema be disclosed.

DISCUSSION

Experimental as well as clinical studies contributed much to our understanding of many general problems of cerebral oedema in the mature nervous system. On the other hand, very little is known about the nature and etiology of cerebral oedema in the immature nervous system. As stressed by De Souza and Dobbing (1971), cerebral oedema in a developing nervous system is quite frequently diagnosed by paediatricians or even pathologists without specifying the criteria of the diagnosis. Spector (1962) as well as Seller and Spector (1963) have demonstrated that it is very difficult to induce experimental oedema in nervous tissue unless the latter has reached a certain stage of maturity.

The present studies support this contention by demonstrating that triethyl tin intoxication, while precipitating marked cerebral oedema in adult individuals, brings about the syndrome of general toxic effects only in immature animals. This in turn results in an increased mortality of the animals and in a delayed weight gain in developing animals subjected to triethyl tin intoxication at an early stage of extrauterine life. The brain weight deficit, slowed down myelination as well as incomplete myelinogenesis seen in some animals may also be related with these toxic effects of triethyl tin.

The morphology of chronic as well as of acute triethyl tin intoxication in adult animals corresponds to the spongy state, restricted to the cerebral white matter (Eto et al. 1971).

Ultrastructural studies (Hirano et al. 1968) indicate that, in contrast to other types of cerebral oedema where the swelling of astrocytes dominates, triethyl tin-induced oedema is accompanied by the formation of multiple vacuoles within individual myelin sheaths. The selective injury, which is restricted to myelin sheaths, might explain the difference in triethyl tin intoxication effects between an adult and an immature brain. No oedema of the cerebral white matter is observed in the latter until myelination of nervous fibres takes place.



Fig. 1. Comparison of control (right) and experimental (left) animals. 17 days of life.

Ryc. 1. Porównanie zwierząt kontrolnych (strona prawa) i doświadczalnych (strona lewa) — 17 dzień życia.



Fig. 2. Comparison of control (higher position) and experimental animal (lower position) — 25 days of life.

Ryc. 2. Porównanie zwierząt: kontrolnego (górne położenie) i doświadczalnego (dolne położenie) — 25 dzień życia.

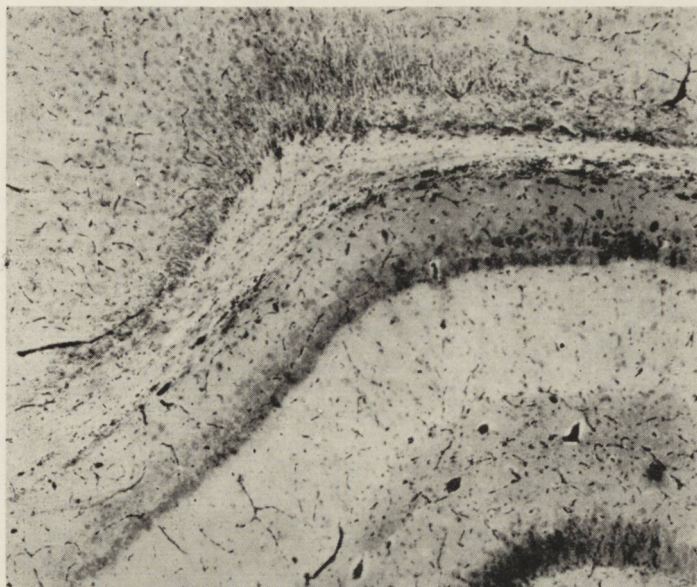


Fig. 3. Non-myelinated corpus callosum of 25-day-old white rat after TET intoxication on the 6th day after birth Woelcke — Heidenhain staining. $\times 20$.

Ryc. 3. Bezmielinowe spoidło wielkie 25 dniowego szczura po zatruciu trójetylkciem cyny. Barwienie metodą Woelcke — Heidenhaina. Pow. 20 \times .

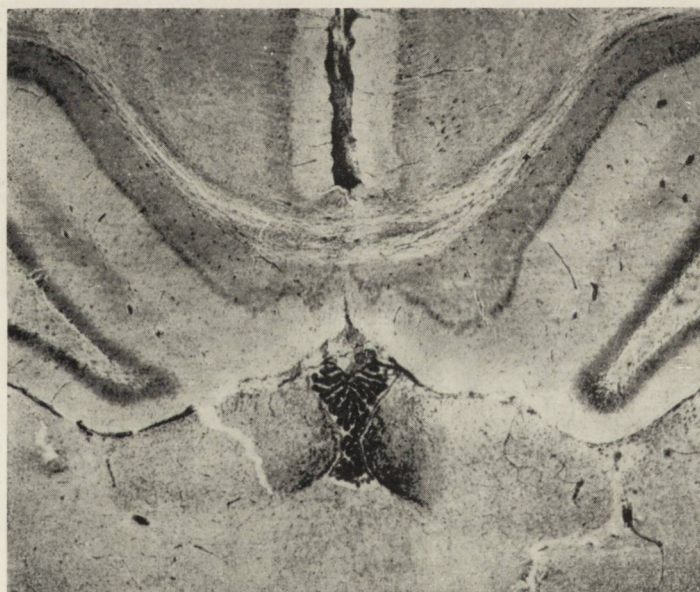


Fig. 4. Incomplete myelination of the fibres in corpus callosum of 45 day-old rat after TET intoxication on the 6th day after birth. Woelcke-Heidenhain staining. $\times 12$.

Ryc. 4. Niezupełna mielinizacja włókien spoidła wielkiego 45 dniowego szczura po zatruciu trójetylkciem cyny w 6 dniu życia. Barwienie metodą Woelcke-Heidenhain. Pow. 12. \times .

CONCLUSIONS

1. Triethyl tin, administered intraperitoneally in a dose of 10 mg per kg body weight to 6-day-old rats does not cause cerebral oedema.

2. Triethyl tin intoxication in early extrauterine life of rats inhibits general development of the animals. This includes also brain development as demonstrated by a decreased brain weight gain and delayed myelinogenesis.

M. WENDER, O. MULAREK, A. PIECHOWSKI

WPLYW ZATRUCIA TRÓJETYLKIEM CYNY WE WCZESNYM OKRESIE ŻYCIA
POZAPŁODOWEGO NA PROCES MIELINIZACJI

S t r e s z c z e n i e

Badano wpływ zatrucia trójetylką cyny, podanym dootrzewnowo w dawce 10 mg na kg wagi ciała w 6 dniu życia pozapłodowego szczurów białych, na zjawiska rozwojowe, ze szczególnym uwzględnieniem okresu mielinogenezy.

Wyniki badań doprowadziły do następujących wniosków: zatrucie trójetylką cyny we wczesnym okresie rozwoju pozapłodowego nie prowadzi do obrzęku mózgu, powoduje natomiast ogólne spowolnienie dojrzewania zwierzęcia, w tym również mózgu, zwłaszcza w postaci znacznego zmniejszenia rozwojowego wzrostu mózgu oraz opóźnienia mielinogenezy.

M. Вендер, О. Мулярек, А. Пеховски

ВЛИЯНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТРИЭТИЛ ОЛОВОМ НА МИЕЛИНИЗАЦИЮ МОЗГА
В РАННИЙ ПЕРИОД ВНЕМАТОЧНОЙ ЖИЗНИ

Резюме

Исследовали влияние отравления триэтил оловом, введенным парентеральным путем в дозе 10 мг на кг веса тела на 6 день внематочной жизни белых крыс, на их развитие с особым учетом периода миелоногенеза.

Результаты исследований привели к следующим заключениям:

Отравление триэтил оловом в ранний период внематочного развития не ведет к отеку мозга, вызывает же общее запоздание созревания животного, в том также и мозга, особенно в виде значительного развития роста мозга и запоздания процесса миелинизации.

REFERENCES

1. Aleu, F., Katzman, R., Terry, R.: Fine structure and electrolyte analyses of cerebral edema induced by alkyl tin intoxication. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1963, 22, 403 — 413.

2. De Souza, S. Dobbing, J.: Cerebral edema in developing brain. *Exper. Neurol.* 1971, 32, 431—438.
3. Eto, Y., Suzuki, K., Suzuki K.: Lipid composition of rat brain myelin in triethyl tin-induced edema. *J. Lipid. Res.* 1971, 12, 570—579.
4. Hirano, A., Zimmerman, H., Levine, S.: Intramyelinic and intracellular spaces in triethyl tin intoxication. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1968, 27, 571—580.
5. Sellar, M., Spector, R.: Water induced cerebral overhydration in the maturing rat brain. *Nature*, London, 1963, 198, 489—490.
6. Spector, R.: Water content of the immature rat brain following cerebral anoxia and ischaemia. *Brit. J. Exp. Pathol.* 1962, 43, 472—479.
7. Wender, M., Kozik, M., Piechowski, A.: Enzymomorphological studies of the brain oedema produced with triethyl tin. *Folia Histochem. Cytochem.* 1971, 9, 217—226.

Authors' address: Department of Neurology, Medical Academy, Poznań, Poland. 49 Frzybyszewskiego Str.

J. JAN JONEK, JANUSZ KONECKI, MARCIN KAMIŃSKI

ZMIANY HISTOENZYMATYCZNE W MOTONEURONACH RDZENIA KRĘGOWEGO SZCZURÓW W OSTRYM ZATRUCIU FURFUROLEM *)

Instytut Biologiczno-Morfologiczny Śląskiej AM, Katowice

Dyrektor: prof. dr J. J. Jonek

Zakład Cytologii i Histologii Śląskiej AM, Katowice

Kierownik: prof. dr J. J. Jonek

Praca niniejsza stanowi kolejny etap naszych badań nad patomechanizmem toksycznego działania furfurołu. W poprzednich doświadczeniach stwierdzono, że pod wpływem ostrego zatrucia furfurolem występują istotne i różnokierunkowe zaburzenia enzymatyczne w narządach mięsowych oraz w jelitach szczura (Jonek i wsp. 1973, Kamiński i wsp. 1973, Konecki i wsp. 1973). Szczególnie interesująca jest równoległość zmian aktywności niektórych enzymów w różnych badanych narządach. Obserwacje kliniczne i doświadczalne wskazują na wybitne powinowactwo furfurołu do centralnego układu nerwowego (Castellino, Mellino 1959, Guarino i wsp. 1959, Kuzniecowa 1967, Łazariew 1954, Tirnow i wsp. 1970). Świadczą o tym również liczne objawy kliniczne, których źródłem są zaburzenia w układzie nerwowym. Należy więc spodziewać się, że zastosowane metody histoenzymatyczne umożliwią znalezienie właściwego punktu uchwytu działania furfurołu w neuronach.

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto 21 szczurów szczepu Wistar, samców dojrzałych płciowo, wagi $150 \text{ g} \pm 11 \text{ g}$, pochodzących z hodowli wsobnej. Zwierzęta podzielono na 3 grupy. Szczurom pierwszej grupy doświadczalnej wstrzyknięto jednorazowo dootrzewnowo furfuroł w dawce 20 mg/kg wagi ciała w $0,1 \text{ ml}$ roztworu glikolu propylenowego. Szczury drugiej grupy doświadczalnej otrzymały furfuroł w dawce 50 mg/kg wagi ciała w takiej samej objętości glikolu propylenowego. Zwierzętom grupy kontrolnej wstrzyknięto dootrzewnowo po $0,1 \text{ ml}$ glikolu propylenowego.

*) Praca wykonana na zlecenie Rafinerii Nafty im. L. Waryńskiego w Czechowicach - Dziedzicach.

Zwierzęta wszystkich trzech grup zabijano przez dekapitację w 6 godzin po wstrzyknięciu furfurołu i glikolu. W czasie sekcji pobierano wycinek z rdzenia kręgowego z okolicy zgrubienia łądźwiowego i uzyskany w ten sposób materiał dzielono na 2 części. Jedną z nich natychmiast umieszczano w kriostacie i oziębiano do temperatury -20°C , a następnie krojono na skrawki grubości około 10 mikronów i po naklejeniu ich na białkowane szkiełka podstawowe wykonano odczyn na dehydrogenazę kwasu bursztynowego według Pearse'a (1960) z użyciem Tetra Nitro BT firmy Sigma, czas inkubacji wynosił 20 minut w temperaturze 37°C oraz odczyn na dehydrogenazę kwasu izocytrynowego według Pearse'a (1960) z użyciem Tetra Nitro BT firmy Sigma. Czas inkubacji wynosił 13 minut w temperaturze 37°C .

Drugą część materiału utrwalano przez 14 godzin w zimnym płynie Bakera w temperaturze 4°C , krojono w urządzeniu mrozkowym na skrawki grubości około 10 mikronów i badano aktywność następujących enzymów: fosfatazy kwaśnej metodą Gomoriego (1953) z użyciem beta glicerofosforanu sodu firmy BDH, czas inkubacji wynosił 40 minut w temperaturze 37°C oraz dezoksyrybonukleazy kwaśnej (DNA-aza II) metodą Aronsona i wsp. (1958) z użyciem nisko spolimeryzowanego DNA firmy Sigma i fosfatazy kwaśnej typu II firmy Sigma. Czas inkubacji wynosił 180 minut w temperaturze 37°C .

WYNIKI

Dehydrogenaza bursztynianowa

Grupa kontrolna: w neuronach ruchowych zwierząt grupy kontrolnej silnie dodatni odczyn na dehydrogenazę bursztynianową występuje w postaci ziarnisto-dyfuzyjnej (ryc. 1). Ziarna różnej wielkości i kształtu wypełniają całą cytoplazmę komórkową oraz początkowe odcinki wypustek nerwowych. W jądrach reakcja jest ujemna. Dodatni odczyn zaobserwowano również w elementach glejowych i we włóknach nerwowych substancji szarej.

I Grupa doświadczalna: w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano nieznaczny spadek intensywności reakcji enzymatycznej w cytoplazmie neuronów z równoczesnym wzrostem dyfuzyjnej komponenty odczynu (ryc. 2). Lokalizacja, charakter i nasilenie reakcji w elementach glejowych i włóknach substancji szarej nie ulegają zmianom.

II Grupa doświadczalna: u zwierząt tej grupy zaobserwowano w motoneuronach rdzenia kręgowego spadek aktywności dehydrogenazy bursztynianowej, większy niż w poprzedniej grupie.

Dehydrogenaza izocytrynianowa

Grupa kontrolna: dodatni odczyn na dehydrogenazę izocytrynianową występuje w cytoplazmie motoneuronów, w elementach glejowych i we włóknach nerwowych substancji szarej rdzenia (ryc. 3). W cytoplazmie neuronów reakcja jest słaba i ma charakter ziarnisty. W pozostałych elementach odczyn jest znacznie silniejszy i ma charakter ziarnisto-dyfuzyjny.

I Grupa doświadczalna: u zwierząt tej grupy stwierdzono w cytoplazmie motoneuronów spadek intensywności odczynu w porównaniu z grupą kontrolną i zmianę charakteru odczynu na dyfuzyjno-ziarnisty. Również w elementach glejowych i włóknach nerwowych nasilenie odczynu jest nieco mniejsze (ryc. 4).

II Grupa doświadczalna: w porównaniu z poprzednią grupą nie zauważono różnicy w nasileniu, charakterze i lokalizacji odczynu.

Fosfataza kwaśna

Grupa kontrolna: w neuronach ruchowych rdzenia dodatni odczyn na fosfatazę kwaśną występuje w postaci ziarnistej i jest zlokalizowany w całej cytoplazmie komórki (ryc. 5). Drobnodziarnisty produkt reakcji enzymatycznej występuje głównie w okolicy przyjądrowej, pojedyncze ziarna zlokalizowane są w obwodowych częściach cytoplazmy, w stożku początkowym włókna osiowego i w dendrytach. Jądra i jąderka motoneuronów nie wykazują dodatniej reakcji (ryc. 6).

I Grupa doświadczalna: u zwierząt tej grupy obserwuje się we wszystkich neuronach ruchowych rdzenia znaczne nasilenie odczynu na fosfatazę kwaśną. (ryc. 7). Produkty reakcji występują w postaci bardzo licznych, drobnych, silnie wysyconych ziarnistości zlokalizowanych głównie w perikarionie i na dość dużej przestrzeni w neuroplazmie wypustek nerwowych (ryc. 8). Jądra i jąderka nie wykazują dodatniej reakcji.

II Grupa doświadczalna: u zwierząt tej grupy zaobserwowano znaczny wzrost odczynu na fosfatazę kwaśną (ryc. 9) w porównaniu do zwierząt poprzedniej grupy. Wzrost ten wynika zarówno ze zwiększenia ilości ziaren jak i z faktu znacznego ich powiększenia i zagęszczenia. (ryc. 9). Jądra motoneuronów nie wykazują aktywności enzymatycznej (ryc. 10).

Dezoksyrybonukleaza kwaśna

Grupa kontrolna: dodatni odczyn na DNA-azę II występuje zarówno w cytoplazmie jak i w jądrze komórkowym motoneuronów rdzenia kręgowego. W cytoplazmie produkty reakcji mają charakter ziarnisty zlo-

kalizowane są głównie w perikarionie (ryc. 11). W karioplazmie słaby drobnoziarnisty odczyn występuje głównie w okolicy błony jądrowej i jąderka. W pozostałych elementach rdzenia kręgowego odczyn jest ujemny.

I Grupa doświadczalna: w porównaniu do zwierząt grupy kontrolnej zauważono nieznaczny wzrost intensywności odczynu w cytoplazmie oraz w karioplazmie motoneuronów (ryc. 12). Reakcja enzymatyczna w perikarionie zmienia charakter na ziarnisto-dyfuzyjny. W jądrze komórkowym zaznacza się również dyfuzyjna komponenta odczynu, której towarzyszą dosyć liczne ziarna produktu reakcji enzymatycznej. Ziarna te zlokalizowane są głównie w błonie jądrowej i w pobliżu jąderka.

II Grupa doświadczalna: charakter, nasilenie i lokalizacja odczynu na DNA-azę II nie różnią się od opisanych w poprzedniej grupie doświadczalnej.

OMÓWIENIE

Neurony należą do najbardziej zróżnicowanych komórek ustroju a ich specjalizacja czynnościowa jest tak daleko posunięta, że zatraciły one jedną z podstawowych właściwości życiowych jaką jest zdolność podziału. Jednym z silnie wyrażonych procesów zachodzących w komórce nerwowej jest synteza białek enzymatycznych i strukturalnych, przede wszystkim na potrzeby aksonu i perikarionu (Aronson i wsp. 1958, Droz, Leblond 1963). Stały proces produkcji i przesuwania wyprodukowanego białka wzdłuż wypustek nerwowych jest niewątpliwie jedną z najbardziej charakterystycznych cech neuronu (Aronson i wsp. 1958, Droz, Leblond 1963). Wybitnie nasilone procesy syntezy białek i kwasów nukleinowych wymagają znacznej ilości energii produkowanej między innymi w mitochondriach przy udziale całego zespołu enzymów oksydoredukcyjnych. Wcześniejsze badania nad toksykologią innych związków chemicznych, również i rozpuszczalników organicznych (benzen, czterochlorek węgla) wykazały, że ośrodkowy układ nerwowy najwcześniej ujawnia kliniczne objawy zatrucia tymi związkami, co spowodowane jest uszkodzeniem struktury i funkcji neuronów (Jonek i wsp. 1965, 1967).

Markerami enzymatycznymi mitochondriów i zachodzących w nich procesów są dehydrogenaza bursztynianowa i dehydrogenaza izocytrynianowa.

Obserwacja zachowania się tych enzymów daje możliwość określenia prawidłowości przebiegu i nasilenia procesów energetycznych, a w końcowym etapie pozwala na ocenę ogólnego bilansu energetycznego ko-

mórki (Gołaszewski i wsp. 1968, Loewy, Sekevitz 1969, Wojtczak 1971, Zynkin 1965).

W przeprowadzonym doświadczeniu stwierdzono nieznaczny spadek aktywności obydwu badanych dehydrogenaz, co pozwala przypuszczać, że furfurol i jego metabolity upośledzają procesy produkcji i dystrybucji energii. Dwa enzymy lizosomalne oznaczane w naszym doświadczeniu — fosfataza kwaśna i dezoksyrybonukleaza kwaśna, w przeciwieństwie do dehydrogenazy bursztynianowej i izocytrynianowej wykazały wzrost nasilenia aktywności równoległy do narastania dawki furfurołu (Pokrowski, Tatielian 1969). Wzrost ten dotyczy głównie cytoplazmy bezpośrednio otaczającej jądro komórkowe. Ta właśnie część perikarionu jest najbardziej aktywną metabolicznie częścią motoneuronów i najszybciej reaguje zmianami na wszelkie bodźce. Świadczy o tym również fakt, że chromatoliza i restytucja tigroidu przebiegają najintensywniej w tej części komórki (Bourne, Danielli 1969). Znany jest udział enzymów hydrolitycznych w procesie chromatolizy, który zachodzi w neuronach zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i przede wszystkim we wszelkich stanach uszkodzenia (Bourne, Danielli 1969). Obserwowany w naszym doświadczeniu wzrost aktywności tych enzymów może wskazywać na uszkodzenie motoneuronów.

WNIOSKI

Pod wpływem furfurołu dochodzi do spadku intensywności odczynów na dehydrogenazę bursztynianową oraz dehydrogenazę izocytrynianową i wzrostu aktywności fosfatazy kwaśnej i dezoksyrybonukleazy kwaśnej. Świadczy to o uszkodzeniu mitochondriów, co może prowadzić do upośledzenia funkcji neuronów.

Я. Я. Енек, Я. Конецки, М. Каминьски

ГИСТОЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОТОНЕЙРОНАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА КРЫС В ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФУРФУРОЛОМ

Резюме

Исследования проводили на крысах, разделяя их на 2 экспериментальные группы с дозой фурфурола (20 и 50 мг/кг веса тела).

По ходу опыта определяли активность, локализацию и характер гистохимических реакций на дегидрогеназу янтарной кислоты, дегидрогеназу изолимонной кислоты, кислую дезоксирибонуклеазу и на кислую фосфатазу.

В результате опыта авторы заключают, что под влиянием фурфурола имеет падение интенсивности реакций на дегидрогеназу янтарной кислоты и дегидро-

генезу изолимонной кислоты, а также имеет место увеличение интенсивности реакций на кислую фосфатазу и кислую дезоксирибонуклеазу. Это свидетельствует о повреждении митохондрий, что в последствии ведет к нарушению функции мотонейронов.

J. J. Jonek, J. Konecki, M. Kamiński

HISTOCHEMICAL CHANGES IN MOTOR NEURONS OF RATS SPINAL CORD IN ACUTE FURFUROL INTOXICATION

S u m m a r y

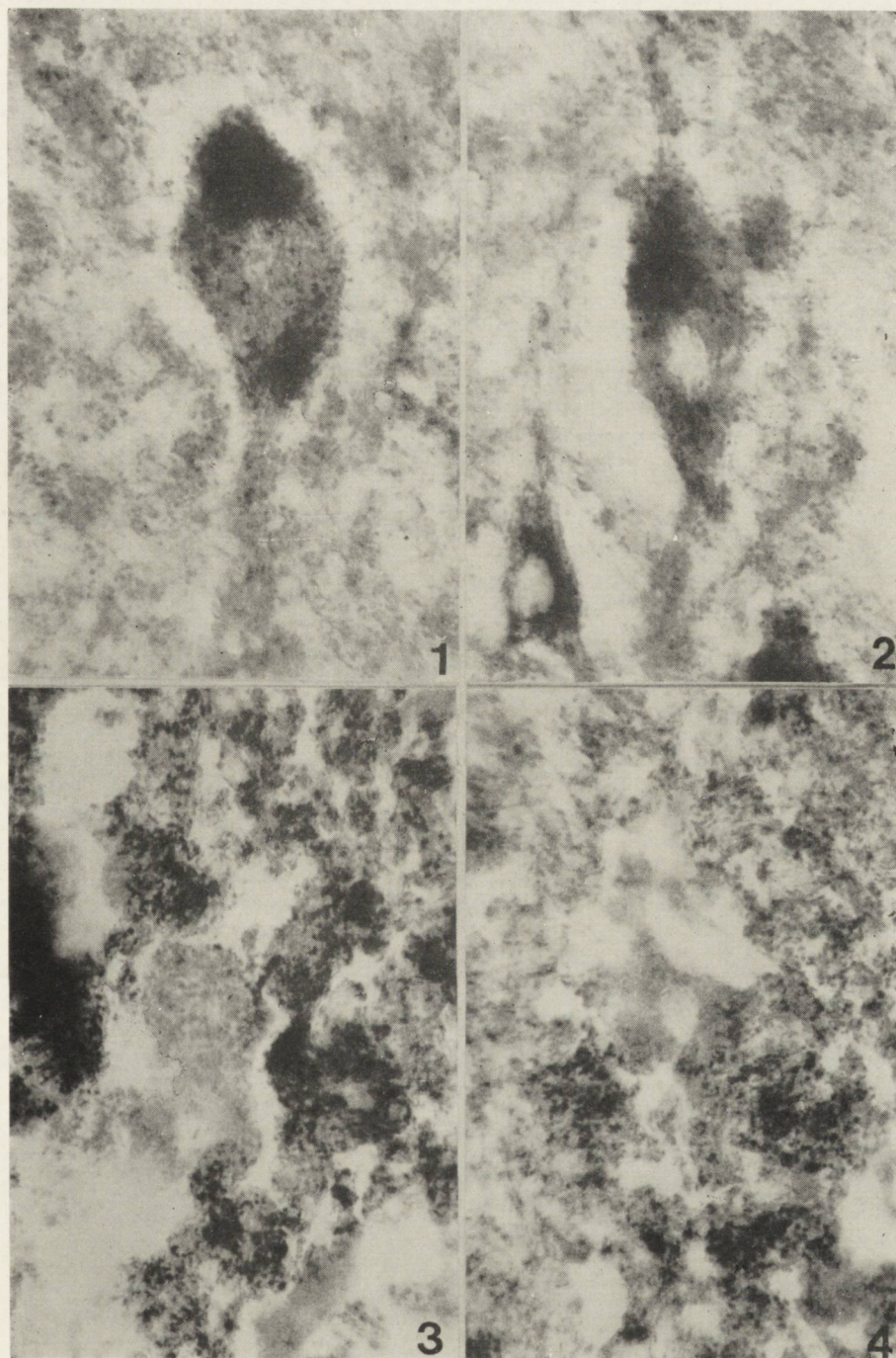
The studies were performed on two groups of rats which received respectively 20 and 50 mg of furfural per kg body weight. The drug was injected intraperitoneally, the animals were sacrificed 6 hrs after injection of furfural.

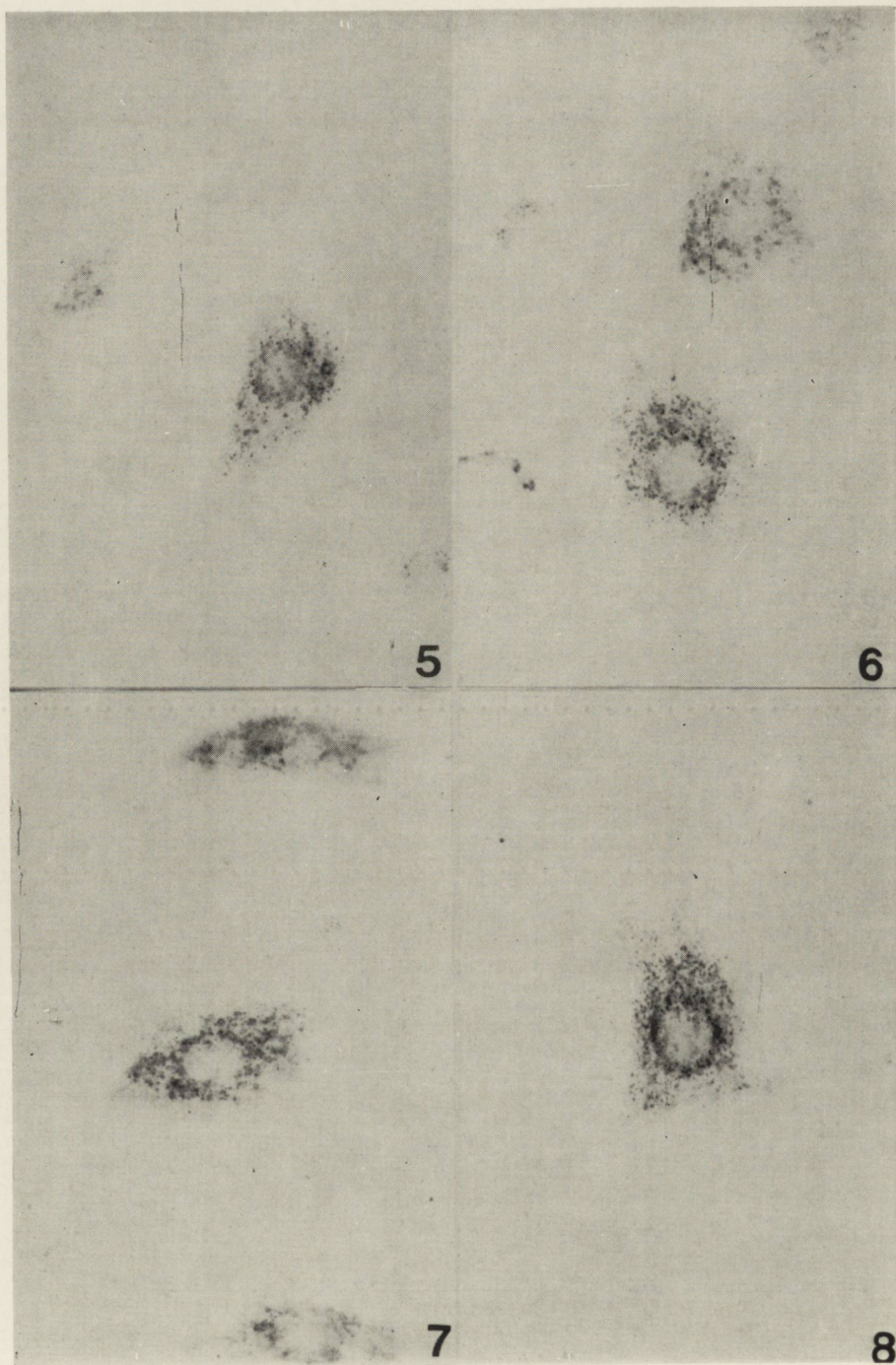
The activity, localization and character of histochemical reactions of the following enzymes were determined: succinic dehydrogenase, isocitric dehydrogenase, acid desoxyribonuclease and acid phosphatase.

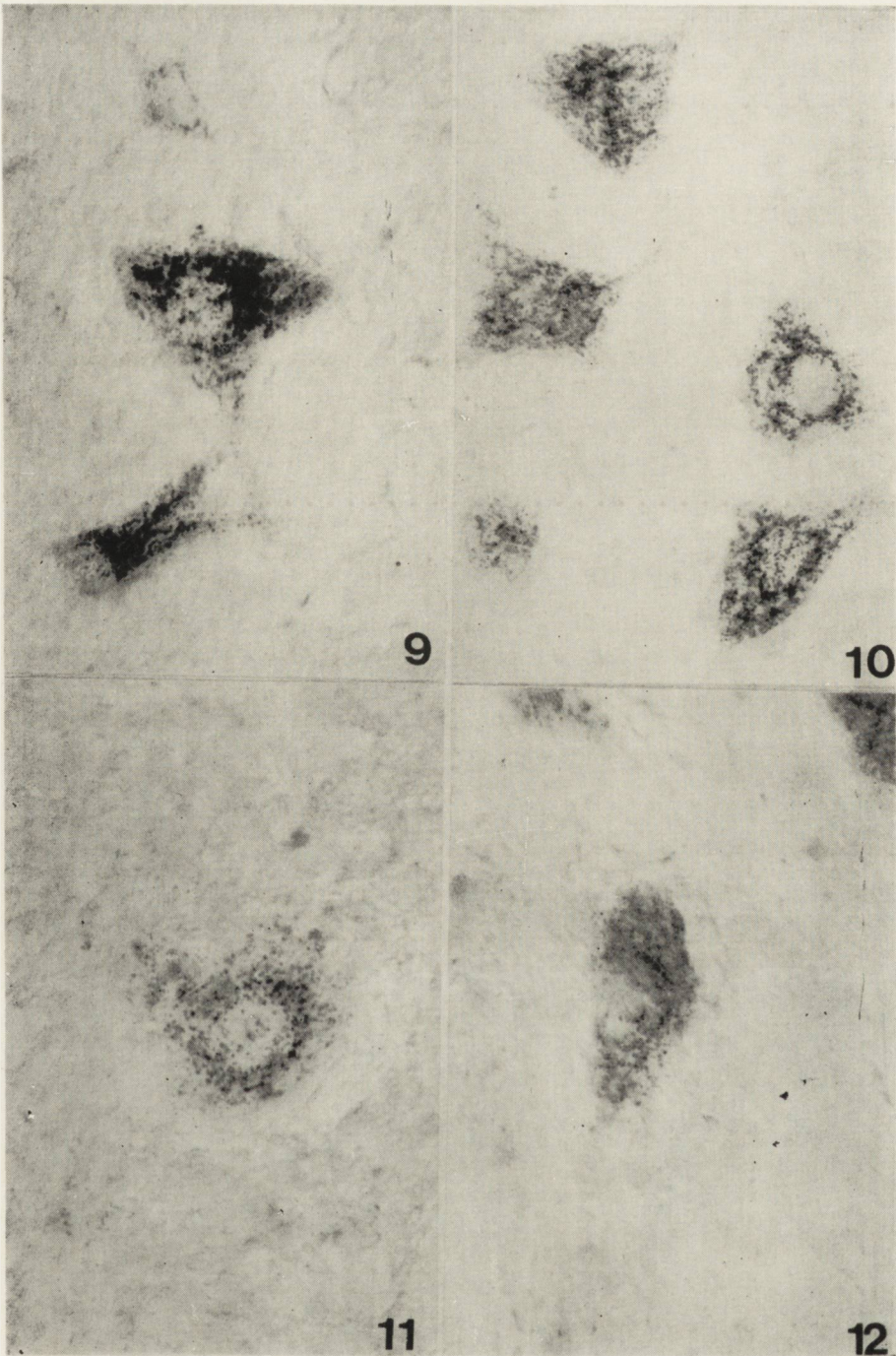
The authors conclude that furfural causes a decrease of intensity of the succinic dehydrogenase and isocitric dehydrogenase reactions and an increase of those of acid phosphatase and acid desoxyribonuclease. The results are indicative of impairment of mitochondria which in consequence led to the impairment of the function of motor neurons.

PIŚMIENNICTWO

1. Aronson I., Hempelmann A. E., Okada S.: Preliminary studies on the histological demonstration of desoxyribonuclease II by adaptation of the Gomori's method for acid phosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* 1958, 4, 255—259.
2. Bourne G. H., Danielli J. F.: *International review of cytology.* Academic Press, New York and London 1969, 25, 363—390.
3. Castellino N., Elmino O.: Furfural poisoning. *Folia Med.* 1959, 42, 387—398.
4. Droz B., Leblond C. P.: Axonal migration of proteins in the central nervous system and peripheral nerves as shown by radioautography. *J. Comp. Neur.* 1963, 121, 325—346.
5. Gołaszewski T., Szarkowski J. W., Rytel M.: Biochemia powstawania i rozwoju mitochondriów. *Post. Biochem.* 1968, 15, 328—338.
6. Gomori G.: *Microscopic histochemistry.* Univ. Chicago Press, Chicago 1953, 110.
7. Guarino A., Castellino N., Elmino O.: Experimental intoxication with furfural. *Histological studies.* *Folia Med.* 1959, 42, 683—696.
8. Jonek J., Olkowski Z., Żeleźnik B.: Cytochemical studies on the spinal cords of mice poisoned with benzene. *Acta histochem.* (Jena) 1965, 20, 226—236.
9. Jonek J., Olkowski Z., Turzański L.: Histochemical studies on the spinal cords of rats chronically poisoned with carbon tetrachloride. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 1967, 24, 135—139.
10. Jonek J., Konecki J., Kamiński M.: Zmiany histoenzymatyczne w wątrobie w ostrym zatruciu furfurolem. 1973 (w druku).







Ryc. 1. Odczyn na dehydrogenazę bursztynianową w motoneuronie rdzenia kręgowego. Grupa kontrolna. Pow. 400 ×.

Fig. 1. Succinic dehydrogenase reaction in a spinal cord motor cell. Control group. × 400.

Ryc. 2. Nieznaczny spadek aktywności dehydrogenazy bursztynianowej w cytoplazmie komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna I. Pow. 400 ×.

Fig. 2. Insignificant decrease of succinic dehydrogenase activity in the cytoplasm of spinal cord motor cells. First experimental group. × 400.

Ryc. 3. Odczyn na dehydrogenazę izocytrynianową w komórkach ruchomych rdzenia kręgowego. Grupa kontrolna. Pow. 400 ×.

Fig. 3. Isocitric dehydrogenase reaction in spinal cord motor cells. Control group. × 400.

Ryc. 4. Spadek intensywności odczynu na dehydrogenazę izocytrynianową w komórkach ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna I. Pow. 400 ×.

Fig. 4. Decrease of the isocitric dehydrogenase reaction in motor cells of spinal cord. First experimental group. × 400.

Ryc. 5. i 6. Ziarnisty odczyn na fosfatazę kwaśną w komórkach ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa kontrolna. Pow. 400 ×.

Figs. 5 and 6. Granular acid phosphatase reaction in spinal cord motor cells. Control group. × 400.

Ryc. 7. Znaczny wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej w motoneuronach rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna I. Pow. 400 ×.

Fig. 7. Marked increase of the acid phosphatase reaction in spinal cord motor cells. First experimental group. × 400.

Ryc. 8. Wzrost intensywności odczynu na fosfatazę kwaśną w perikarionie i neoplazmie komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna I. Pow. 400 ×.

Fig. 8. Increase of the acid phosphatase activity in the perikaryon and neuroplasm of spinal cord motor cells. First experimental group. × 400.

Ryc. 9 i 10. Dalszy wzrost nasilenia odczynu na fosfatazę kwaśną w motoneuronach rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna II. Pow. 400 ×.

Figs. 9 and 10. Further increase of the acid phosphatase reaction in spinal cord motor cells. Second experimental group. × 400.

Ryc. 11. Ziarnisty odczyn na dezoksyrybonukleazę kwaśną w cytoplazmie i karioplazmie komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa kontrolna. Pow. 400 ×.

Fig. 11. Granular acid desoxyribonuclease reaction in spinal cord motor cells. Control group. × 400.

Ryc. 12. Ziarnisto-dyfuzyjny odczyn na dezoksyrybonukleazę kwaśną w cytoplazmie i karioplazmie komórek ruchowych rdzenia kręgowego. Grupa doświadczalna I. Pow. 400 ×.

Fig. 12. Granular-diffuse acid desoxyribonuclease reaction in the cytoplasm and karyoplasm of spinal cord motor cells. First experimental group. × 400.

11. Kamiński M., Jonek J., Konecki J.: Zachowanie się niektórych enzymów w nerce szczurów w ostrym zatruciu furfuolem. 1973 (w druku).
12. Konecki J., Kamiński M., Jonek J.: Zmiany histochemiczne w jelicie cienkim w ostrym zatruciu furfuolem. 1973 (w druku).
13. Kuzniecowa P. J.: Gigieniczeskoe abosnowanie predielno-dopustinoj koncentracji furfurola w wodoema. Gig. Sanit. 1967, 32, 7—11.
14. Loewy A. G., Sekevitz Ph.: Cell structure and function. Second Edition. Holt, Reinhart and Winston Inc. 1969.
15. Łazariew N. W.: Szkodliwe substancje w przemyśle. T. I. Państwowe Wyd. Techn., Warszawa 1954.
16. Pearse A. G. E.: Histochemistry Theoretical and Applied. Little Brown and Co, Boston 1960.
17. Pokrowski A. A., Tatielian W. A.: Sowremiennyje predstavlienije w lizosomach. Usp. Sovr. Biol. 1969, 3, 318—331.
18. Tirnov L. A., Vasilew G. A., Ivanova L.: Osobiennosti toksiczeskogo dicistvia furfurola pri vaznych ritmach jego vviedienija. Biull. Eksp. Biol. Med. 1970, 70, 29—30.
19. Wojtczak L.: Enzymatyczna organizacja błon mitochondrialnych. Post. Biochem. 1971, 17, 209—223.
20. Zynkin L. N.: Sprawocznik po citologii. Nauka, Moskwa — Leningrad 1965.

Adres autorów: Instytut Biologiczno-Morfologiczny Śl. Ak. Med. Zakład Cytologii i Histologii, Zabrze 8 — Rokitnica.

c. d. ze str. 12

Przyczynek do morfologicznej patogenezy mózgowej postaci zakrzepowo-zarostowego zapalenia mózgu — J. Quandt, H. Sommer, B. Wuttke (Bezirkskrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie Bernburg-Salle)

Badania ultrastrukturalne neurogleju w mielopatii wywołanej wymianą płynu mózgowo-rdzeniowego — A. Goncarzewicz (Klinika Neurologii AM, Poznań)

27 październik

Badania lipidów mózgu w chorobach połączonych z rozpadem mieliny — M. Wender, Z. Adamczewska, M. Filipek-Wender (Klinika Neurologii AM, Poznań)

Badania ultrastrukturalne neuroglejn w głoziie mielinizacyjnej — M. Sniatała (Klinika Neurologii AM, Poznań)

23 listopad

On the histopathology and pathogenesis of acute heamorrhagic leucoencephalitis acute disseminate encephalomyelitis and concentric sclerosis — W. Krücke (Max-Planck Institut für Hirnforschung, Frankfurt/M)

24 listopad — **Konferencja Naukowa poświęcona pamięci Prof. Maksymiliana Rosego**

Profesor Maksymilian Rose — Jego życie i dzieła — E. Herman (Akademia Medyczna, Łódź)

Przedmurze — architektonika, połączenia, ultrastruktura — O. Narkiewicz (Akademia Medyczna, Gdańsk)

Niektóre problemy chemoarchitektoniki rozwojowej mózgu — M. Wender, M. Kozik (Akademia Medyczna, Poznań)

Morfologia i histochemia tworu siatkowego pnia mózgu w ujęciu dynamicznym — J. Tarmas (Akademia Medyczna, Białystok)

Anatomiczne zmiany angioarchitektoniki mózgowia w wybranych stanach chorobowych — B. Goetzen (Akademia Medyczna, Łódź)

15 grudzień

Padaczka audiogenna u myszy jako model padaczki doświadczalnej — J. Dymecki, D. Markiewicz (Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Warszawa)

Zmiany poddrgawkowe w mózgu myszy obciążonych genetycznie padaczką audiogenną — D. Markiewicz, D. Ostrowska (Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Warszawa)

Obraz morfologiczny tworu siatkowatego w padaczce — A. Jędrzejewska-Iwanowska (Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Warszawa)

MARIANNA MARCINIAK, TADEUSZ MAJDECKI, STEFAN OPAŁKA,
MARIA DAŃBSKA

WPŁYW ETANOLU NA ROZWIJAJĄCY SIĘ MÓZG PSA
(DZIAŁANIE DROGĄ TRANSŁOŻYSKOWĄ I POKARMOWĄ)

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Kierownik: prof. dr med. M. J. Mossakowski

Uszkodzający wpływ alkoholu na układ nerwowy człowieka stanowi przedmiot licznych opracowań klinicznych i neuropatologicznych (Stevenson i wsp. 1941, Seitelberger 1954, Tommasi 1957, Pentschew 1958 i inni). W ostatnich latach ukazał się szereg prac doświadczalnych poświęconych mechanizmom patogenetycznym działania etanolu na mózg oraz reakcji tkanki nerwowej na to zatrucie (Häkkinen i Kulonen 1959, Sukhorukowa 1964, Garcia i Cox 1970, Thomas 1970). Poprzednie nasze doświadczenia wykazały, że podawanie etanolu psom w ilości 3,5 g/l kg wagi dziennie przez okres 20 tygodni prowadzi do wystąpienia zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (Marciniak i wsp. 1968, Majdecki i wsp. 1973). Wyrażały się one niewielkim uszkodzeniem neuronów i wyraźniejszymi zmianami w astrogleju (Majdecki i wsp. 1973).

Wiadomo, że alkohol przyjmowany w okresie ciąży i produkty jego przemiany przechodzą przez łożysko (Schaffer 1962, Nichols 1967) a w okresie laktacji przedostają się do pokarmu matki (Skala 1966). Istotnym przeto zagadnieniem jest wpływ alkoholu na rozwijający się mózg płodu i noworodka. Dla wstępnej oceny tego oddziaływania posłużono się poprzednio zastosowanym modelem doświadczalnym, co umożliwiło porównanie skutków zatrucia u zwierząt dorosłych i noworodków. Celem przeprowadzonych badań było ustalenie czy alkohol przyjmowany przez ciężarną a następnie karmiącą sukę prowadzi do uchwytnych uszkodzeń neuronów i gleju potomstwa w okresie rozwoju oraz czy wpływa na przebieg mielinizacji mózgu szceniąt.

MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia przeprowadzono na 12 ciężarnych sukach wagi 12—14 kg, które począwszy od pierwszego dnia ciąży otrzymywały przez okres

20 tygodni 25% etanol w ilości 250 ml, dodawany dwa razy dziennie do pożywienia.

Badania wykonano na 47 szczeniętach, które uśmiercano przy pomocy dożylnego wstrzyknięcia eunarkonu bezpośrednio po urodzeniu oraz w pierwszym, trzecim, piątym i dziesiątym tygodniu życia. 17 szczeniąt pochodzących od 6 suk karmionych dietą standardową bez dodatku etanolu stanowiło grupę porównawczą, badaną w analogicznych przedziałach czasowych. Tkanekę nerwową, pobraną od zwierząt grupy doświadczalnej i kontrolnej, poddano ocenie morfologicznej w mikroskopie świetlnym i elektronowym oraz przeprowadzono badanie biochemiczne lipidów (fosfolipidów, wolnego cholesterolu i estrów cholesterolu), których zawartość w mózgu ulega charakterystycznym zmianom w procesie dojrzewania, a zwłaszcza mielinizacji. Do badań w mikroskopie elektronowym i do badań biochemicznych pobierano przyżyciowo świeżą tkankę mózgową z okolicy czołowej bezpośrednio po uśpieniu zwierzęcia. Następnie wykonywano przez-sercową perfuzję przy użyciu 10% formaliny i pobierano wycinki do badań w mikroskopie świetlnym. Pochodziły one z obu półkul mózgu na poziomie zwojów podstawy oraz z mózdzku wraz z pniem mózgu. Materiał przeprowadzano w sposób standardowy do parafiny, preparaty barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu oraz metodą Klüvera.

Tkanekę do badań mikroskopowo-elektronowych krojono na 1—2 mm³ wycinki, utrwalane następnie przez 1,5 godziny w zbuforowanym 1% OsO₄, o pH 7,4. Po odwodnieniu w etanolu o wzrastających stężeniach fragmenty tkanki zatapiano w Eponie 812. Materiał krojono na ultramikrotomie f-my Reichert. Ultracienkie skrawki montowano na siateczki i podbarwiano octanem uranylu oraz cytrynianem ołowiu. Materiał oglądano w mikroskopie elektronowym JEM 7A.

Świeżą tkankę mózgową do badań biochemicznych zamrażano, następnie po oczyszczeniu z błon i zważeniu homogenizowano ją w mieszaninie chloroformu i metanolu (v:v — 1:1). Rozdział fosfolipidów od tłuszczów obojętnych przeprowadzano metodą kolumnowej chromatografii. Oddzielone fosfolipidy oznaczano kolorymetrycznie według metody podanej przez Bobsona (1962). Błąd metody kolorymetrycznej zawarty był w przedziale ± 4.3 .

WYNIKI

Badanie neuropatologiczne

W materiale ze wszystkich grup doświadczalnych przebadanym w mikroskopie świetlnym stwierdzono jedynie niewielkie zmiany morfolo-

giczne. W kilku przypadkach bez uchwytnej zależności od wieku zwierząt w korze mózgu, przy ogólnie prawidłowym obrazie, widoczne były niewielkie uszkodzenia w postaci rozsianych ubytków oraz różnych form zwyrodnienia neuronów. Stwierdzano je przeważnie w głębi rowków w III i V warstwie kory czołowej (ryc. 1) oraz w korze amonalnej (ryc. 2). Nieliczne ciemne obkurczone komórki obserwowano również w zwojach podstawy i ciałach suteczkowatych. W warstwie komórek Purkiniego w mózdzku stwierdzono ogniskowe przerzedzenia (ryc. 3). Przebieg mielinizacji w grupach doświadczalnych nie różnił się od stwierdzonego w grupie kontrolnej.

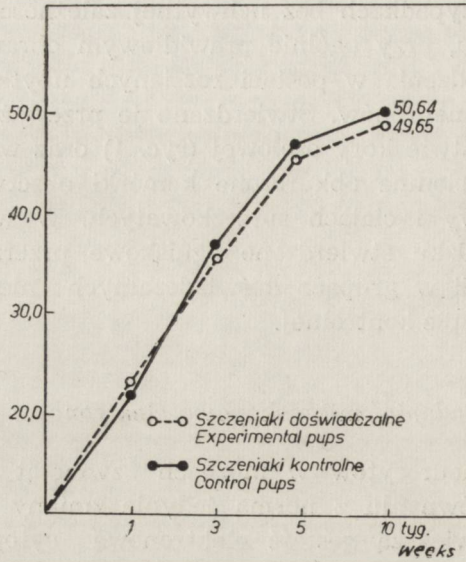
Badanie mikroskopowo-elektronowe

W cytoplazmie neurocytów w mózgach zwierząt doświadczalnych stwierdzono w porównaniu z normą jedynie zmiany ilościowe. Obserwowano niekiedy większą gęstość elektronową cytoplazmy komórek nerwowych uwarunkowaną pomnożeniem lub zagęszczeniem ribosomów oraz miejscami bardzo wyraźne poszerzenie zbiorników siatki śródplazmatycznej (ryc. 4). Liczba mitochondriów wydawała się niekiedy zredukowana. Czasem obserwowano także zmniejszenie liczby grzebieni mitochondrialnych. Bardzo rzadko występowały mitochondria monstrualne z licznymi grzebieniami (ryc. 5). Często natomiast spotykano ciała lizosomopodobne i złożone lipofuscyny. W cytoplazmie neurocytów jak i wypustek komórek nerwowych, szczególnie dendrytów, stwierdzono niewielkie obszary przerzedzeń (ryc. 6 i 7). W niektórych neurocytach obserwowano pomnożenie neurofilamentów. Synapsy w znacznej większości były niezmiennione.

Wśród komórek glejowych, szczególnie astrocytów, liczniej niż w normie występowały postaci z przerzedzoną cytoplazmą. Okołonacyniowe wypustki glejowe rzadko wykazywały cechy obrzęku.

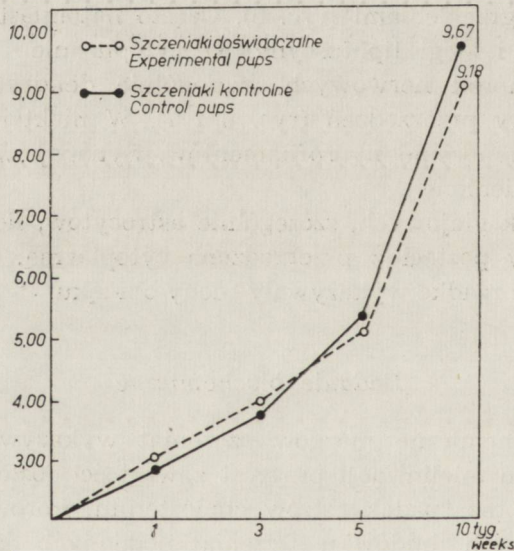
Badanie biochemiczne

Badanie biochemiczne mózgów szczeniąt wykazywało charakterystyczny dla okresu mielinizacji przyrost zawartości fosfolipidów i wolnego cholesterolu oraz spadek estrów cholesterolu. Porównanie krzywych zawartości badanych lipidów u szczeniąt poddanych działaniu alkoholu i w grupie kontrolnej nie wykazało istotnych różnic; jedynie po 10 tygodniach życia stwierdzono w grupie doświadczalnej nieznaczne zmniejszenie zawartości fosfolipidów (wykres 1) i wolnego cholesterolu (wykres 2) oraz nieco wyższą zawartość estrów cholesterolu (wykres 3).



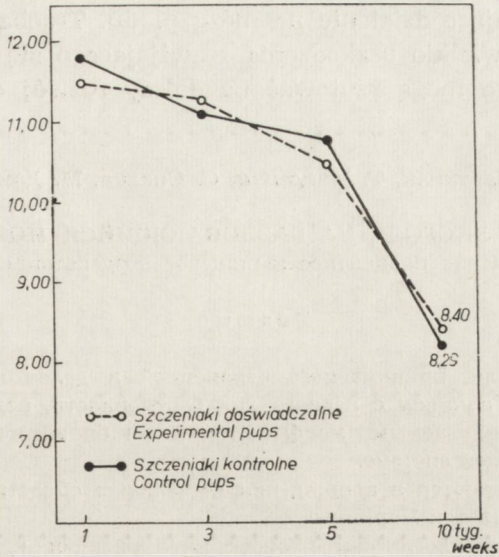
Wykres 1. Zmiany zawartości fosfolipidów w mózgu szceniąt pod wpływem alkoholu (działanie drogą transłożyskową i pokarmową) w gramach/kg mokrej tkanki.

Diagram 1. Alcohol-induced changes in the phospholipid content in the brains of pups (g/kg wet tissue). Administration: transplacental and with food.



Wykres 2. Zmiany zawartości cholesterolu wolnego w mózgu szceniąt pod wpływem alkoholu (działanie drogą transłożyskową i pokarmową) w gramach/kg mokrej tkanki.

Diagram 2. Alcohol — induced changes in the free cholesterol content in the brains, of pups, g/kg wet tissue. Administration: transplacental and with food.



Wykres 3. Zmiany zawartości estrów cholesterolu w mózgu szceniąt pod wpływem alkoholu (działanie drogą transłożyskową i pokarmową) w gramach/kg mokrej tkanki.

Diagram 3. Alcohol-induced changes in the cholesterol' esters' content in the brains of pups (g/kg wet tissue). Administration: transplacental and with food.

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania wykazały tylko nieznaczne uszkodzenie mózgow szceniąt pochodzących od matek przyjmujących w zastosowanej dawce etanol w czasie ciąży i karmienia potomstwa. Wyrażały się one nieznacznym uszkodzeniem elementów komórkowych ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza neurocytów. Nie stwierdzono natomiast zmian morfologicznych wskazujących na przebieg mielinizacji. Zwracają jednak uwagę niewielkie odchylenia krzywych zawartości fosfolipidów, cholesterolu i jego estrów w grupie doświadczalnej w porównaniu z grupą kontrolną, wykazujące tendencję do odchyień charakterystycznych dla opóźnienia mielinizacji. Pozwala to przypuszczać, że cięższe zatrucie mogłoby doprowadzić do większych zaburzeń w procesie tworzenia osłonek mielinowych.

Porównanie zmian w mózgu szceniąt ze zmianami stwierdzonymi u ich matek (Majdecki i wsp. 1973) wskazuje na większe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego matek niż ich potomstwa. Można przypuszczać, że potrójny w przypadku szceniąt filtr dla etanolu spożywanego przez matki (wątroba matki — łożysko — wątroba płodu) zmniej-

sza jego uszkadzające działanie na mózg płodu. Trzeba jednak podkreślić, że nawet niewielkie uszkodzenia rozwijającego się i dojrzewającego układu nerwowego mogą rzutować na dalszy rozwój osobniczy.

M. Мартиняк, Т. Майдецки, С. Опалка, М. Домбска

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ МОЗГ СОБАКИ
(трансплацентное и пищевое воздействие)

Резюме

Действие алкоголя, принимаемого беременной и далее кормящей сукой в течение 20 недель, начиная с первого дня беременности, ведет у щенят к небольшим, но улавливаемым морфологически и биохимически, изменениям в центральной нервной системе.

Последние выражаются в повреждении нейронов в области лобной, амональной коры и в слое клеток Пуркинье.

Исследуемый морфологически процесс миелинизации протекал нормально, биохимически отмечалось более медленное увеличение количества фосфолипидов и свободного холестерина и несколько более медленное снижение содержания сложных эфиров холестерина по отношению к контрольной группе.

M. Marciniak, T. Majdecki, S. Opałka, M. Dąbska

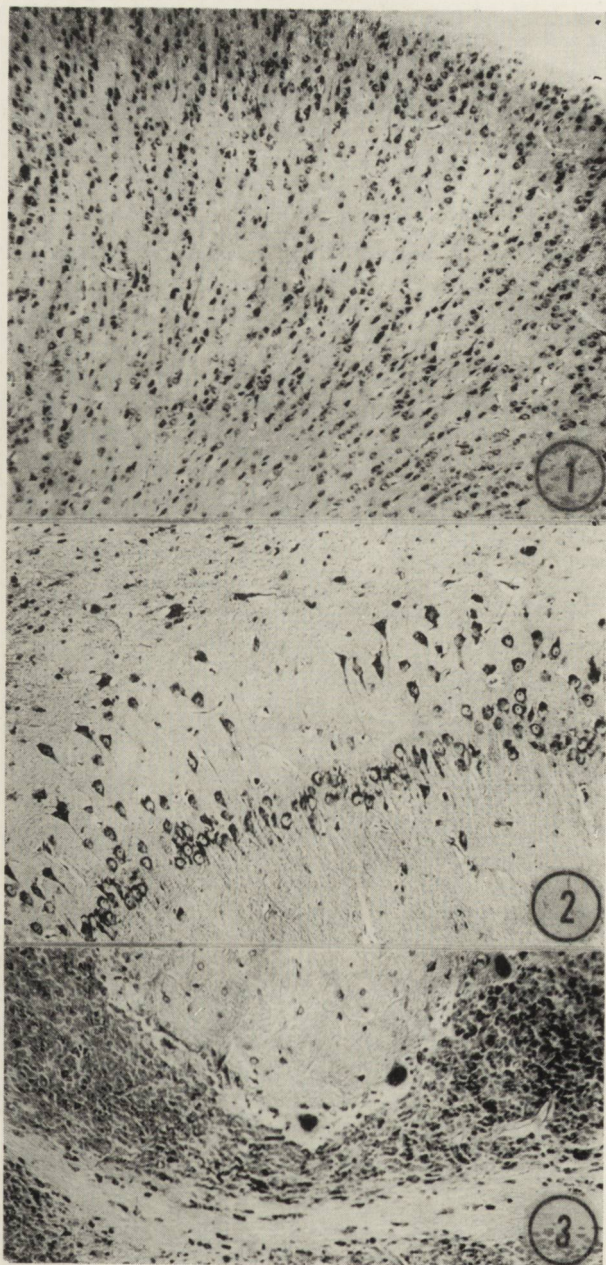
EFFECT OF ETHANOL ON DEVELOPING DOG BRAIN

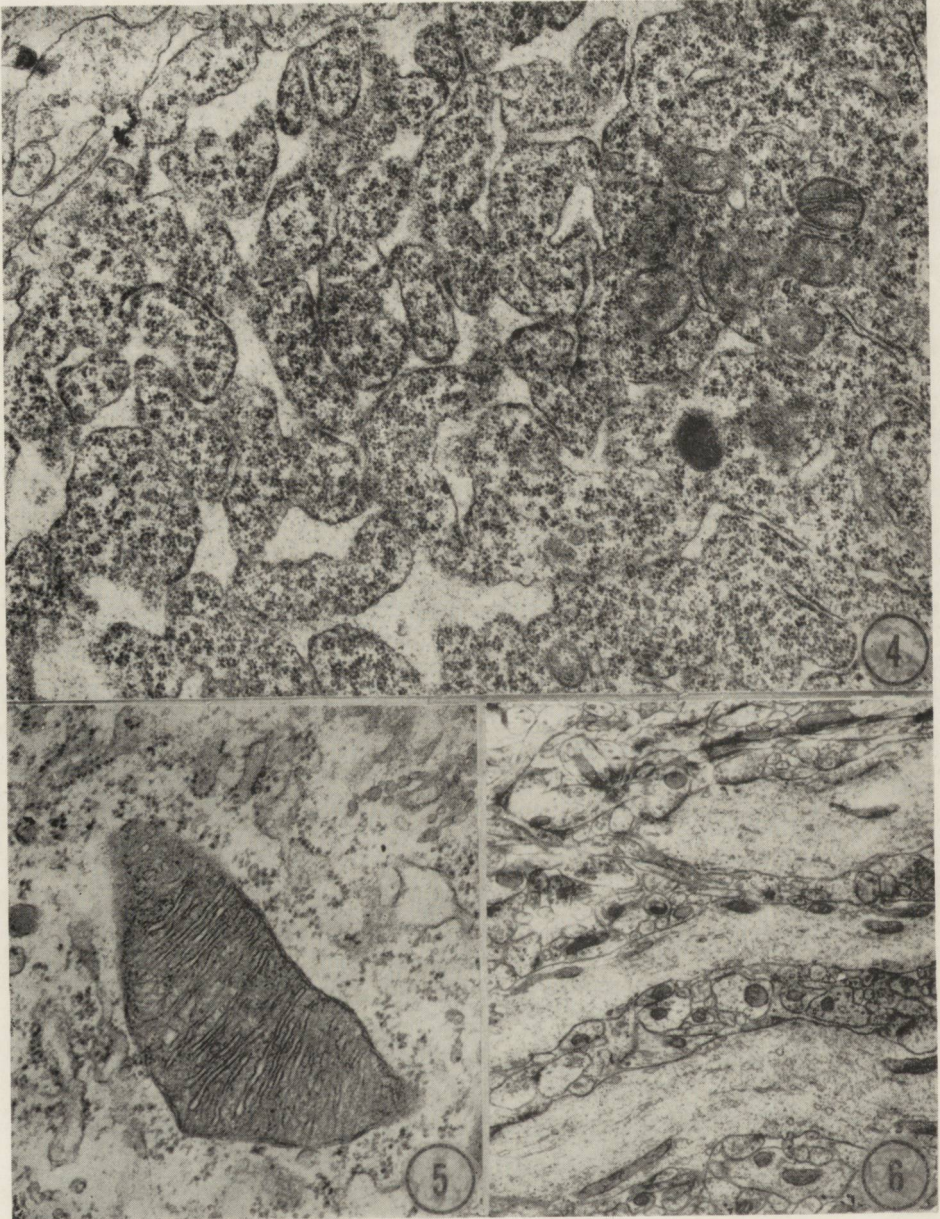
S u m m a r y

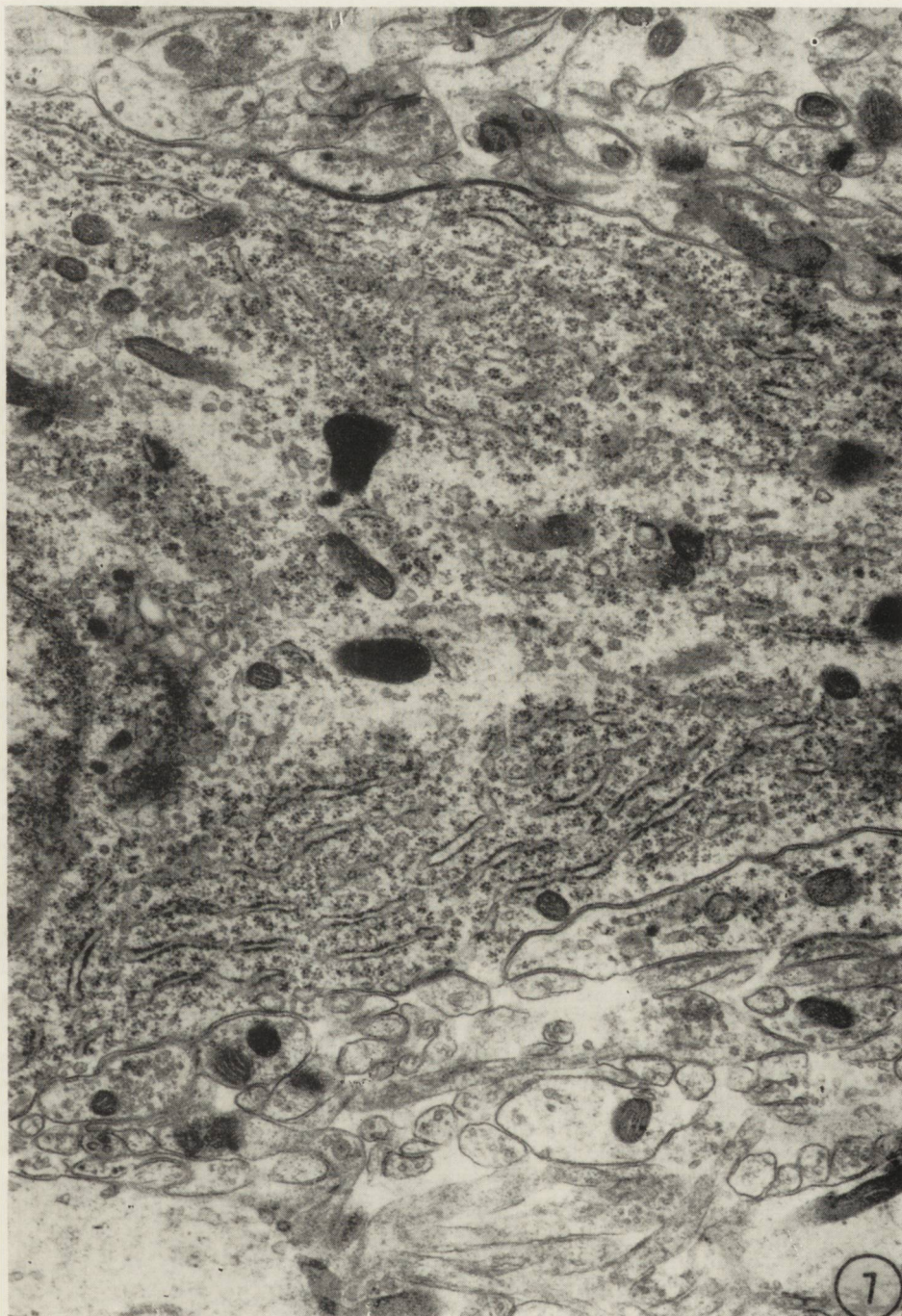
Administration of ethanol to a pregnant and thereafter feeding bitch, during 20 weeks' period from the first day of pregnancy on, leads in pups to slight, but morphologically and biochemically discernable changes in the central nervous system. These changes are manifested by neuronal damage within the frontal and hippocampal cortex and in Purkinje cells' layer. The morphological pattern of the myelination process is normal. The biochemical changes within this process include a slower decrease of the level of cholesterol esters as compared to the control group.

PISMIENICTWO

1. Garcia J., Cox J.: Chronic methanol poisoning in primates: ultrastructure of cerebral lesion. VI Intern. Congress of Neuropathology. Masson et Cie. Edit. Paris 1970.
2. Häkkinen H. M., Kulonen E.: Increase in the gamma-aminobutyric acid content of rat brain after ingestion of ethanol. Nature (London), 1959, 134, 726 — 727.







Ryc. 1. Przerzedzenie komórek nerwowych w korze czołowej. Fiolet krezyłu.
Pow. 60 ×.

Fig. 1. Neuronal rarefaction in frontal cortex. Cresyl violet. × 60.

Ryc. 2. Ubytki neuronów w korze amonalnej. Fiolet krezyłu. Pow. 100 ×.

Fig. 2. Neuronal loss in hippocampal cortex. Cresyl violet. × 100.

Ryc. 3. Uszkodzenie komórek Purkinjego. Fiolet krezyłu. Pow. 60 ×.

Fig. 3. Impairment of Purkinje cells. Cresyl violet. × 60.

Ryc. 4. Zagęszczenie cytoplazmy neurocytu, poszerzenie zbiorników siatki śród-
plazmatycznej, przerzedzenie mitochondriów. Pow. × 18 500.

Fig. 4. Condensation of neurocyte cytoplasm, enlargement of endoplasmic reticulum
channels, rarefaction of mitochondria. × 18 500.

Ryc. 5. Monstrualne mitochondria w cytoplazmie neurocytu. Pow. 26 500.

Ryc. 5. Monstrualne mitochondria w cytoplazmie neurocytu. Pow. 26 500.

Ryc. 6. Obrzmiałe wypustki nerwowe. Pow. 6 500 ×.

Fig. 6. Swollen nerve cell processes. × 6 500.

Ryc. 7. Plackowate przerzedzenia cytoplazmy neurocytu. Ciała lizosomopodobne.
Pow. 14 000 ×.

Fig. 7. Spotty rarefaction of nerve cell cytoplasm. Lysosomelike bodies. × 14 000.

3. Majdecki T., Marciniak M., Beskid M.: Zmiany ultrastrukturalne w mózgach psów po doświadczalnym podawaniu etanolu. *Neuropatol. Pol.* 1973, 3.
4. Marciniak M., Gudjarnason S., Bruce T.: (Introduced by J. R. Bing) The effect of chronic alcohol administration on enzyme profile and glyceride content of heart muscle, brain and liver. *Proc. of the Society for Exp. Biology and Medicine* 1968, 138, 1021 — 1025.
5. Nichols M.: Acute alcohol withdrawal syndrome in a newborn (delirium tremens.). *Amer. J. Dis. Child.* 1967, 113, 714—715.
6. Pentchew A.: Intoxication. Vergiftungen mit Alkoholen. Henke, Lubarsch, Rossle. *Hdb. Spec. Pathol. Anat. u. Histol.* Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958, Bd XIII B, 2214—2261.
7. Schaffer D.: Alcohol Withdrawal syndrome in a newborn of a Yukon Indian mother. *Canad. Med. Ass. J.* 1962, 87, 1333.
8. Seitelberger F.: Über die Schädigung des Gehirns bei chronischen Alkoholismus. *Wien. Ztschr. Nervenheilk.* 1954, 9, 61 — 68.
9. Skala J.: Alkohol, jego przemiana w ustroju i działanie na organizm ludzki. *Alkoholizm. PZWL*, 1966, 25 — 39.
10. Stevenson L. D., Allen A. M., Mc Gowan L.: A study of the brain changes in alcoholism. *Arch. Neurol. Psych.* 1941, 45, 56 — 73.
11. Sukhorukowa L. I.: The Marchiafava — Bignami syndrome in experimental chronic alcoholism. *Z. H. Nevropath. Psikchiat. Korsakov, Moscou* 1964, 64/6, 922—926 (Exc. Med.).
12. Sukhorukowa L. I.: Yakobson I. S.: Changes in the C.N.S. in dogs suffering from chronic alcoholic intoxication (morphological and histochemical study). *Z. H. Nevropath. Psikchiat. Korsakov. Moscou* 1965, 65/3, 423—430 (Exc. Med.).
13. Thomas J.: Effect of ethanol and acetaldehyde on liver and brain monoamine oxidase. *Nature (London)*, 1964, 210, 709—710.
14. Tommasi L.: Les Encephalopathies des Alkoholiques. Essai de classification anatomo-patologique et pathogenique. *These de Lyon* 1957, 116, 1-159.

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

HANNA JĘDRZEJOWSKA, JANINA RAFAŁOWSKA, ANNA FIDZIAŃSKA,
EWA SAWICKA

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM AND MUSCLES IN ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA*)

Department of Neurology Medical School, Warsaw, Poland

Head: prof. dr. Hausmanowa-Petrusewicz

Descriptions of histological changes in the nervous system in acute intermittent porphyria have appeared both in the foreign and polish literature (Denny Brown, Sciarra, 1945; Hierons, 1957; Naef et al., 1950; Cavanagh, Mellick, 1965; Grčević, Rulnjević, 1969; Kahl-Kunstetter, 1966; Mędraś, Zawirska, 1968; Marciniak, Batorska, 1970).

The subject of the present studies is the character and mechanism of formation of these changes, with the two following damaging factors being considered: the direct toxic effect and the vascular factor. Below we present investigations concerning 3 cases of acute intermittent porphyria. Supplementation of routine histological studies with additional morphological examinations enabled us to evaluate more precisely the character of changes within the peripheral nervous system and muscles.

MATERIAL AND METHODS

These studies deal with 3 cases of acute intermittent porphyria, hospitalized and deceased in the Neurological Clinic of the Medical Academy in Warsaw in the years 1968—1970. Samples for histological examinations of the central nervous system were taken from the central, occipital, and amonal cortex, basel nuclei, thalamus, mesencephalon, pons, medulla, cerebellum and cervical, thoracic and lumbar segments of the spinal cord. The material for morphological examinations of the peripheral nervous system and muscles included: in case I sample of *musculus quadriceps femoris*, obtained intravitaly for histological and electron microscopic examinations and samples of anterior and posterior roots S₁, brachial plexus, ulnar and intercostal nerves and diaphragma, iliopsoas, intercostal and deltoid muscles, taken from autopsy for histological examinations.

*) This work was partly supported by Polish Academy of Sciences within agreement 09.4.1.

Table 1. Clinical symptoms in three cases of acute intermittent porphyria
 Tabela 1. Objawy kliniczne w trzech przypadkach ostrej przerywanej porfirii

Case No.	Nr przypadku	Sex Płeć	Age (years) Wiek (lata)	Number of disease attacks Liczba rzutów choroby	Duration of last attack (days) Czas trwania ostatniego rzutu (dni)	Neurological symptoms			Objawy neurologiczne						Other symptoms Inne objawy			
						central ośrodkowe			peripheral obwodowe						Arterial hypertension Nadciśnienie tętnicze		Abdominal pain Bóle brzucha	
						Duration (days) Czas trwania (dni)	Psych. disturbances Zaburzenia psych.	Epileptic fits Napady padaczkowe	Duration (days) Czas trwania (dni)	Paralysis of upper extremities Porażenie kkg	Paralysis of lower extremities Porażenie kkd	Paralysis of lower extremities Niedowład kkd	Bulbar symptoms Objawy opuszkowe	Respiratory distur. Zaburzenia oddech.				
I		F	64	2*)	30	30	+	-	20	+	-	+	+	-	+	+		
II		M	25	1	37	-	-	-	37	+	-	+	+	+	-	+		
III		F	31	1	17	17	+	+	8	+	+	-	+	+	-	-		

*) First attack in 1964

Pierwszy rzut chorobowy w 1964 r.

In case II — samples of anterior and posterior roots L₅ for histological examinations and of ulnar and sural nerves and deltoid muscle for qualitative and quantitative histological studies and electron microscopic examination.

In case III — samples of anterior and posterior roots S₁, intervertebral ganglia C₄ and C₅, brachial plexus, sciatic, sural and ulnar nerves, and diaphragma, major pectoral and *tensor fasciae latae* muscles for histological examination. Samples of sural and ulnar nerves were taken for quantitative histological studies and for the examination of isolated „teased” nervous fibres. The samples for histological examination were fixed in 10% formaldehyde and embedded in paraffine. Slices from the central and peripheral nervous system were stained with: hematoxylin-eosin, van Gieson, Gross-Bielschowsky, Holmes, Heidenhain, Klüver-Barrera and Cajal methods. Samples from muscles were stained with hematoxylin-eosin, van Gieson and PTAH methods.

The samples of peripheral nerves assigned for quantitative examinations were fixed in 2% glutaraldehyde and thereafter in 1% OsO₄, embedded in Epon and cut in ultramicrotome into 1—1.5 micron slices and stained with a modified Pal-Kulczycki method. The samples of peripheral nerves for teased preparations were placed in the Ringer solution, stained with osmium and prepared in a special way so as to isolate single fibres. The material for electron-microscopic studies was fixed in a 3.6% glutaraldehyde solution in the cacodylate buffer (pH 7.4) and thereafter in a 2% OsO₄ solution in the same buffer. Thus prepared material was dehydrated with alcohol, embedded in Epon, cut in a Reichert microtome, stained with uranyl acetate and lead citrate and subjected to observations under the JEM 7 electron microscope.

RESULTS

Clinical and anatomopathological data

In the clinical picture in all the patients predominated symptoms of polyneuritis. A more detailed clinical description is presented in Table 1. The diagnosis of porphyria was based on anamnesis, clinical symptoms and biochemical examinations (Table 2). Because of respiratory insufficiency, in two patients controlled breath has been applied (in case II for 6 days, in case III for 4 days). Autopsy was carried out within 5,3 and 14 hrs after death, respectively. The results were as follows:

Table 2. Biochemical findings
Tabela 2. Wyniki badań biochemicznych

Case No. Nr przypadku	Δ -aminolevulinic acid Kwas Δ -aminolewulinowy	Porphobilinogen Porfobilinogen
I	20 mg/d (mg/24 h)	38 mg/d (mg/24 h)
II	1777 mg/d (mg/24 h)	283 mg/d (mg/24 h)
III	52 mg/d (mg/24 h)	+

Case I — *intumescencia pigmentosa modica hepatis. Hyperaemia passiva organorum. Sanguis liquidus. Oesophagogastromalacia acida. Hypertrophia cordis sinistri. Sigma voluminis cerebri aucti* (dr A. Wasutyński).

Case II — *pigmentatio fusca hepatis. Intumescencia lienis. Hyperaemia passiva organorum. Pneumonia lobularis confluens bilateralis. Tracheobronchitis mucoso-purulenta partim ulcerosa superior. Status post tracheostomiam recentem.* (dr A. Hereśniak).

Case III — *pneumonia dextra inferior. Oedema pulmonum. Tuberculosis fibroso-caseosa pulmonum* (dr E. Wichrzycka).

Macroscopic examination of the nervous system revealed in all three cases brain oedema.

Histological examination of brain, spinal cord and nerve roots

The changes in the central nervous system had a character of neuronal alterations, loss of nerve cells, gliosis and oedema. In all 3 cases there were also present damage of vascular walls. In case I, the nerve cells in the grey matter of cerebral hemispheres showed mostly tigrolysis and ischemic changes, in case II swelling of the cell body with vacuoles was being observed in the cortex, brain stem and cranial nerves nuciei, in case III cellular swelling and pigmentary degeneration.

Cellular loss concerning mainly the 3rd and the 5th cortical layers and the Purkinje cells layer, was to be observed in all cases, being more advanced in cases I and III. The latter 2 cases showed more remarkable oedematous symptoms and diffuse cellular gliosis. Vascular wall oedema was the most pronounced in case II but was present in all 3 cases. Endothelial proliferation was being observed in cases I and III. Fibrosis, hyaline changes, thickening of the media were relatively small in cases II and III, moderate in case I.

In the spinal cord, remarkable changes were stated in the anterior horn cells (Fig. 1). In the majority of these cells one could notice tigrolysis, cell homogenization, peripheral displacement of a chromatine poor

nucleus, accumulation of lipofuscin, frequently rounding of a cell body and vacuoles in the cytoplasm (Figs 2 and 3). In a part of the cells axonal degeneration was being stated. These changes were more pronounced in the cells related to the shoulder and limb girdles than in those connected with axial muscles (Figs 4 and 5).

The posterior horn cells showed changes resembling those in the hemispheres and brain stem. Gliosis was diffuse. Neuronophagy was noticed in only one slice in case II. No demyelination was found.

The most pronounced changes in the vascular walls, just like in cerebral hemispheres, were stated in case I (Fig. 6).

In the dorsal root ganglia C₄ and C₅ in case III, tigrolysis of a number of cells was observed. Some of the cells showed homogenization and pigmentary degeneration, a part of them were of rounded shape with residual tigroid on their peripheries and a pale, concentrically situated nuclei (Fig. 7). In some, usually slightly damaged cells, grains of a brown-russet material were stated both in nonstained preparations and in H-E staining as well as in the Klüver-Barrera method and stained for iron. When impregnated after Holmes this material appeared argento-philic (Fig. 8). There was to be observed increase of number of amphicytes between the cells and in spots of cellular loss as well as slight increase of the interstitial connective tissue. Examination under fluorescent microscope revealed beside yellowish fluorescence, the presence in the dorsal root ganglia of brown fluorescence corresponding to the brown-russet grains. In the anterior and posterior spinal roots, only very slight changes were discernable in the form of rarely occurring fibres with axonal changes.

Histological and electron-microscopic examination of the nerve trunks

The changes occurred in all the nerves examined. In eight of them the changes comprised both the nerve fibres and interstitial tissue, in one case being limited to the endo- and perineurium vessels. All the vascular changes consisted in endothelial oedema. Abnormalities within the interstitial connective tissue were manifested in the form of oedema and the presence of minute infiltrations composed of lymphocyte — like cells and to a lesser extent of plasmatic cells. These cells were grouped around the thin-wall vessels of perineurium and endoneural vessels or appeared in the interstitial connective tissue as single scattered cells.

In 7 out of 8 nerves with changes in the nerve fibres, predominated the process of axonal degeneration (Fig. 9), and in the sural nerve of case III changes of the segmental demyelination type (Fig. 10).

Axonal degeneration involved varying number of fibres in the particular nerve bundles (Fig. 11). As follows from the quantitative studies in cases II and III, it rather affected fibres of a diameter exceeding 6—7 microns. In each picture nerves were to be seen representing various stages of this process.

It was possible to observe both the early and late ovoid stages and to analyze them in the light and electron microscope (Figs 12, 13, 16 and 17). Myelin was either digested within the cytoplasm of Schwann cells or removed with the participation of macrophages (Figs 14, 15, 17, 18). Regeneration of myelin fibres occurred rarely (Fig. 17). Non-myelinated axons could only be assessed in the 2 nerves where electron microscopic studies were carried out. Advanced axonal degeneration was to be seen exceptionally; frequent slight changes consisting of swelling of endoplasmic reticulum and mitochondria probably represented the *post mortem* changes. Conclusive evaluation of segmental demyelination was only possible in the 4 nerves from which Semi-thin Epon sections or teased preparations were made. In two of them no changes were found. In one of the remaining nerves segmental demyelination involved a small number of fibres and accompanied intensive axonal changes. The demyelinated axons revealed no distinct pathological changes as examined in the electron microscope; the *post mortem* changes, however, made a proper evaluation of the axonal changes very difficult.

In another nerve, segmental demyelination affected 13% of fibres, mostly those of a diameter above 6 microns, usually involving one segment in each fibre. Axonal degeneration involved 2% of this nerve.

No correlation was stated between the degree of vascular changes and the character and intensity of changes in nerve fibres; neither were the changed fibres observed to be grouped in the vicinity of endoneurial vessels.

Histological picture of intramuscular nerve bundles and muscle spindles

Intramuscular nerve bundles were to be seen in 4 muscles from 2 cases. They showed advanced changes, manifested in case I with almost complete absence of axons (Fig. 19) and in case III — with a marked reduction of nerve fibres. Axonal changes were accompanied by the presence of diffuse infiltrates in the endoneurium. The presence of muscle spindles was confirmed in 3 muscles from 2 cases. These spindles were either normal or showed thickening of capsula (Fig. 20).

A comparison of individual segments of the peripheral motor neuron revealed the most pronounced changes in the trunks of peripheral ner-

ves (Fig. 23) and in intramuscular nerves (Fig. 24), lesions of moderate intensity affected the anterior horn cells (Fig. 21), whereas the fine structure of the anterior roots did not significantly differ from the norm (Fig. 22).

Histological and electron-microscopic examination of striated muscles

In 8 out of 9 muscles, histological examination revealed changes typical of neurogenic lesion (Fig. 25). In 3 muscles from 2 cases, these changes were accompanied by primarily muscular changes of moderate intensity. The latter were expressed by the presence of individual necrotic and regenerating fibres, clusters of lymphocyte — like cells and the connective tissue proliferation in the endomysium (Fig. 26). In one muscle (deltoid muscle, case II) with slightly advanced neurogenic atrophy, numerous target fibres were to be seen (Fig. 27). Moreover, in this muscle, fibres were present in which „target” — like changes were formed by homogenous, weakly staining substance, containing colourless granules of 0.5 — 1.0 μ size, strongly refracting light rays (Fig. 28). The granules stained neither with the PAS method nor with Sudan-black, showed no metachromasia when stained with toluidine blue or thionine, gave no positive reaction in iron staining and disclosed neither pink nor red fluorescence. Similar granulations were also seen in the diaphragmal muscle in case 1, being, however, localised exclusively under the sarcolemma.

Electron microscopic examination Epon sections of the deltoid muscle in case II revealed neither the „target fibres those containing granules. Beside the *post mortem* changes, such as swelling of mitochondria, dilatation of the sarcoplasmic reticulum channels and increase in number of lysosome-like structures, electron microscopic examinations revealed focal changes mostly concerning the myofibrils. These were teasing and destruction of myofibrils with enlargement of intrafibrillar spaces: segmental desintegration of myofibrils and presence of numerous bundles of filaments with density of Z.-lines. In cross and oblique sections, the latter changes appeared as agglomerations of an osmophilic, optically dense material (Fig. 29). Another abnormality consisted in the presence of membranous structures resembling honey comb (honey — comb — like) structures, which were localized on the periphery of muscle fibres under the cell membrane, usually in the vicinity of the so-called satellite, cells, characterized by a chromatine rich nucleus and pale cytoplasm containing numerous ribosomes (Fig. 30). The blood vessels showed endothelial swelling.

The second electron microscopic examination concerned the quadriceps femoral muscle of case I obtained intravitaly. Histological examination revealed no changes. In the electron microscopic picture the changes were not intensive and expressed with a slight extension of the sarcoplasmic reticulum channels and of the T-system (Fig. 31), increase in number of lysosome-like structures and the presence of myelin structures in some of the mitochondria. In the perinuclear region in one of the fibres, numerous cylindric structure of a size of 1—1.5 μ were to be seen. The peripheral part of these structures was formed by fibres which frequently overlapped each other and gave the impression of transverse striation; their central part contained glycogen deposits (Fig. 32).

DISCUSSION

In the described cases of acute, intermittent porphyria, changes were found in the cerebral hemispheres and brain stem, in the spinal cord as well as in the peripheral nerves and muscles. The changes in the cerebral hemispheres and brain stem were manifested by more or less intensive features of hypoxia and oedema already described in the literature (Hierons, 1957; Pająk et al., 1962; Kahl-Kunstetter, 1966; Lehoczyk et al., 1966; Mędraś, Zawirska, 1968; Grčević, Rulnjevic, 1969; Marciniak, Batorska, 1970). These symptoms were more intensive in cases II and III, and probably dependent on the respiratory insufficiency in those patients.

The anterior horn cells of the spinal cord showed various changes ranging from slight tigrolysis to axonal degeneration markedly exceeding the lesions typical of hypoxia or oedema.

Although a direct comparison is difficult to be made, the changes in the nerve fibres of peripheral nerves appeared to be more intensive than those within the cells.

Axonal degeneration was the most pronounced change noticed in the nerve fibres as observed in a light microscope, the subsequent steps of this process (various ovoids stage, formation of bands of Büngner were identical to those occurring in the Wallerian degeneration (Krücke, 1955; Cajal, 1959). Electron microscopic picture of the advanced stages (total axon and myelin desintegration) and of regeneration of myelin axons also showed a close similarity to the changes observed in the peripheral segment of dissected nerve (Ohmi, 1961; Nathaniel, Pease, 1963a, 1963b; Thomas, 1964; Blümcke et al., 1966a, 1966b). However, his process cannot for a certainty be considered as Wallerian degenera-

tion, because of the absence in our electron microscopic pictures of features of early axonal changes, which as shown recently (Webster, 1962; Prineas, 1968a, 1969b), depend upon their cause. In this connection we designate the observed changes with a more general term „primary axonal degeneration”. The second type of changes, segmental demyelination, was much less frequent and intensive.

The present observations concerning the character of changes in the nerve fibres are consistent with those made by Naef et al. (1959), Grčević and Rulnjević (1969) and Thomas (1971). Other authors (Hierons, 1957; Cavanagh, Mellick, 1965; Cavanagh, Ridley, 1967; Sweeney et al., 1970) have found no segmental demyelination in their cases and consider the primary axonal degeneration to be the only change in the nerve fibres in porphyria. A non permanent occurrence of segmental demyelination in porphyria and variable distribution of these changes in the individual nerves seem to explain the latter observations. In view of what has been mentioned above, the opinion of Denny-Brown and Sciarra (1945) about the exclusive occurrence in this disease of changes of the segmental demyelination type becomes less possible.

The coexistence of axonal degeneration and segmental demyelination has been described not only in porphyria but also in a number of acute and chronic polyneuropathies. Frequent coexistence of these two types of changes gave rise to the assumption that this may be not accidental. In this connection Dyck et al. (1971) and Thomas and al. (1971) have put forward a hypothesis about the occurrence of secondary demyelination in the course of axonal degeneration. According to this idea, the earliest stage of the primary degeneration of axon may find expression in its shrinkage and appearance in it of subtle changes which may be observed only in electron microscope. This is followed by disintegration of myelin resulting in the appearance of a naked axon. The typical ovoids being formed in the later periods of this process. A process of this type may take place in uremic neuropathy (Dyck et al., 1971; Thomas et al., 1971), in Friedreich's disease, in the neural form of Charcot-Marie-Tooth disease and in a number of other polyneuropathies (Dyck, Lais, 1972).

We have not collected enough information to establish whether we are dealing with a primary or a secondary demyelination. In our cases, however, the lack of distinct changes in demyelinated axons in electron microscopic picture, as well as the presence of individual short demyelinated segments in the isolated fibres rather suggests a primary than secondary demyelination.

Comparison of axonal changes in various parts of the peripheral

nervous system revealed marked differences in their intensity. Intramuscular nerves and peripheral trunks have underwent incomparably more extensive lesions than the anterior roots, where the axonal changes were to be found in occasional fibres only. This distribution of changes corresponds to the process of neuronal „dying back”. The hypothesis that a process of this type takes place in porphyria has been put forward by Cavanagh and Mellick (1965) and Cavanagh and Ridley (1967). A less intensive damage of the medial group of cells in the anterior horn innervating the axial musculature as compared to the other cellular groups formed an additional argument confirming this hypothesis. The dying back process develops as a result of both the cell body and axon damage. In case these changes coexist within both of those structures (like in the present material) it is impossible basing on the material applied to establish which part of the peripheral nervous system became damaged primarily. Even the very accurate electron microscopic studies made by Prineas (1969a, 1969b) on experimental „dying back” models produced by administration of acrylamide or triortocresylphosphate, gave no clear-cut answer.

The cause of changes in the peripheral nervous system in porphyria is unknown. Minuteness of vascular changes observed both in our material and by other authors (Hierons, 1957; Noef et al., 1959; Pająk et al., 1962; Cavanagh, Mellick, 1965; Cavanagh, Ridley, 1967) argues against the hypothesis of Denny-Brown and Sciarra (1945) about the vascular mechanism of the formation of changes in the nerve fibres. Possibly the closest to the final solution of this problem is the assumption made by Cavanagh and Ridley (1967) that the changes in the nerve fibres might be caused by the decrease of the phosphopyridoxal level. According to these authors phosphopyridoxal insufficiency results from its excessive utilization by delta aminolevuline acid synthetase, an enzyme that requires phosphopyridoxal as cofactor. The drop in the phosphopyridoxal level is additionally potentiated by the activity of polyvalent cations which also are the cofactors of delta aminolevuline synthetase.

The changes within the peripheral motor neuron found expression in the secondary atrophy of muscles, which had been demonstrated histologically in almost all of them. The presence of target fibres was beside the characteristic arrangement of atrophied fibres another confirmation of the neurogenic form of changes in muscles. However, beside the neurogenic changes, primary muscular changes were also to be seen, suggesting a direct action of the noxious factor on the examined muscles. Our studies provided no convincing explanation for the formation of the primary muscular changes, no information has been also

acquired from the electron-microscopic studies, which revealed the presence of a number of fully unspecific changes in the muscle cell. Insofar we can only exclude the participation of the vascular factor in the formation of changes in muscles, as it was in the case of the peripheral nervous system.

CONCLUSIONS

1. Examination of the nervous system and skeletal muscles in 3 cases of acute, intermittent porphyria showed changes of the highest intensity to have occurred in the peripheral nervous system.

2. The changes in the central nervous system are unspecific; they manifest by the features of hypoxia and oedema, which may be related to the presence of vascular changes.

3. Primary axonal degeneration was found to be the basic pathological process in the nerve fibres in porphyria. This process may be accompanied by segmental demyelination, the picture of which suggests rather its primary than secondary character.

4. There are serious arguments confirming the hypothesis of Cavanagh and Mellick (1965) and Cavanagh and Ridley (1967), that the process of axonal degeneration is of the „dying back” type.

5. The vascular factor seems to play no role in the formation of changes in both the peripheral nervous system and muscles.

H. Jędrzejewska, J. Rafałowska, A. Fidziańska, E. Sawicka

ZMIANY MORFOLOGICZNE W UKŁADZIE NERWOWYM I W MIĘŚNIACH W OSTREJ PRZERYWANEJ PORFIRII

S t r e s z c z e n i e

W pracy omówiono wyniki badań morfologicznych trzech przypadków ostrej przerywanej porfirii. Badania dotyczyły ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz mięśni poprzecznie prążkowanych. Poza badaniem w mikroskopie świetlnym, wycinki z dwu nerwów i dwu mięśni badano w mikroskopie elektronowym.

Przeprowadzone badania wykazały, że największe zmiany dotyczyły obwodowego układu nerwowego, w szczególności pni nerwów wewnątrzmięśniowych i obwodowych. Wyrażały się one zarówno pierwotnym zwyrodnieniem aksonalnym, jak i odcinkową demielinizacją, ta ostatnia jednak występowała rzadziej i była znacznie mniej nasiloną, aniżeli degeneracja aksonalna. Wyniki badań nie wykazują jednoznacznie, czy odcinkowa demielinizacja miała charakter pierwotny, czy wtórny. Należy jednak przypuszczać, że była to raczej pierwotna demielinizacja.

Stwierdzony rozkład zmian aksonalnych odpowiadał procesowi wstecznego obumierania neuronu (dying back), jednakże trudno odpowiedzieć, czy proces ten powstał w wyniku pierwotnego uszkodzenia komórki czy aksonu. W mięśniach, poza

zmianami neurogennymi, widoczne były nieswoiste zmiany pierwotne mięśniowe, których mechanizm powstania nie jest jasny. W ośrodkowym układzie nerwowym stwierdzono jedynie zmiany typowe dla niedotlenienia i obrzęku.

W dyskusji nad mechanizmem rozwoju zmian w porfirii stwierdzono, że czynnik naczyniowy ma decydujące znaczenie w powstawaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast pozostaje bez większego wpływu na rozwój zmian w obwodowym układzie nerwowym i w mięśniach.

Г. Енджеевска, Я. Рафаловска, А. Фидзянска, Е. Савицка

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И МЫШЦ В ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

Резюме

Авторы обсуждают результаты морфологических исследований в 3 случаях острой перемежающейся порфирии. Исследования касались центральной и периферической нервной системы а также поперечнополосатых мышц. Кроме исследования в световом микроскопе срезы 2 нервов и мышц исследовались в электронном микроскопе.

Проведенные исследования показали, что самые большие изменения касались периферической нервной системы и в частности внутримышечных и периферических стволов. Выражались они как первичной аксональной дегенерацией так и участковой демиелинизацией, однако это последнее изменение находили реже и было значительно слабее выраженное чем аксональная дегенерация. Исследования не позволяют занять определенной точки зрения имела ли участковая демиелинизация первичный или вторичный характер. Авторы полагают, что это была скорее всего первичная демиелинизация.

Обнаруженное распределение аксональных изменений соответствовал процессу дегенерации нейрона (dying back), однако авторы не в состоянии ответить на вопрос возникал ли этот процесс в результате первичного повреждения клетки или аксона. В мышцах, кроме нейрогенных изменений, были видны неспецифические первично мышечные изменения, механизм возникновения которых не ясен. В центральной нервной системе обнаруживались лишь типичные изменения для гипоксии и отека.

В обсуждении механизма развития изменений в порфирии авторы полагают, что сосудистый фактор имеет решающее значение в возникновении изменений в центральной нервной системе, остается же без большего влияния на развитие изменений в периферической нервной системе и в мышцах.

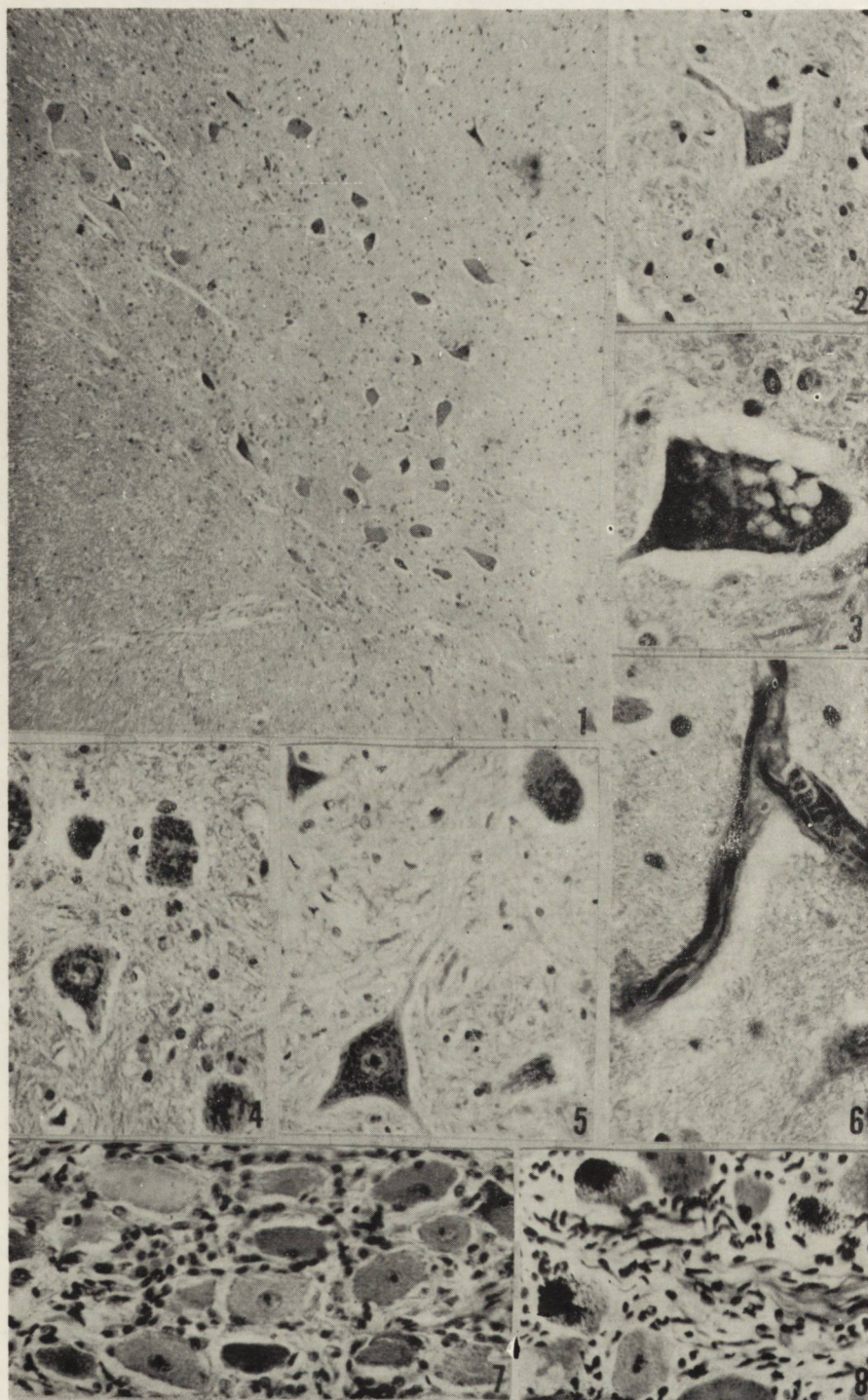
REFERENCES

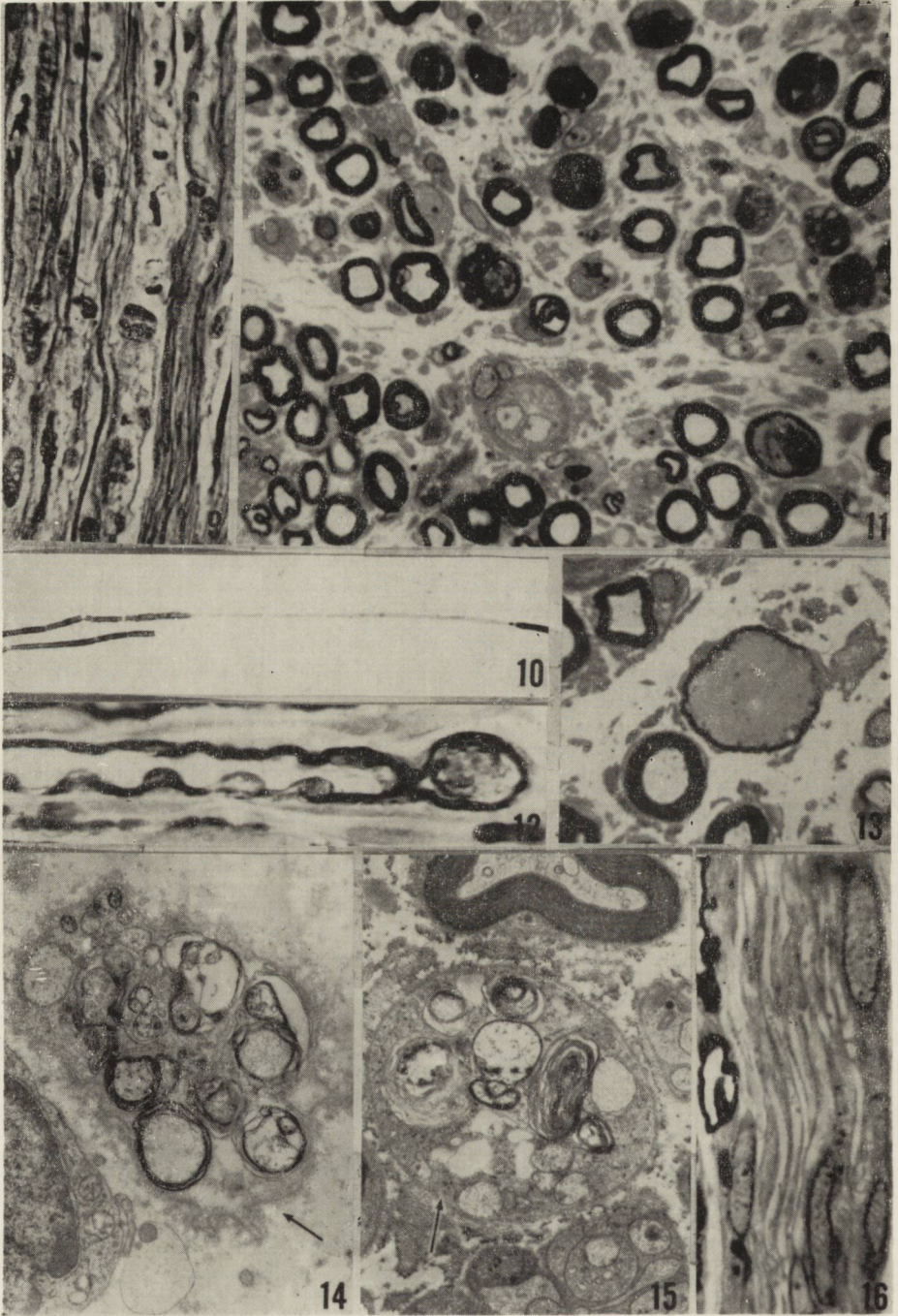
1. Blümcke, S., H. R. Niedorf: Electron microscope studies of Schwann cells during the Wallerian degeneration with special reference to the cytoplasmic filaments. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1966a, 6, 46—60.
2. Blümcke, S., H. R. Niedorf, J. Rode: Axoplasmic alteration in the proximal and distal stumps of transected nerves. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1966b, 7, 41—61.

3. Cajal Ramon, Y.: Degeneration and regeneration of the nervous system. Hafner Publ. Co. New York, 1959, Vol. I.
4. Cavanagh, J. B., R. S. Mellick: On the nature of the Peripheral Nerves lesions associated with acute intermittent porphyria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1965, 28, 320—327.
5. Cavanagh, J. B., A. R. Ridley: The nature of neuropathy complicating acute intermittent porphyria. *Lancet* 1967, 2, 7524.
6. Denny-Brown, D., D. Sciarra: Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain* 1945, 68, 1—16.
7. Dyck, P. J., W. J. Johnson, E. H. Lambert, P. C. O'Brien: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1971, 46, 400—431.
8. Dyck, P. J., A. C. Lais: Evidence for segmental demyelination secondary to axonal degeneration in Friedreich's ataxia. Manuscript, 1972
9. Grčević, N., J. Rulnjevič: Pathology of acute porphyria. *Liječn. Vjesn.* 1969, 91, 2, 163—176.
10. Hierons, R.: Changes in the nervous system in acute porphyria. *Brain* 1957, 80, II, 176—192.
11. Kahl-Kunstetter, J.: Encefalopatia w przebiegu porfirii. *Neuropat. Pol.* 1966, 4/1, 111—117.
12. Krücke, W.: Erkrankungen des Peripheren Nerven. In: *Hdb, der Spez. Pathologischen Anatomie u. Histologie. Vol. V. Nervensystem.* Springer-Verlag, Berlin 1955, 19—32.
13. Lehoczky, T., J. Sós, L. Selmeč, H. Halasy: Experimental porphyria and its importance in human pathology. *Ideggyóg. Szlc.* 1966, 19/6, 161—168
14. Marciniak M., J. Batorska: Obraz kliniczno-neuropatologiczny ostrej porfirii. *Neur. Neurochir. Pol.* 1970, IV, 2, 236 — 240.
15. Mędraś, K., B., Zawirska: Zmiany anatomopatologiczne w różnych postaciach zaburzeń przemiany porfiryn. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 1968, 22, 557 — 598.
16. Naef, R. W., R. G. Barry, N. S. Schlezinger: Neurological aspects of porphyria. *Neurology* 1959, 9, 313—320.
17. Nathaniel, E. J. H., D. C. Pease: Degenerative changes in rat dorsal roots during Wallerian degeneration. *J. Ultrastructure Research.* 1963a, 9, 511—532.
18. Nathaniel, E. J. H., D. C. Pease: Regenerative changes in rat dorsal roots following Wallerian degeneration. *J. Ultrastructure Research.* 1963b, 9, 533 — 549.
19. Ohmi, S.: Electron microscopic study on Wallerian degeneration of peripheral nerve. *Zeit. Zellforsch.* 1961, 54, 39 — 67.
20. Pająk, B., S. Stefanko, R. Sznajderowa: Obraz kliniczny i pewne osobliwości histopatologiczne układu nerwowego w przypadku ostrej porfirii. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1962, XII, 2, 203 — 209.
21. Prineas, P.J.: The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. Part I. An ultrastructural study of experimental Tri-ortho-cresyl phosphate intoxication in the cat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1969a, 28, 571 — 597.
22. Prineas, J.: The pathogenesis of dying-back polyneuropathies. Part II. An ultrastructural study experimental acrylamide intoxication in the cat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1969b, 28, 598 — 621.

23. Sweeney, V. P., M. A. Pathak, A. K. Asbury: Acute intermittent porphyria increased Alfa-synthetase activity during an acute attack. *Brain* 1970, 93, 369 — 380.
24. Thomas, P. K.: Changes in the endoneural sheaths of peripheral myelinated nerve fibres during Wallerian degeneration. *J. Anat. (Lond.)* 1964, 98, 175 — 182.
25. Thomas, P. K.: The morphological basis for alterations in nerve conduction in peripheral neuropathy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1971, 64, 295 — 298.
26. Thomas, P. K., K. Hollinrake, R. G. Lascelles, D. J. O'Sullivan, R. A. Baillord, J. F. Moorhead, J. C. Mackenzie: The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain* 1971, 94, 761 — 780
27. Webster, H. F. de: Transient, focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian degeneration. *J. Cell Biol.* 1962, 12, 361 — 383.

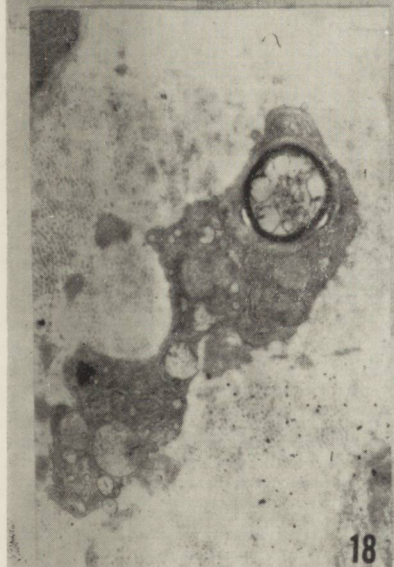
Authors' address: Department of Neurology Medical School Warszawa, Oczuki str., Poland.







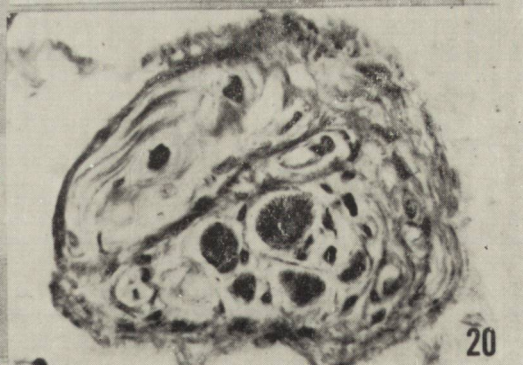
17



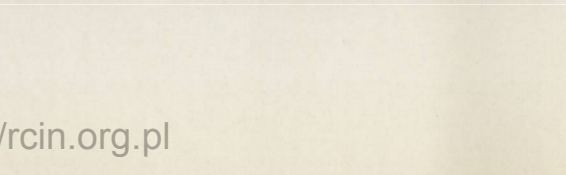
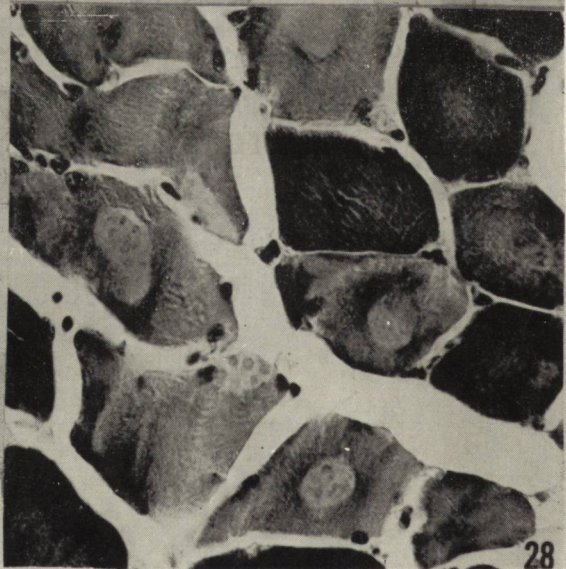
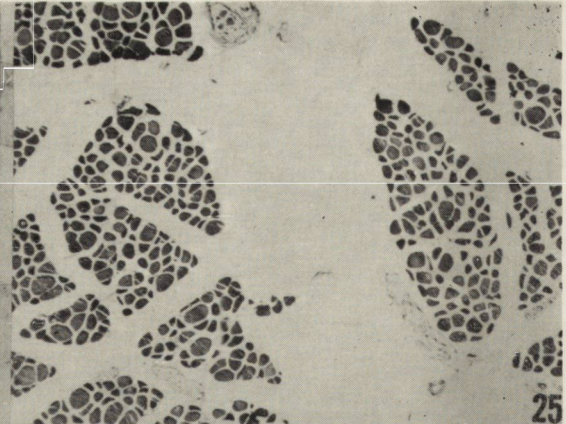
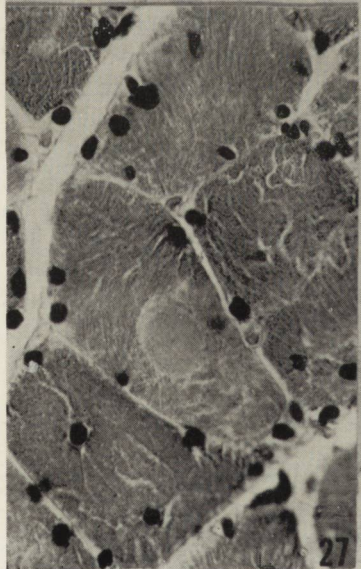
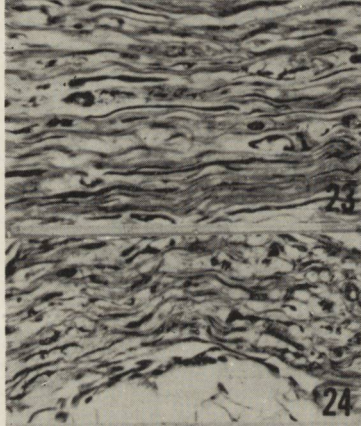
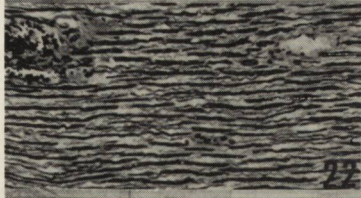
18

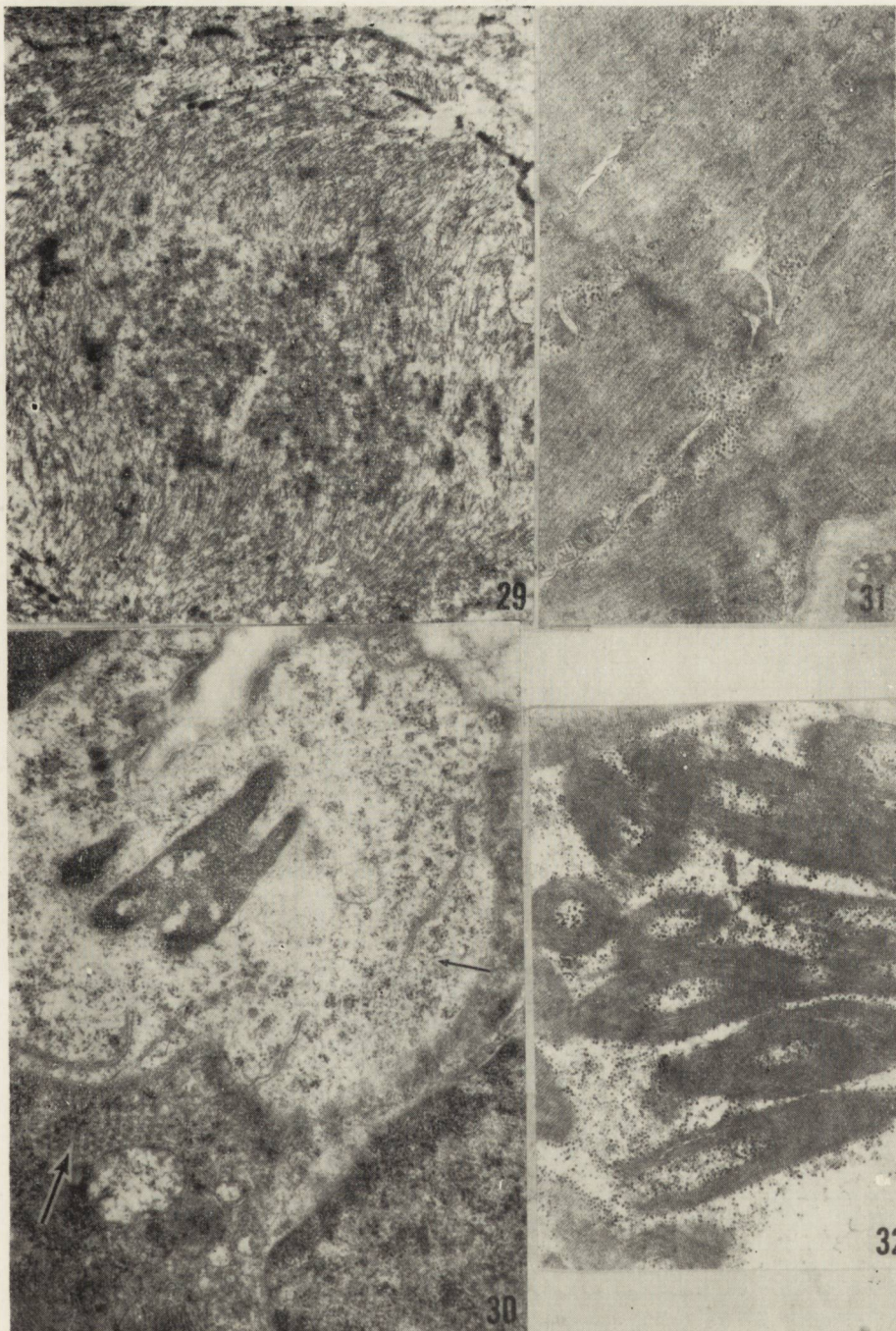


19



20





LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.* Case I. Changes in anterior horn cells of the fourth cervical segment. H—E. $\times 70$.
- Ryc. 1.* Przep. I. Zmiany komórkowe w rogu przednim odcinka C₄ rdzenia kręgowego. H-E. Pow. 70 \times .
- Fig. 2.* Case II. Vacuoles in anterior horn cell. H-E. $\times 240$.
- Ryc. 2.* Przep. II. Wodniczki w komórce ruchowej rogu przedniego. H-E. Pow. 240 \times .
- Fig. 3.* Case I. Vacuoles in ventral horn cell. H—E $\times 480$.
- Ryc. 3.* Przep. I. Wodniczki w komórce ruchowej rogu przedniego. H-E. Pow. 480 \times .
- Fig. 4.* Case II. Well preserved cells of antero-medial group of cells of the fifth lumbar segment. H-E. $\times 240$.
- Ryc. 4.* Przep. II. Dobrze zachowane komórki jądra przednio-przyśrodkowego odcinka L₅ rdzenia kręgowego. H-E. Pow. 240 \times .
- Fig. 5.* Case III. Intact cells of antero-medial group of cells of the first sacral segment. H-E. $\times 240$.
- Ryc. 5.* Przep. III. Dobrze zachowane komórki jądra przednio-przyśrodkowego odcinka S₁ rdzenia kręgowego. H-E. Pow. 240 \times .
- Fig. 6.* Case I. Hyalinization of capillaries in the anterior horn of the spinal cord. H-E. $\times 480$.
- Ryc. 6.* Przep. I. Szklwienie włóścików w rogu przednim rdzenia kręgowego. H-E. Pow. 480 \times .
- Fig. 7.* Case III. Central chromatolysis in the cells of the dorsal root ganglia of fourth cervical segment. One of the cells shows vacuolisation. H—E. $\times 240$.
- Ryc. 7.* Przep. III. Tigroliza komórek w zwoju międzykręgowym C₄. W jednej z komórek widoczne wodniczki. H-E. Pow. 240 \times .
- Fig. 8.* Case III. Argentophilic pigment in the cells of the dorsal root ganglia of the fourth nerval segment. Holmes' silver impregnation. $\times 240$.
- Ryc. 8.* Przep. III. Srebrochłonny barwik w komórkach zwoju międzykręgowego C₄. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. 240 \times .
- Fig. 9.* Case I. N. ulnaris. Several nerve fibres are fragmented. Holmes' silver impregnation. $\times 480$.
- Ryc. 9.* Przep. I. Nerw łokciowy. Większość włókien nerwowych rozpada się na fragmenty. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. 480 \times .
- Fig. 10.* Case III. N. suralis. Segmental demyelination of nerve fibre. Teased — fibre preparation. $\times 120$.
- Ryc. 10.* Przep. III. Nerw łydkowy. Odcinkowa demielinizacja włókna nerwowego. Preparat czesany. Pow. 120 \times .
- Fig. 11.* Case II. N. ulnaris. Several nerve fibres demonstrating axonal degeneration. Section of Epon-embedded material stained with modified method of Pal-Kulczycki. $\times 660$.
- Ryc. 11.* Przep. II. Nerw łokciowy. Liczne włókna wykazują zmiany typu zwyrodnienia aksonalnego. Skrawek eponowy barwiony zmodyfikowaną metodą Pal-Kulczyckiego. Pow. 660 \times .

Fig. 12. The same nerve and staining as in Fig. 11. An early stage of axonal degeneration — formations of ovoids. ca $\times 1000$.

Ryc. 12. Ten sam nerw i barwienie, co ryc. 11. Wczesny okres zwyrodnienia aksonalnego — powstawanie owoidów. Pow. ok. 1.000 \times .

Fig. 13. The same nerve and staining as in Figs 11 and 12. Transverse section through „young” ovoid. ca $\times 1200$.

Ryc. 13. Ten sam nerw i barwienie, co na ryc. 11 i 12. Przekrój poprzeczny względnie niedawno utworzonego owoidu. Pow. ok. 1.200 \times .

Fig 14. Case II. Electron micrograph of *n. ulnaris*. Transverse section. Advanced stage of axonal degeneration — disruption of axon and myelin sheath inside Schwann cell limited by basement membrane (arrow). $\times 7500$.

Ryc. 14. Przyp. II. Elektronogram nerwu łokciowego. Przekrój poprzeczny. Zaawansowany okres zwyrodnienia aksonalnego. Rozpad aksonu i mieliny wewnątrz komórki Schwanna ograniczonej błoną podstawną (strzałka). Pow. 7.500 \times .

Fig. 15. Case II. Electron micrograph of *n. ulnaris*. A more advanced stage of axonal degeneration in comparison with the Fig. 14. Proliferation of Schwann cells; processes of Schwann cells together with Schwann (arrow) cell containing remnants of myelin sheath under common basement membrane can be seen. $\times 5700$.

Ryc. 15. Przyp. II. Elektronogram nerwu łokciowego. Dalszy etap zwyrodnienia aksonalnego w porównaniu z ryc. 14. Proliferacja komórek Schwanna — widoczne wypustki komórek Schwanna (strzałka) pod jedną błoną podstawną z komórką Schwanna zawierającą resztki mieliny. Pow. 5.700 \times .

Fig. 16. Case II. *N. ulnaris*. Bands of Büngner formed by proliferating Schwann cells. Section of Epon-embedded material stained with modified method of Pal-Kulczycki. ca $\times 1200$.

Ryc. 16. Przyp. II. Nerw łokciowy. Pasma Büngnera utworzone przez proliferujące komórki Schwanna. Skrawek eponowy barwiony zmodyfikowaną metodą Pal-Kulczyckiego. Pow. ok. 1.200 \times .

Fig. 17. Case II. Electron micrograph of *n. ulnaris*. Bands of Büngner. Band of Büngner — Schwann tube (limited by basement membrane) containing Schwann cell processes. In some of them the remnants of myelin sheath can be seen. In upper right corner — two regenerated myelinated axons. $\times 16625$.

Ryc. 17. Przyp. II. Elektronogram nerwu łokciowego. Pasma Büngnera. Pasma Büngnera — tuba Schwanna (ograniczona błoną podstawną) zawierająca wypustki komórek Schwanna. W niektórych wypustkach znajdują się jeszcze resztki mieliny. W prawym górnym rogu — dwa regenerujące aksony mielinowe. Pow. 16.625 \times .

Fig. 18. Case II. Electron micrograph of *n. ulnaris*. Macrophage (lack of basement membrane) containing myelin debris. $\times 4300$.

Ryc. 18. Przyp. II. Elektronogram nerwu łokciowego. Makrofag (brak błony podstawnej) zawierający resztki mieliny. Pow. 4.300 \times .

Fig. 19. Case I. Intramuscular nerve bundle in m. iliopsoas. Marked loss of axons. Holmes' silver impregnation. $\times 480$.

Ryc. 19. Przyp. I Nerw wewnątrzmięśniowy w mięśniu lędźwiowo-biodrowym. Wybitny ubytek aksonów. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. 480 \times .

Fig. 20. Case I. Muscle spindle showing slight thickening of capsula in m. iliopsoas. Holmes' silver impregnation. $\times 480$.

Ryc. 20. Przyp. I. Wrzeciono mięśniowe o nieco zgrubiałej torebce w mięśniu lędźwiowo-biodrowym. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. 480 \times .

Figs. 21, 22, 23, 24. Case III. Successive parts of motor lower neuron at the level, S₁. **Fog. 21.** Changes in anterior horn cells. H.—E. $\times 120$; **Fig. 22.** The normal appearance of axons in anterior spinol nerve root (fragmentation of axons is due to technical errors). Holmes' silver impregnation. $\times 120$; **Fig. 23.** Advanced axonal degeneration in many of the nerve fibres in *n. ischiadicus*. Holmse' silver impregnation. $\times 240$; **Fig. 24.** Pronounced changes of axonal type in intramuscular nerve trunk in *m. tensor latae*. Holmes' silver impregnation. $\times 240$.

Ryc. 21, 22, 23, 24. Przyp. III. Ryciny przedstawiają kolejne odcinki ruchowego neuronu obwodowego na poziomie S₁. **Ryc. 21.** Zmienione komórki rogu przedniego. H-E. $120 \times$; **Ryc. 22.** Niezmienione aksony korzenia przedniego (fragmentacja aksonów jest artefaktem). Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. $120 \times$; **Ryc. 23.** Dużego stopnia zmiany aksonalne w nerwie kulszowym. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. $240 \times$; **Ryc. 24.** Wybitna destrukcja aksonów w nerwie wewnątrzmięśniowym mięśnia napinającego powięź szeroką. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. $240 \times$.

Fig. 25. Case I. Neurogenic atrophy of *m. Iliopsoas*. Holmes' silver impregnation. $\times 70$.

Ryc. 25. Przyp. I. Neurogenny zanik mięśnia lędźwiowo-biodrowego. Impregnacja srebrem wg Holmesa. Pow. $70 \times$.

Fig. 26. Case I. *M. deltoideus*. Activated muscle nuclei arranged in chains within the narrow basophilic fibres; scattered lymphocytes in endomysium. H-E. $\times 240$.

Ryc. 26. Przyp. I. Mięsień przepony. Pobudzone jądra mięśniowe układają się rzędem w obrębie wąskich, zasadochłonnych włókien; rozproszone limfocyty w endomysium. H-E. Pow. $240 \times$.

Fig. 27. Case II. Target fibre in *m. deltoideus*. H-E. $\times 480$.

Ryc. 27. Przyp. II. Włókno tarczowe w mięśniu naramiennym. H-E. Pow. $480 \times$.

Fig. 28. Case II. *M. deltoideus*. Several muscle fibres show focal changes — the granules within the amorphous, homogenous material can be seen. PTAH stain. $\times 240$.

Ryc. 28. Przyp. II. Mięsień naramienny. Liczne włókna z ogniskowymi zmianami — widoczna homogenna substancja w obrębie której znajdują się ziarnistości. Barw. PTAH. Pow. $240 \times$.

Fig. 29. Case II. Electron micrograph of *m. deltoideus*. Longitudinal section. Focal destruction of myofibrils with the appearance of a substance of a density resembling that of Z-line. $\times 8000$.

Ryc. 29. Przyp. II. Elektronogram *m. naramiennego*. Przekrój podłużny. Ogniskowa destrukcja miofibryli z pojawieniem się substancji o gęstości podobnej do linii Z. Pow. $8000 \times$.

Fig. 30. Case H. Electron micrograph of *m. deltoideus*. On the periphery of satellite cell (arrow) honeycomb-like structure (thick arrow) is visible. $\times 8000$.

Ryc. 30. Przypadek II. Elektronogram *m. naramiennego*. Komórka staelitarna (strzałka) z widoczną na jej obwodzie strukturą typu plastra miodu (gruba strzałka). Pow. $8000 \times$.

Fig. 31. Case I. *M. quadriceps femoris*. Slight extension of sarcoplasmic reticulum channels and T-system $\times 8000$.

Ryc. 31. Przypadek I. *M. czworogłowy uda*. Nieznaczne poszerzenie kanałów siatki sarkoplazmatycznej i układu T. Pow. $8000 \times$.

Fig. 32. The same section as in Fig. 31. Cylindric structures with glycogen deposits in their central part. $\times 8000$.

Ryc. 32. Ten sam wycinek co na ryc. 31. Cylindryczne struktury z cząstkami glikogenu w części środkowej. Pow. $8000 \times$.

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, ZUZANNA KRAŚNICKA, BERTOLD KASSUR,
ZBIGNIEW OLEJNIK

PATOMORFOLOGIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W OSTRYCH USZKODZENIACH WĄTROBY *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski
Klinika Chorób Zakaźnych AM w Warszawie

Dyrektor: prof. dr B. Kassur

Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby jest mało poznana. Zagadnienie to bywa omawiane niejako na marginesie dobrze poznanej patologii mózgowo-wątrobowej, związanej z przewlekłymi chorobami wątroby. Opisy zmian w mózgu w ostrych chorobach wątroby podawane przez poszczególnych autorów (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966b, Lahl 1967, Boughton 1968, Koertge 1969, Hoppe, Olejnik 1972) w oparciu o pojedyncze przypadki lub ich stosunkowo niewielkie grupy są bardzo zróżnicowane i interpretacyjnie nie jednoznaczne. Obok typowych dla encefalopatii wątrobowej uszkodzeń mózgu, przeważnie opisywano zmiany niecharakterystyczne, związane zazwyczaj z ciężkim stanem ogólnym chorych w okresie śpiączkowym.

Skłoniło to nas do systematycznej analizy obrazu neuropatologicznego serii przypadków ostrych uszkodzeń wątroby, przebiegających ze śpiączką wątrobową, a charakteryzujących się w obrazie anatomo-patologicznym ostrą martwicą wątroby bez cech marskości lub z oznakami jej wczesnego, nieznacznego zaawansowania.

MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmował 26 przypadków ostrej niewydolności wątroby, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Warszawie. W 24 przypadkach rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby. Z tej grupy wydzielono

*) Praca wykonana częściowo w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service. Agreement 05-004-1

7 przypadków, w których wirusowe zapalenie wątroby dotyczyło osób z poprzedzającymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (padaczka pourazowa, schizofrenia), lub innymi chorobami (gruźlica płuc, niewydolność krążenia, choroba nowotworowa), w których sam długotrwały proces chorobowy, bądź stosowane leki mogły prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub/i wątroby. U dwóch chorych rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby. Ze względu na zróżnicowany charakter przypadków dane kliniczne i obraz neuropatologiczny przedstawiono w trzech odrębnych grupach.

Do badania neuropatologicznego otrzymywano mózgi pobierane w czasie sekcji, wykonywanej w 12 — 28 godzin po śmierci chorych. Mózgi utrwalano w całości w formalinie. Badanie histopatologiczne wątroby wykonano w Pracowni Histopatologicznej Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie (dr Z. Afek-Kamińska).

Badanie neuropatologiczne wykonano na skrawkach pobieranych z reprezentacyjnych okolic mózgu, pnia mózgowego i mózdzku, barwionych hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, metodami van Gieson, Heidenhaina, Kanzler-Arendta, PAS, PAS-dimedon z kontrolą trawienia diastazą oraz impregnowanych sposobem Cajala.

WYNIKI

*Charakterystyka kliniczna *)*

Grupa I — Niepowikłane wirusowe zapalenie wątroby — obejmuje 17 przypadków, w tym 8 kobiet i 9 mężczyzn w wieku 12—58 lat. Czas trwania choroby, od wystąpienia żółtaczki do śmierci wynosił od 4 do 34 dni. U dwóch pacjentów choroba trwała krócej niż 10 dni, u 8 — krócej niż 20 dni, u 6 — poniżej 30 dni, a tylko u jednego powyżej 30 dni. Śpiączka u 3 chorych wystąpiła w pierwszym, u 7 — w drugim, a u pozostałych 7 — w trzecim tygodniu choroby. Najwcześniejsze wystąpienie śpiączki przypadło na trzeci dzień żółtaczki. Czas trwania śpiączki u 13 chorych wynosił poniżej 7 dni, u 3 — poniżej 10, a tylko u jednego — 15 dni. U wszystkich chorych stwierdzono znacznie podwyższony poziom bilirubiny, którego maksymalne wartości zamykały się w granicach 7 — 49,6 mg%. U 11 chorych wykonano oznaczenie amoniaku w krwi tętniczej i żylniej. Wynosił on w krwi tętniczej 82 — 390 γ %, a w krwi żylniej 55 — 225 γ %. U wszystkich chorych obserwowano objawy skazy krwotocznej. U 10 występowały prężenia mięśniowe i mio-

*) Pełne omówienie obrazu klinicznego stanowi przedmiot odrębnego opracowania. W niniejszej pracy wykorzystano jedynie podstawowe dane kliniczne, niezbędne dla analizy neuropatologicznej.

klonie, a u 4 — kilkakrotne napady drgawek. W okresie zejściowym choroby u większości pacjentów stwierdzano objawy niewydolności krążenia, oddechu i nerek. U 3 chorych, oprócz typowego leczenia zachowawczego, zastosowano pozaustrojową perfuzję krwi poprzez wątrobę heterogenną

Grupa II — Wirusowe zapalenie wątroby u osób z poprzedzającymi innymi procesami chorobowymi — obejmuje 7 przypadków, w tym 5 kobiet i 2 mężczyzn w wieku od 17 do 70 lat.

Czas trwania choroby wynosił 3 — 150 dni, w tym u 2 chorych poniżej 10 dni, u 3 poniżej 30 dni, a u 2 powyżej 120 dni. Wystąpienie śpiączki przypadało na 2 — 148 dzień żółtaczki. Czas trwania śpiączki u wszystkich chorych nie przekraczał 5 dni, wynosząc u 2 — 1 dzień, u 2 — 3 dni i u 1 — 5 dni. Poziom bilirubiny w surowicy krwi u wszystkich chorych znacznie przekraczał wartości prawidłowe, osiągając maksymalne wartości od 7,4 do 36,5 mg%. Poziom amoniaku w krwi tętniczej zamykał się w granicach od 78 do 490 γ %, a w krwi żyłnej od 34 do 279 γ %. U wszystkich chorych stwierdzono objawy skazy krwotocznej. U dwóch występowały prężenia mięśniowe i drgawki. U wszystkich w okresie zejściowym obserwowano objawy niewydolności krążenia, u 5 objawy niewydolności oddechu i nerek. U wszystkich chorych stosowano leczenie zachowawcze.

Grupa III — Toksyczne uszkodzenie wątroby — reprezentowana jest przez 2 pacjentki w wieku 14 i 19 lat, u których rozpoznano polekowe uszkodzenie wątroby. Czas trwania choroby wynosił 27 i 68 dni. Śpiączka trwająca 5 i 6 dni wystąpiła odpowiednio w 22 i 62 dniu żółtaczki. Maksymalny poziom bilirubiny w surowicy krwi wynosił 39 i 29 mg%. Amoniak w krwi tętniczej oznaczono jedynie u pierwszej chorej, a jego poziom wynosił 52 γ %, podczas gdy w krwi żyłnej oznaczony u obu chorych osiągał wartości 46 i 33 γ %. U obu chorych występowała skaza krwotoczna, tylko u pierwszej obserwowano prężenie mięśniowe i drgawki. U drugiej chorej w okresie zejściowym wystąpiły objawy niewydolności krążenia. Obie chore leczono zachowawczo.

Obraz histopatologiczny wątroby

Grupa I — Obraz histopatologiczny wątroby wykazywał dość znaczne zróżnicowanie. W 10 przypadkach stwierdzono rozległą martwicę wątroby, której w 2 towarzyszyły cechy wczesnej marskości. Tylko w 2 przypadkach martwica miała charakter ogniskowy, z towarzyszącym odczynem wytwórczym. U 3 chorych stwierdzono obraz rozlanego zmartwiającego zapalenia wątroby, w jednym z nich odczynem wytwórczym. Po-

dobnie nikłe cechy wytwórcze towarzyszyły ogniskowemu zapaleniu wątroby stwierdzonemu w jednym przypadku. U jednego chorego, w oparciu o badania biopsyjne, rozpoznano podostre zapalenie wątroby. Ogólnie cechy wczesnej marskości występowały, w przypadkach o dłuższym przebiegu choroby.

Grupa II — Na 6 przypadków, w których wykonano badanie histopatologiczne wątroby, w 3 rozpoznano rozległą martwicę, a w 3 zmartwiające zapalenie wątroby, częściowo rozlane, częściowo ogniskowe z cechami wczesnej marskości, przede wszystkim w przypadkach o najdłuższym przebiegu.

Grupa III — W obu przypadkach stwierdzono rozległą martwicę wątroby z cechami wczesnej, nieznacznie zaznaczonej marskości.

Obraz neuropatologiczny

Badanie makroskopowe: We wszystkich przypadkach dominowały cechy obrzęku i przekrwienia mózgu, przy znacznym zróżnicowaniu intensywności obu zjawisk w poszczególnych przypadkach. Tylko w 3 przypadkach grupy I mózg nie wykazywał żadnych nieprawidłowości makroskopowych. W jednym przypadku kora mózgu miała bardzo znacznie obniżoną spoistość, sugerującą obecność rozległego rozmiękania, w innym z kolei stwierdzono drobne świeże ognisko krwiotoczne w prawym zawoju obręczy. W grupie II, u chorych powyżej 58 roku życia cechy zaniku przeważały nad nikłym obrzękiem mózgu. W tej samej grupie w przypadku pourazowej padaczki stwierdzono rozległą bliznę pooperacyjną w lewej okolicy skroniowej.

Badanie mikroskopowe

Grupa I — Mikroskopowe nieprawidłowości tkankowe były obecne we wszystkich przypadkach. Wykazywały one znaczne zróżnicowanie charakteru i natężenia. Wykładniki obrzęku mózgu w postaci poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych (ryc. 1) oraz porozsuwania pasm gleju okołopęczkowego w istocie białej i rozlanych zblednięć mielinę obserwowano we wszystkich przypadkach. Bardzo znacznemu obrzękowi mózgu towarzyszyło ostre obrzmienie oligodendrogleju. Równie częstym zjawiskiem było przekrwienie żyłne mózgu. W 2 spośród 3 przypadków, w których zastosowano pozaustrojową perfuzję krwi przez wątrobę zwierzęcą, wybitnemu przekrwieniu żylnemu towarzyszyły zakrzepy naczyń, częściowo przyścienne, częściowo wypełniające pełne światło naczyń (ryc. 2). Przy czym w jednym przypadku miały one charakter

uogólniony, w drugim występowały sporadycznie. W 15 przypadkach obserwowano zwyrodnienia neuronalne, o różnym nasileniu i umiejscowieniu, najczęściej o charakterze schorzenia ciężkiego lub przewlekłego, rzadziej ischemicznego (ryc. 3). Występowały one zarówno w przypadkach osób starszych jak i młodych i były zlikalizowane przede wszystkim w korze mózgu, skorupie, wzgórzu wzrokowym, jądrach mostu, jądrze zębatym i w warstwie komórek Purkiniego. Zjawiskiem charakterystycznym, aczkolwiek mało pospolitym, obserwowanym w 6 przypadkach, była obecność neuronalnych ziarnistych złogów glikogenowych. Dotyczyły one w większości dużych komórek piramidowych kory mózgu, rzadziej dużych komórek prążkowiec (ryc. 4). Rozlane lub ogniskowe ubytki neuronalne występowały równie często jak zwyrodnienia neuronów i dotyczyły na ogół tych samych formacji szarych, z wyraźną przewagą kory mózgu. Podobnie jak w przypadku zwyrodnień komórkowych nie wykazywały zależności od wieku chorych.

Nieprawidłowości astrocytów były zjawiskiem dominującym w obrazie mikroskopowym. We wszystkich przypadkach miały one charakter uogólnionego rozplemu (ryc. 5), obejmującego korę mózgu, prążkowiec, jądro zębate i istotę białą pogranicza korowo-podkorowego. W większości przypadków (13) uogólnionemu pomnożeniu astrogleju, towarzyszył jego przerost oraz cechy zwyrodnienia, przede wszystkim w postaci tzw. kłazmatodendrozy (ryc. 6). Przerosłe jądra astrocytów, typu Stadlera (ryc. 7) występowały w 12 przypadkach, a nagie jądra typu II Alzheimera w 13 (ryc. 8). Ilość komórek Alzheimera różniła się znacznie w poszczególnych przypadkach. W 9 przypadkach stwierdzono liczne wtęty glikogenowe w nagich jądrach (ryc. 9); spostrzegano je również, choć rzadziej w niezmiennych jądrach astrocytów. W wielu przypadkach stwierdzano drobne skupienia ziarnistości PAS-dodatnich w otoczeniu zarówno nagich jąder (ryc. 10), jak i niezmiennych jąder glejowych. Nie obserwowano natomiast komórek Alzheimera typu I, ani komórek Opalskiego, podobnie nie stwierdzono włóknikowego odczynu astroglejowego. Inne typy gleju nie wykazywały zmian, poza wspomnianym uprzednio ostrym obrzmieniem oligodendrocytów. Zwyrodnienie gąbczaste obserwowano w 11 przypadkach, przeważnie towarzyszyło ono nasilonemu obrzękowi mózgu. Małe ogniska zgąbczenia były rozsiane w różnych strukturach mózgu, jednakże w szeregu przypadków nie wykazywały one zależności od stopnia nasilenia obrzęku mózgu. Ich umiejscowienie w okolicy podkorowej (ryc. 11), skorupie i jądrze zębatym (ryc. 12) i charakter (brak uszkodzenia osłonek mielinowych — ryc. 13, oraz brak odczynu glejowego) odpowiadało formom spongiozy, uważanym za typowe dla encefalopatii wrot-noukładowej.

W 6 przypadkach były obecne ogniska martwicy tkanki nerwowej. Na ogół były to drobne ogniska martwicy selektywnej. Natomiast w jednym przypadku pola wczesnej kwasochłonnej martwicy obejmowały rozległe obszary kory mózgu, upodabniając się do zmian opisanych przez Shiraki'ego (1968), jako charakterystyczne dla ischemicznej postaci encefalopatii wątrobowej (ryc. 14).

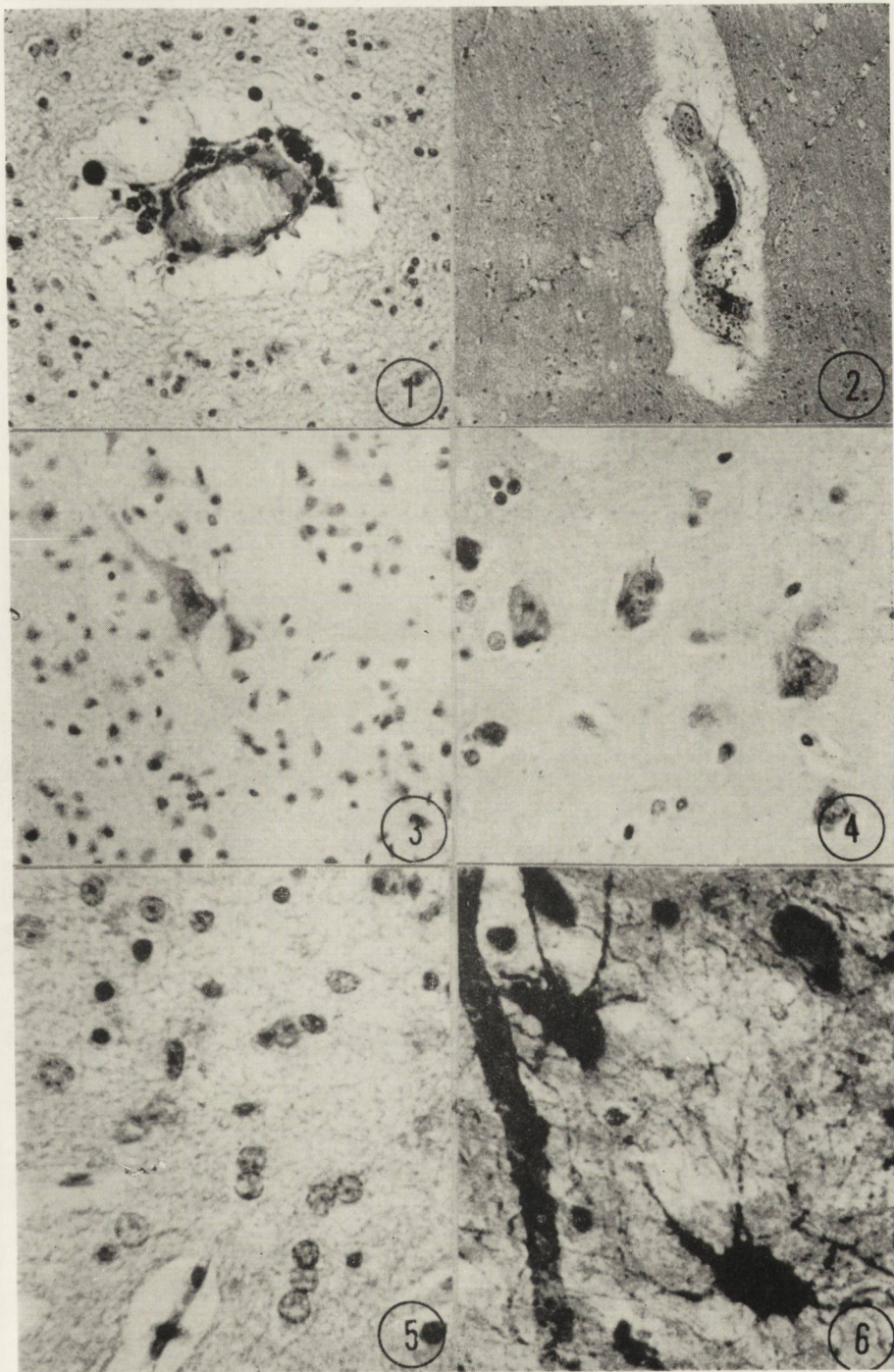
Grupa II — Zmiany morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym nie różniły się od nieprawidłowości opisanych w grupie I. Równie pospolitym zjawiskiem były obrzęk i przekrwienie mózgu, jak i zwyrodnienia neuronalne i ubytki komórek nerwowych. Te ostatnie występowały w tej samej postaci i umiejscowieniu, co w grupie I. Zwracało jednak uwagę większe nasilenie zwyrodnienia neuronów i zaników komórkowych w mózgach chorych po 60 roku życia.

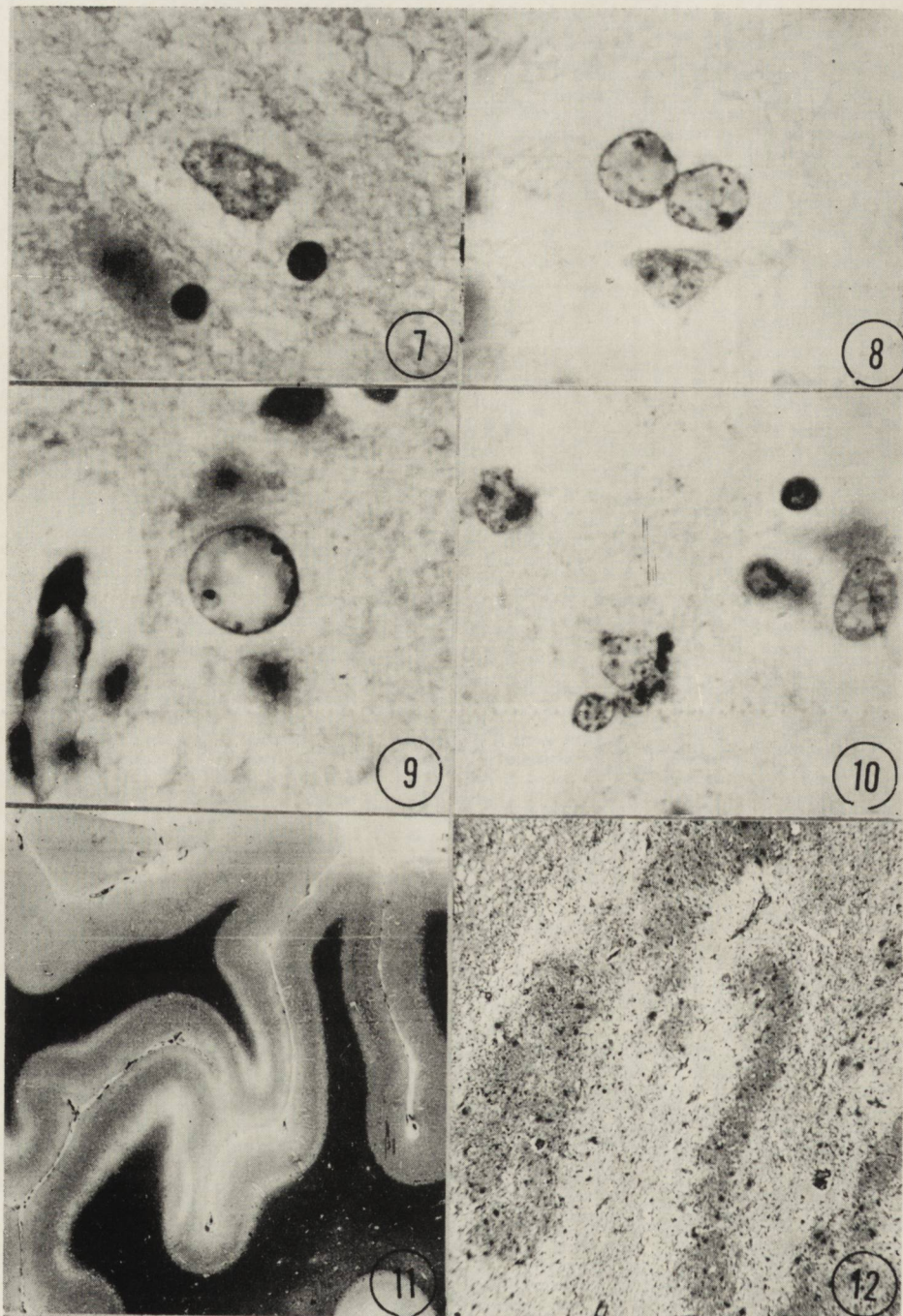
Również w tej grupie zmiany w obrazie astrogleju stanowiły zjawisko dominujące. Polegały one na rozlanym rozplemie astrocytów, któremu w 5 przypadkach towarzyszył ich wyraźny przerost. Cechy zaawansowanej, uogólnionej klastrodendrozy stwierdzono tylko w jednym przypadku. Przerosłe jądra astroglejowe typu Stadlera były obecne w 5 przypadkach, a w pełni uformowane nagie jądra w 6. W 4 spośród nich w jądrach zmienionych astrocytów występowały wtręty glikogenowe oraz okołojądrowe skupienia ziarnistości PAS-dodatnich. Drobne, rozsiiane ogniska stanu gąbczastego obserwowano w 4 przypadkach, a zmiany martwicze u dwóch chorych. W mózgu chorej z pourazową padaczką stwierdzono rozległą bliznę glejowo-mezodermalną z licznymi komórkami żernymi, wypełnionymi produktami przemiany hemoglobiny i niewielkimi, okołonaczyniowymi naciekami limfocytarnymi. U 4 chorych, powyżej 55 roku życia, występowało miernego stopnia pogrubienie i zwłóknienie ścian naczyń tętniczych kory mózgu i jąder podstawy.

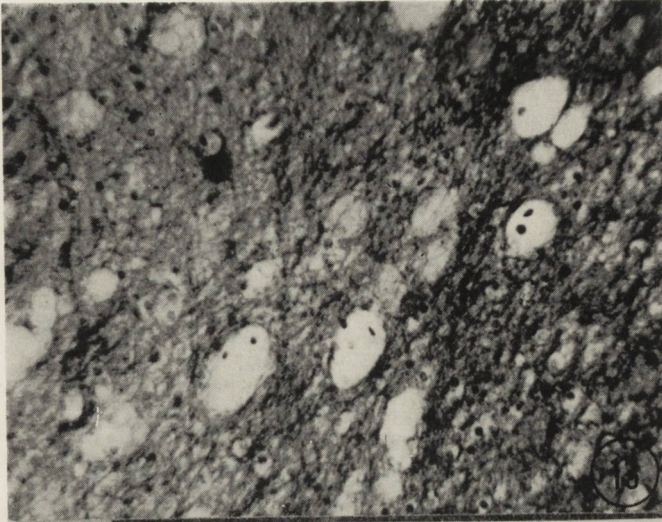
Grupa III — Obraz neuropatologiczny obu przypadków reprezentujących toksyczne uszkodzenie wątroby charakteryzowały obrzęk mózgu rozległe uszkodzenia i zaniki neuronów oraz opisane w poprzednich grupach nieprawidłowości astrogleju. Tylko w jednym przypadku występowały nieliczne śródjądrowe wtręty glikogenowe i w jednym obecne były drobne, rozsiiane ogniska martwicy selektywnej; w obu przypadkach nie stwierdzono zgąbczenia tkanki.

OMÓWIENIE

Nieprawidłowości obrazu mikroskopowego ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono we wszystkich przypadkach, reprezentujących 3 grupy badanego materiału. Zasadniczy wzorzec uszkodzeń tkankowych







Ryc. 1. Okołonaczyniowe rozrzedzenie tkanki w obrzękłej istocie białej. H—E. Pow. 200 ×.

Fig. 1. Perivascular tissue rarefaction in oedematous white matter. H—E. × 200.

Ryc. 2. Światło naczynia wypełnione zakrzepem. Znaczne poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowej. H—E. Pow. 100 ×.

Fig. 2. Thrombosis of a small white matter vessel, enlargement of the perivascular space. H—E. × 100.

Ryc. 3. Zwyródniałe komórki nerwowe w polu znacznego ubytku neuronów w korze mózgu. Pojedyncze oligodendrocyty z obrzmiałą cytoplazmą. H—E. Pow. 300 ×.

Fig. 3. Degenerating nerve cells in a field with remarkable neuronal loss. Some oligodendroglial cells with swelling of cytoplasm. H—E. × 300.

Ryc. 4. Złogi glikogenu w cytoplazmie neuronów kory mózgu. PAS-dimedon. Pow. 400 ×.

Fig. 4. Glycogen deposits within cytoplasm of large cortical neurons. PAS-dimedon. × 400.

Ryc. 5. Zwiększona liczba jąder astrogleju w podkorowej istocie białej. H—E. Pow. 400 ×.

Fig. 5. Increased number of astrocytic nuclei in subcortical white matter. H—E. × 400.

Ryc. 6. Przerost z cechami zaawansowanej klazmatodendrozy astrocytów kory mózgu. Cajal. Pow. 400 ×.

Fig. 6. Hypertrophied cortical astrocytes with advanced clasmatodendrosis Cajal's impregnation. × 400.

Ryc. 7. Przerosłe jądro astrocytu z nieprawidłowym układem chromatyny (typ Stadlera). H—E. Pow. 1.200 ×.

Fig. 7. Hypertrophied astrocytic nucleus of Stadler's type. H—E. × 1.200.

Ryc. 8. Komórki Alzheimerera typu II. H—E. Pow. 1.200 ×.

Fig. 8. Alzheimer type II cells. H—E. × 1.200.

Ryc. 9. Śródjądrowy wtręt glikogenowy w nagim jądrze. PAS-dimedon. Pow. 1.200 ×.

Fig. 9. Glycogen inclusion within naked nucleus. PAS-dimedon. × 1.200.

Ryc. 10. Złogi glikogenowe dokoła zmienionego jądra astrocytu. PAS-dimedon. Pow. 1.200 ×.

Fig. 10. Glycogen deposits around abnormal astrocytic nucleus. PAS-dimedon. × 1.200.

Ryc. 11. Stan gąbczasty w podkorowej istocie białej płata potylicznego. Heidenhain. Pow. lupowe.

Fig. 11. Spongy degeneration of the subcortical white matter in the occipital lobe. Heidenhain meth. Magn. glass.

Ryc. 12. Zgąbczenie istoty białej jądra zębatego mózdzku. H—E. Pow. 60 ×.

Fig. 12. Spongy degeneration of the white matter around dentate nucleus. H—E. × 60.

Ryc. 13. Ognisko zwyrodnienia gąbczastego z prawidłowo zachowanymi osłonkami mielinowymi. Heidenhain. Pow. 200 ×.

Fig. 13. Focus of spongy degeneration. Note unchanged myelin staining. Heidenhain meth. × 200.

Ryc. 14. Rozległa martwica kory potylicznej. H—E. Pow. lupowe.

Fig. 14. Widespread necrosis of the occipital cortex. H—E. Magn. glass.

był jednakowy we wszystkich grupach, wykazując jednak znaczne zróżnicowanie natężenia i udziału poszczególnych komponent zespołu patologicznego w indywidualnych przypadkach. W obrazie morfologicznym przypadków, można było wyróżnić elementy dwóch zespołów patologicznych.

Pierwszy z nich stanowiły zmiany uznane za charakterystyczne dla encefalopatii pochodzenia wątrobowego, występujących w przebiegu przewlekłych nieswoistych uszkodzeń wątroby (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Adams, Foley 1949, Baker 1949, Mossakowski 1966a, Shiraki 1968). Składały się na nie rozlana proliferacja astrogleju, jego przyrost i zwyrodnienie o charakterze klazmotodendrozy, obecność zmienionych jąder astrocytów typu Stadlera lub/i Alzheimera II, występowanie wtrętów glikogenowych w zmienionych lub prawidłowych jądrach glejowych, okołojądrowe skupienia ziarnistości glikogenu lub mukopolisacharydów oraz charakterystyczne ogniska stanu gąbczastego i cechy reparacyjnej niewydolności gleju gwiaździstego.

Drugą grupę zmian stanowił uogólniony, z reguły znacznie zaawansowany obrzęk mózgu, jego przekrwienie, częste ostre obrzmienie oligodendrogleju, rozlane lub ogniskowe zwyrodnienia neuronalne oraz zaniki komórek nerwowych, które w bardziej zaawansowanych przypadkach prowadziły do obrazów ognisk martwicy selektywnej, zazwyczaj bez odczynu glejowego. Te ostatnie nie wykazywały lokalizacji uwarunkowanej zjawiskiem selektywnej wrażliwości na niedotlenienie, co pozwoliłoby je odnosić do ogólnoustrojowego niedotlenienia związanego z niewydolnością oddechowo-krażeniową, występującą w okresie zejściowym większości przypadków. Zmiany tego typu, odpowiadające niecharakterystycznemu zespołowi ostrej encefalopatii toksycznej, opisywano jako dominujący zespół uszkodzeń tkankowych w przebiegu ostrych chorób wątroby, towarzyszący niestale występującym zmianom charakterystycznym dla encefalopatii wątrobowej (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966a, Lahl 1967, Boughton 1968, Körtge 1969).

W naszym materiale zmiany obu typów występowały równolegle w tych samych przypadkach, wykazuje jednak przewagę jednych lub drugich. Jest sprawą dyskusyjną na ile obie grupy zmian można oddzielać od siebie. W znacznej liczbie przypadków typowych, przewlekłych encefalopatii wątrobowych opisywano zarówno obrzęk, jak i zwyrodnienia oraz ubytki neuronalne (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Mossakowski 1966a, 1966b). Jednakże w związku z niestałością ich występowania oraz ich nieswoistością nie są one włączane do obrazu encefalopatii wątrobowej. Przemawiają za tym również wyniki badań doświadczalnych, w których jako zjawisko stałe i powtarzalne występowały zmiany glejo-

we (Lapham 1961, Mossakowski i wsp. 1970, Cavanagh i wsp. 1971a, 1971b).

We wszystkich przypadkach naszego materiału występowały elementy charakterystyczne dla obrazu encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Pełny zespół zmian, uznany za typowy dla niej stwierdzono w 7 przypadkach. Więkość z nich reprezentowała encefalopatię typu Inose (1952), jeden przypadek przedstawiał typowy obraz encefalopatii wrotno-układowej*) (Sherlock i wsp. 1954, Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964), a jeden encefalopatii wątrobowej typu ischemicznego (Shiraki 1968). Dziesięć dalszych przypadków reprezentowało encefalopatię wątrobową typu Inose, z tym jednak, że w 6 z nich nie stwierdzono wtrętów glikogenowych, a w 4 ognisk zwyrodnienia gąbczastego. Należy podkreślić, że zmiany te nie występują również we wszystkich przypadkach przewlekłej encefalopatii wątrobowej (Mossakowski 1966b). Istotnym czynnikiem sprzyjającym możliwości wykazania śródjądrowych wtrętów glikogenowych jest jak najkrótszy czas autopsji po śmierci chorego i właściwe utrwalenie materiału. W naszym materiale badanie autopsyjne było wykonywane niekiedy po upływie ponad 24 godzin.

Pozostałe przypadki charakteryzowały się mniej wyrażonymi cechami encefalopatii wątrobowej. W 3 spośród nich zaawansowanym zmianom glejowym nie towarzyszył stan gąbczasty, ani nie stwierdzono astrocytarnych wtrętów glikogenu. W 4 innych przy słabo wyrażonych zmianach astrocytarnych, poza proliferacją, były obecne śródjądrowe wtręty glikogenowe. Dwa przypadki z kolei charakteryzowały mało nasilone pojedyncze elementy, składające się na zespół encefalopatii pochodzenia wątrobowego (prolifracja astrogleju, komórki Alzheimerera typu II) przy znacznie zaawansowanym obrzęku i uszkodzeniach neuronalnych.

Nasze spostrzeżenia wskazują, że zespół uszkodzeń tkankowych charakterystycznych dla encefalopatii pochodzenia wątrobowego, występujących w następstwie przewlekłych chorób wątroby, prowadzących do jej marskości lub nieprawidłowego przepływu krwi z żyły wrotnej do układu żył próżnych, może rozwinąć się również w przebiegu ostrej martwicy wątroby, lub ostrego zmartwiającego zapalenia. Nie stwierdzono przy tym, aby czas trwania procesu chorobowego i śpiączki wątrobowej wpływały w sposób istotny na ciężkość i rozległość uszkodzeń tkankowych. Przypadek o obrazie typowej encefalopatii wrotno-układowej dotyczył chorej o 28-dniowym przebiegu wirusowego zapalenia wątroby, a przypadek ischemicznej postaci encefalopatii — chorej o przebiegu 22-dniowym. Wśród typowych encefalopatii wątrobowych, o peł-

*) Przypadek opublikowany przez B. Hoppe, Z. Olejnik: *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 529—537.

nym obrazie morfologicznym mieściły się przypadki o krótszym od 10 dni przebiegu żółtaczki. Przy czym w żadnym z nich nie stwierdzono danych, wskazujących na poprzedzającą patologię wątrobową. Uszkodzenia neuronalne i masywny obrzęk dominowały na ogół w przypadkach o bardziej ostrym przebiegu klinicznym. Przypadki o dłuższym przebiegu charakteryzowały się przewagą zmian glejowych typu postępującego. Nie stwierdzono natomiast wpływu wieku chorego na obraz neuropatologiczny ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie nie wykazano roli modyfikującej w kształtowaniu zespołu morfologicznego, poprzedzających lub towarzyszących chorób, ani leczenia farmakologicznego. Istota zmian patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym była identyczna w przypadkach ostrej martwicy wątroby pochodzenia infekcyjnego i toksycznego.

Pozastrojowa perfuzja krwi przez wątrobę zwierzęcą nie wpływała, o ile można sądzić na podstawie 3 przypadków, w sposób zasadniczy na obraz uszkodzeń układu nerwowego. Warto podkreślić, że w tej grupie znajdował się jedyny przypadek ischemicznej postaci encefalopatii oraz, że w 2 przypadkach na 3 stwierdzono zakrzepy naczyniowe, nieobecne w innych przypadkach.

W oparciu o przedstawiony materiał — trudno o jednoznaczną odpowiedź, co do charakteru czynnika lub czynników uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy i prowadzących do rozwoju opisanych zmian tkankowych. Niekompletne wyniki badań amoniaku oraz brak danych, co do związku pomiędzy jego poziomem w surowicy krwi i stopniem uszkodzenia tkanki nerwowej nie pozwala przypisywać stwierdzonych nieprawidłowości jego działaniu, mimo że istnieje szereg udokumentowanych obserwacji, wskazujących na jego udział w kształtowaniu przynajmniej charakterystycznych zmian glejowych (Bruton i wsp. 1970, Mossakowski i wsp. 1970). Dane z naszego materiału wskazują również, że najbardziej nasilone zmiany glejowe w postaci rozplemu astrocytów, obecności nagich jąder i śródjądrowych wtętów glikogenowych występowały przede wszystkim w przypadkach znacznie podwyższonego poziomu amoniaku. Na 11 przypadków, w których z ogólnej liczby 17 — wykonano oznaczenie poziomu amoniaku — z pełnym lub prawie pełnym zespołem morfologicznym encefalopatii, był on podwyższony w 8 przypadkach. Z drugiej jednak strony w przypadku o obrazie charakterystycznym dla encefalopatii wrotnoukładowej i dwóch innych z typową encefalopatią Inose, poziom amoniaku w krwi kylnej i tętniczej nie przekraczał wartości prawidłowych. Wzrost poziomu amoniaku stwierdzono natomiast w 5 przypadkach na 7 w grupie ze słabo wyrażonymi cechami encefalopatii wątrobowej.

Przeprowadzone na tym samym materiale badania Śmiałka i Mossakowskiego (1973), wykazujące znaczny wzrost zawartości miedzi w mózgu, sugerują z kolei możliwość patogenetycznej roli tego czynnika w kształtowaniu uszkodzeń tkankowych w ostrej encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Brak jest danych na odrzucenie koncepcji Nikołajewa (1937) o roli produktów rozpadu tkanki wątrobowej, wyzwalanych przez jej martwicę. Wysoki we wszystkich przypadkach poziom bilirubiny w surowicy krwi może sugerować jej patogenetyczną rolę, którą w oparciu o badania Schutta (1967) i Hai-Chen i wsp. (1969) podkreślają Hoppe i Olejnik (1972).

Podziękowanie: Autorzy dziękują Pani dr med. Z. Afek-Kamińskiej, Kierownikowi Zakładu Anatomii Patologicznej Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, za udostępnienie wyników badań histopatologicznych wątroby oraz zgodę na ich wykorzystanie.

М. Я. Моссаковский, З. Красницка, Б. Кассур, З. Олейник

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Резюме

Были проведены гистопатологические исследования мозга в 27 случаях острого повреждения печени. В двадцати четырех случаях это касалось больных с острым вирусным воспалением печени, в двух случаях было установлено токсическое её повреждение. Из группы вирусных воспалений было выделено 7 случаев, в которых при опросе были выявлены перенесенные болезни нервной системы или другие, при которых сам процесс болезни или применяемое лечение могло привести к повреждению мозга.

Все больные скончались в состоянии печеночной спячки, продолжавшейся от 1 до 15 дней. Болезнь длилась от 5 до 150 дней.

Гистопатологическое исследование печени выявило у всех больных некроз (диффузного или очагового типа) или острое некротизирующее воспаление без признаков цирроза или с ранними признаками продуктивного процесса.

Во всех случаях наблюдались изменения в центральной нервной системе. Были выделены два типа изменений. К первой группе относились изменения, характерные для печеночной энцефалопатии (пролиферация астроглии, её гипертрофия и дегенерация, глиальные ядра типа Stadler, Alzheimer II, межъядерные гликогенные включения, скопления гликогена вокруг ядер глии, а также очаги губчатого состояния); вторая группа характеризовалась нарушениями с признаками острой токсической энцефалопатии (отёк мозга, гиперемия, дегенерация нейронов и убыль нервных клеток).

В отдельных случаях оба типа изменений накладывались с разной степенью интенсивности друг на друга. Полная картина печеночной энцефалопатии была обнаружена в 7 случаях; этот же синдром, но без межъядерных гликогенных включений или очагов губчатого состояния наблюдался в 10 случаях. В остальных 9 случаях признаки печеночной энцефалопатии хотя и отмечались, но были выражены слабее.

Был произведен анализ зависимости патологических изменений в мозге от клинического развития болезни и биохимических нарушений. Обсуждается возможный патогенетический механизм тканевых повреждений.

M. J. Mossakowski, Z. Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik

PATHOMORPHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN ACUTE LIVER DAMAGE

S u m m a r y

Histopathological study of the central nervous system in 26 cases of acute liver diseases was carried out. Twenty four cases concerned patients with acute viral hepatitis. In 2 cases toxic liver damage was diagnosed. From viral hepatitis group 7 cases were separated in which previous neurological, psychiatric or other diseases were stated in patients history. All patients died in hepatic coma, which lasted from 1 to 15 days. The disease duration varied from 5 to 150 days.

In all patients histopathological examination of liver revealed acute necrosis (diffuse or focal type) or a diffuse necrotizing hepatitis, with no or very recent and slight productive process.

In all cases morphological changes were stated in the central nervous system. Two types of changes were distinguished. The first one was represented by typical features of hepatogenic encephalopathy such as astroglial proliferation and hypertrophy with advanced klastodendrosis, occurrence of Stadler's and Alzheimer II astrocytic nuclei, intranuclear glycogen inclusions, perinuclear glycogen deposits and foci of characteristic spongy degeneration. The second type consisted in features typical for nonspecific toxic encephalopathy (brain oedema and hyperemia widespread degeneration of neurons and neuronal loss).

Both types of changes overlapped each other. In some cases the abnormalities of first type prevailed. Full picture of hepatogenic encephalopathy (mostly that of Inose variant) was stated in 7 cases. In further 10 ones — the same features, except intranuclear glycogen inclusions or spongy foci were stated. In the remaining 9 cases the features of hepatogenic encephalopathy, although present, were less significant. No essential difference in the general pattern of neuropathological abnormalities was found in all groups of the material under study.

Correlation between pathological changes both in brain and liver, clinical data and biochemical abnormalities is discussed. The possible pathomechanism of brain lesions is presented.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Foley J. M.: The neurological changes in the more common types of severe liver disease. *Trans. Amer. Neurol. Soc.* 1949, 74, 217—225.
2. Baker A. B.: The central nervous system in hepatic disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1949, 8, 283—284.
3. Boughton C. R.: Viral hepatitis in Sydney: A review of fatal illness in a hospital service. *Med. J. Austr.* 1968, 2, 143—350.

4. Bruton C. J., Corselis J. A. N., Russel A.: Hereditary hyperamonemia. *Brain* 1970, 93, 423—435.
5. Cavanagh J. B., Ma Hta Kyn: Type II Alzheimer changes experimentally produced in astrocytes of the rat. *J. Neurol. Sci* 1971a, 12, 63—75.
6. Cavanagh J. B., Ma Hta Kyn: On the mechanism of type I Alzheimer abnormality in the nuclei of astrocytes. *J. Neurol. Sci* 1971b, 12, 241—261.
7. Hai-Chen, Ding-joe Tsai, Chin-hua Wang, Yin-chen Chen: An electron microscopic and autoradiographic study on experimental Kernicterus. I Bilirubin transport via astroglia. *Amer. J. Path.* 1969, 56, 31—59.
8. Hoppe B., Olejnik Z.: Ostra encefalopatia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby. *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 529—537.
9. Inose T.: Hepato-cerebral degeneration. A special type. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1952, 11, 401—408.
10. Koertge P.: Coma Hepaticum. *Internist*, 1969, 10, 411—419.
11. Lahl P.: Zur Häufigkeit astrocytärer Gliaveränderungen (Leberglia) bei hepatogenen Erkrankungen insbesondere Leberzirrhosen und ihre Abhängigkeit von Funktionszustand des Organs. *Zbl. allg. Path.* 1967, 110, 518—545.
12. Lapham L. W.: A study of protoplasmatic astrocytes in experimentally produced hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1961, 20, 305—309.
13. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encefalopatia porto-systemica. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 179—192.
14. Mossakowski M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. *Proceed. V. Intern. Congr. Neuropath. Zürich* 1969, pp. 981—986. *Exc. Med. Found.* 1966a.
15. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.* 1966b, 4, 231—304.
16. Mossakowski M. J., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.* 1970, 8, 365—374.
17. Mossakowski M. J., Renkawek K., Kraśnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic gliopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1970, 16, 1—16.
18. Nikolajew V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. *Virchows Arch.* 1937, 299, 309—315.
19. Noetzel H., Oster C.: Über Gehirnveränderungen bei Leberer-Krankungen. *Beitr. Path. Anat.* 1957, 118, 325—339.
20. Schutta H. S.: Birubin encephalopathy in the Gunn rat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1967, 26, 689—694.
21. Sherlock S., Summerskill H. W. J., White L. P., Phear A. E.: Portal systemic encephalopathy: neurological complication of liver disease. *Lancet* 1954, II, 454—462.
22. Shiraki H.: The comparative study of various types of hepatocerebral diseases in the Japanese. In: *The central nervous system*. Ed. A.T. Bailey, 1968, 252—272.
23. Stadler H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirnveränderungen. *Z. Neurol.* 1936, 154, 626—657.

Adres autorów: Zespół Neuropatologii, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, 00-784 Warszawa, ul. Dworkowa 3.

ANDRZEJ GRUSZKA, ANDRZEJ BRZECKI, KRYSZYNA HULANICKA

ZAPALENIE MÓZGU GRANULOMATYCZNE TYPU CERVÓS-NAVARRO A MICROGLIOMATOSIS *)

Klinika Chorób Nerwowych Instytutu Chorób Układu Nerwowego i Narządów
Zmysłów AM, Wrocław

Kierownik: doc. dr A. Brzecki

Mikroglej (mezoglej Hortegi) jest uważany za odpowiednik komórek siateczki, tj. histiocyty i monocytów (Dumming i wsp. 1935)). Od żerzego i zapalnego odczynu mikrogleju należy odróżnić pierwotne schorzenie mezogleju, czyli *microgliomatosis* oraz zdecydowanie nowotworowe bujanie tkanki siateczkowej (*reticulosarcoma*). Wielu autorów uważa wyodrębnienie *microgliomatosis* za niecelowe, ponieważ rzadko występuje taki jednoznaczny i pierwotny proces nienowotworowy tkanki mezenchymalnej (Troland i wsp. 1950, Adams i wsp. 1966).

Szeroki zakres zmian patologicznych *microgliomatosis* obejmuje z jednej strony proces zapalny, ziarninujący, wytwórczy (*encephalitis granulomatosa*), z drugiej zaś proces nowotworowy. Pomiedzy tymi krańcowymi postaciami znajdują się formy pośrednie, których nie można uznać za wyłącznie zapalne lub nowotworowe.

Kliniczny obraz *microgliomatosis* jest z reguły bardzo ciężki i w ciągu tygodni, najdalej miesięcy prowadzi do zejścia śmiertelnego. Objawy ogniskowe są zależne od umiejscowienia zmian. Objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego zwykle nie występują, co tłumaczy rozlany, naciekający rozplem mikrogleju.

OPIS PRZYPADKU

M. W., lat 63. ogrodnik (hist. chor. 373/65), od 1947 r. chorował na owrzodzenie dwunastnicy. Dwa miesiące przed przyjęciem do Kliniki wystąpiła utrata łaknienia i ogólne osłabienie. Miesiąc później rodzina zauważyła zmiany psychiczne — przestał pracować, zdradzał objawy

*) Autorzy składają serdeczne podziękowanie prof. dr Ewie Osetowskiej za przekonsultowanie pracy.

dezorientacji i otępienia, skarżył się na bóle głowy, wymiotował. Do Kliniki został przyjęty w stanie ogólnym ciężkim, senny, budzony mówił niedorzecznie, zanieczyszczał się. Ciśnienie tętnicze krwi — 115/70.

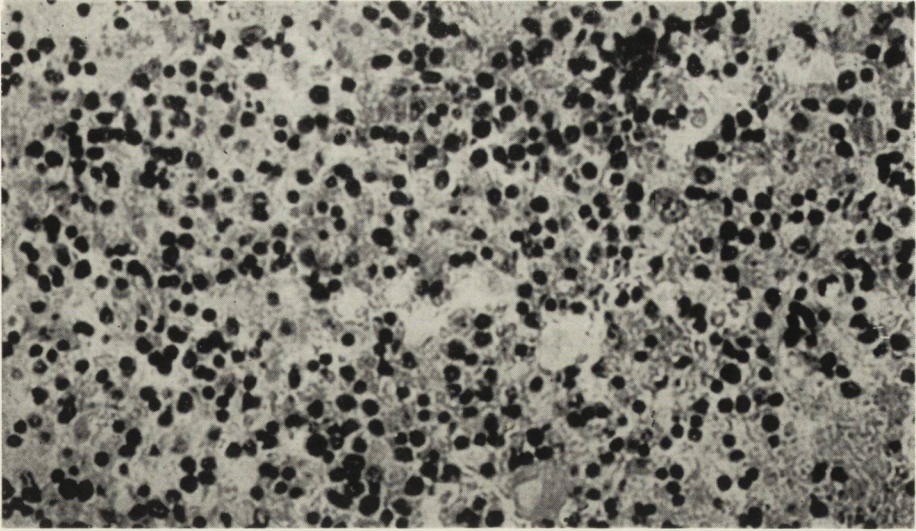
Przedmiotowo z odchyień od normy stwierdzono: porażenie spojrze-
nia w kierunku pionowym, obustronne opadnięcie powiek, anizokorię
(lewa źrenica szersza od prawej, bez reakcji na światło), oczopląs pozio-
my przy patrzeniu w lewo, zniesienie odruchów kolanowych, po stronie
lewej wątpliwy objaw Babińskiego, chód niepewny, niezborny. Stan
psychiczny: zaburzenia orientacji, ubytki pamięci, konfabulacje. Badania
dodatkowe: OB 12/26, leukocytoza 7.400 i 13.000; nadkwaśność treści
żołądkowej; radiologicznie zniekształcenie opuszki dwunastnicy. Płyn
mózgowo-rdzeniowy: białko 40 mg%, pleocytoza 3. Zapis EEG patologicz-
ny, zmiany ciężkiego stopnia, analogiczne do występujących w stanie
przedśpiączkowym. Zastosowano antybiotyki, leki nasercowe i krążenio-
we, duże dawki witamin. Mimo to stan pacjenta stale się pogarszał, na-
rastała śpiączka, wystąpiły zwyżki ciepłoty do 38°. W trzecim tygodniu
pobytu w Klinice dołączyło się odoskrzelowe zapalenie płuc, chory
zmarł wśród objawów hypertermii, niewydolności oddechowej i krążenia.

Wynik sekcji ogólnej: rozsiane odoskrzelowe zapalenie płuc, ropny
nieżyt oskrzeli, ropne zapalenie lewej zatoki szczękowej, zwyrodnienie
tłuszczowe mięśnia sercowego i wątroby, przerost gruczołu krokowego
(protokół nr 247/65 — Zakład Anatomii Patologicznej AM, Wrocław,
Kierownik: prof dr Z. Albert).

Sekcja mózgu wykazała obecność dwóch ognisk barwy brunatnowiśni-
wej, nieostro odgraniczonych od otoczenia, stykających się bezpośrednio
z przestrzeniami płynowymi. Jedno z nich o średnicy około 2 cm było
umiejscowione w istocie białej lewego płata czołowego w bezpośrednim
sąsiedztwie komory bocznej. Drugie ognisko, bardziej rozległe, zajmo-
wało nakrywkę śródmózgowia wraz z najbliższym otoczeniem wodocią-
gu Sylwiusza i sięgało ku przodowi do tylnej części komory III i pod-
wzgorza a ku tyłowi rozprzestrzeniało się aż do granicy mostu i komory
IV.

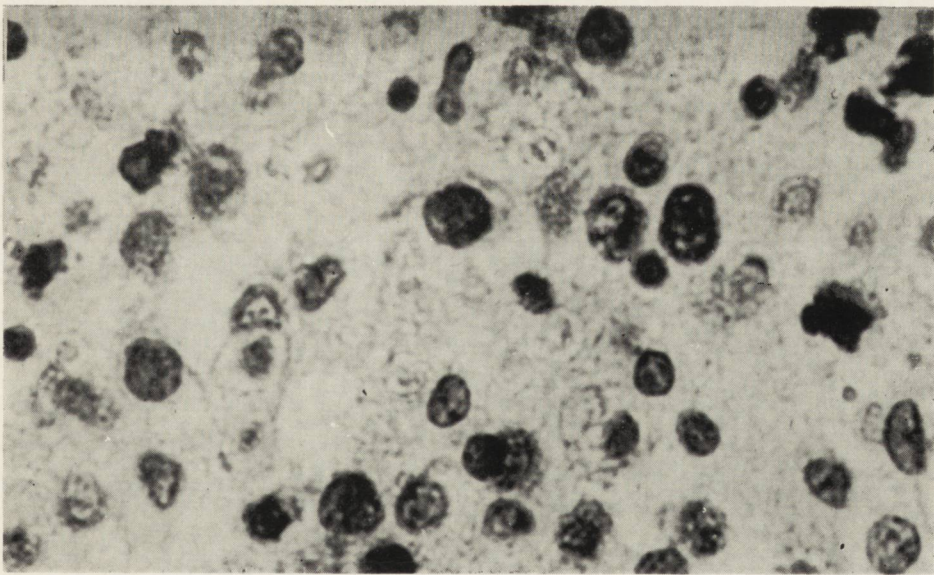
Mikroskopowo można było wyróżnić trzy typy zmian: 1) zbitą tkankę
guzową — w centralnych częściach ognisk umiejscowionych w pobliżu
rogu czołowego komory bocznej oraz w pniu mózgu (*tegmen-
tum mesen-
cephali et pontis*); 2) ławicowe, rozlane nacieki, szczególnie nasilone
w śródmózgowiu i moście, występujące bardziej obwodowo i 3) nacieki
okołonaczyniowe zlokalizowane daleko poza obszarem zmian ognisko-
wych.

Centralne części guza, częściowo zniszczone krwotokami, składały się
z różnych elementów komórkowych. Przeważały makrofagi i histiocyty,



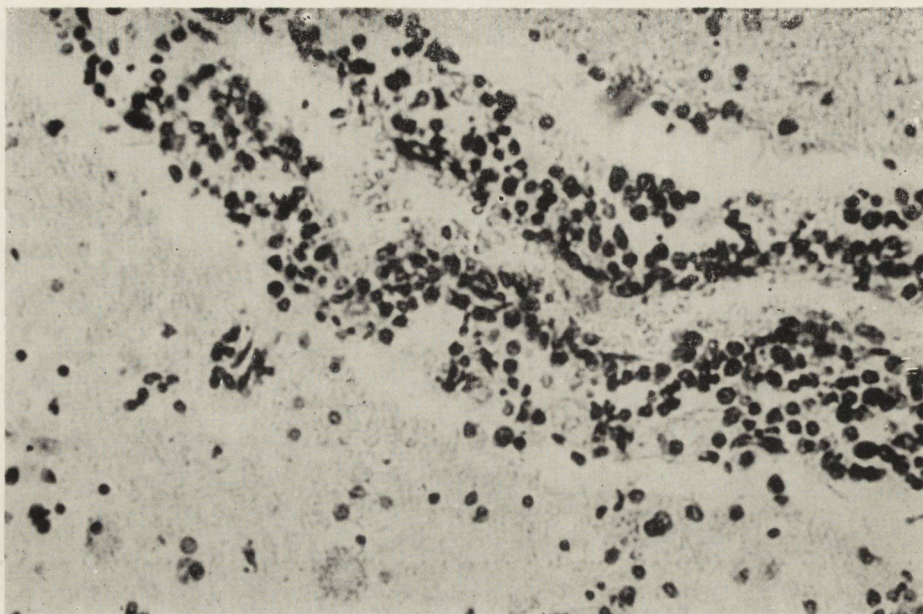
Ryc. 1. Centralne części guza nakrywki mostu. Widoczne makrofagi i histiocyty oraz komórki limfocytopodobne o obrazie jąder zbliżonym do mikrogleju. H--E. Pow. 375 \times .

Fig. 1. Central parts of tumours in pontine tegmentum. Visible macrophages, histiocytes and lymphocyte-like cells with nuclei resembling those of microglia. H-E \times 375.



Ryc. 2. Ten sam skład komórkowy widoczny w większym powiększeniu. H-E. Pow 600 \times .

Fig. 2. The same cellular composition as in Fig. 1. H-E. \times 600.



Ryc. 3. Wielorzędowy okołonacyniowy naciek z komórek jednojądrzastych w obwodowej części ogniska w pniu mózgu. H-E. Pow. 375 \times .

Fig. 3. Mononuclear perivascular cuff in the peripheral part of brain stem focus. H-E. \times 375.

w mniejszej ilości występowały komórki limfocytopodobne oraz drobne komórki zbliżone wyglądem do mikrogleju o różnym obrazie jąder (ryc. 1 i 2).

W naciekach ławicowych obserwowano komórki o ciemnym, mikroglejopodobnym jądrze bez widocznej protoplazmy. Komórki te były przemieszane z pobudzonymi astocytami i neurocytami, często tworzyły małe skupienia. W jądrach astrogleju były widoczne figury przypominające mitozy, a odpowiadające *karyorhexis*. W małych histiocytopodobnych komórkach spostrzegano pojedyncze mitozy.

Nacieki występujące poza obszarem zmian ogniskowych ograniczały się zazwyczaj do przestrzeni okołonaczyniowej (ryc. 3). Rzadziej przekraczały tę przestrzeń penetrując swobodnie do tkanki nerwowej. Składały się one z komórek limfo- i plazmatocytopodobnych oraz makrofagów.

Ściany naczyń nie wykazywały rozplemu śródbłonnków ani żadnych innych zmian strukturalnych.

OMÓWIENIE

Pojęcie *microgliomatosis* wprowadziła Dorothy Russel w roku 1948 podając analizę neuropatologiczną pierwszych siedmiu przypadków. Morfologicznym wykładnikiem tego schorzenia są gęste nacieki komórek mikrogleju skupionych przeważnie okołonaczyniowo. Obraz zmian drobnowidowych jest niejednorodny — komórki mikrogleju są nieregularne, okrągłe, wielobiegunowe, płatkowate lub wydłużone, o mało widocznej cytoplazmie. Jądra są okrągławe, ciemne, mogą zawierać figury mitotyczne. Pojedynczo występują wielojądrzaste komórki olbrzymie. Włókien siateczki na ogół nie jest wiele.

Z piśmiennictwa wynika, że część przypadków zaliczana jest do procesu nowotworowego ze względu na atypię komórkową, obecność mitoz i form przerostowych komórek śródbłonka (Benedek i wsp. 1941, Ostertag 1965, Russel i wsp. 1948, 1963, Troland i wsp. 1950). Powszechnie podkreślano duże trudności w odróżnieniu patologicznego rozplemu mikrogleju od bujającej tkanki siateczkowej pochodzenia zewnątrz-mózgowego, ponieważ zwyrodniałe nowotworowo komórki wykazują ludzące podobieństwo zarówno do mezogleju Hortegi jak i komórek siateczki. Pierwotna mikrogliomatoza mózgu jest schorzeniem wyjątkowo rzadkim, w przeciwieństwie do wtórnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez przerzuty nowotworowe tkanki siateczkowej.

Część przypadków zaliczana do *microgliomatosis* wykazuje przewagę cech zapalnych i jest określana jako *encephalitis granulomatosa*. Wed-

ług podziału Osetowskiej (1966) *encephalitis granulomatosa* występuje w trzech postaciach: 1) postać Cervós — Navarro czyli pierwotna postać *encephalitis reticulo — histiocytaria*; proces dwu- lub więcej ogniskowy. 2) uogólniony proces układu siateczkowo-śródbłonkowego obejmujący cały organizm i 3) przerzuty do mózgu w przebiegu procesu o charakterze granulomatycznym, jak choroba reumatyczna czy kolagenozy.

Cervós-Navarro i wsp. (1960) wyróżnili dwie typowe komponenty morfologiczne zapalenia granulomatycznego: nacieki w różnych stadiach rozwoju oraz obecność dużych komórek przypominających limfocyty. Późniejsze prace Hartoga i wsp. (1960) oraz Osetowskiej (1966) wykazały, że obecność dużych komórek nie jest konieczna do rozpoznania zapalenia granulomatycznego. Warto podkreślić, że zarówno przypadki o cechach nowotworowych jak i z przewagą zmian zapalnych mają bardzo podobną lokalizację. Zmiany patologiczne są szczególnie często umiejscowione w podwzgórzu (Den Hartog i wsp. 1960, Osetowska 1966) i w części nerwowej przysadki (Duchen i wsp. 1969, Russel i wsp. 1963). Za wyjątkowy należy uznać przypadek Boellaarda (1971), w którym występowały rozsiane ogniska w mózgu i mózdzku przy współistniejących zmianach w oponach. Najczęściej zajęta jest okolica okołokomorowa przy czym proces w tych przypadkach wykazuje tendencję do rozprzestrzeniania się w głąb mózgu. Gereb (1953) w oparciu o prace Rio Hortegi (1921) podkreśla, że zmiany szerzą się tymi samymi szlakami, jakimi wędruje mikroglej embrionalny.

W opisanym przypadku ujawnienie się zespołu neurologicznego poprzedziła wieloletnia choroba wrzodowa. Przebieg schorzenia był podostry i towarzyszyły mu ciężkie objawy mózgowe: senność, zespół Korsakowa, symetryczny niedowład mięśni okoruchowych, obniżenie odruchów głębokich bez objawów polineuropatii.

Oslabienie odruchów głębokich towarzyszące innym objawom mózgowym (ośrodkowym) może być następstwem uszkodzenia dróg siateczkowo-rdzeniowych pnia mózgu, zaopatrujących motoneurony gamma. Podobnie tłumaczy się zniesienie odruchów głębokich we wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym, w początkowym okresie udaru mózgu, w napadach narkoleptycznych i w zespole Adiego.

Dane z wywiadu, objawy kliniczne oraz przebieg choroby sugerowały przyżyciowo rozpoznanie encefalopatii Wernickego. Domniemaną przyczyną choroby był niedobór pokarmowy związany z przewlekłą chorobą wrzodową. Badanie neuropatologiczne wykazało guzowy charakter części środkowych ognisk okolicy przykomorowej, nakrywki śródmózgowia i mostu. Polimorficzny nacieki złożony był z komórek mikroglejo-

i limfocytopodobnych, makrofagów i histiocytów. Wśród niektórych komórek histiocytopodobnych były widoczne pojedyncze mitozy. Równocześnie w obwodowych partiach zmian występowały wielorzędowe nacieki okołonaczyniowe, złożone z komórek jednojądrzastych, zbliżonych do limfo- i plazmatocytów. Nacieki te przekraczały niekiedy przestrzeń okołonaczyniową i upodabniały się do mikrogleju. Można je rozpatrywać jako wyraz odczynu zapalnego na bliżej nieokreślony czynnik patogenetyczny.

Wydaje się więc, że przedstawiony przypadek łączy w sobie cechy bujania nowotworowego i w mniejszym stopniu wytwórczego ziarninującego zapalenia typu Cervós-Navarro.

A. Грушка, А. Бжецки, К. Хуляницка

ГРАНУЛОМАТИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ ТИПА СЕРВОС-НАВАРРО
А МИКРОГЛИОМАТОЗ

Резюме

Дается клиническое и анатомопатологическое описание случая микроглиоматоза. Микроскопическая картина совмещала в себе свойствами опухолевой пролиферации и грануляционного воспаления типа Сервос-Наварро.

A. Gruszka, A. Brzecki, K. Hulanicka

GRANULOMATOUS ENCEPHALITIS OF CERVÓS-NAVARRO TYPE
AND MICROGLIOMATOSIS

Summary

A clinical and anatomopathological description of a case of microgliomatosis is presented. The microscopic picture showed features of both neoplastic proliferation and granulomatous encephalitis of Cervós-Navarro type.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams H., Jeckson M.: Intracerebral tumors of reticular tissue. The problem of microglionatosis and reticuloendothelial sarcomas of the brain. *J. Path. Bac.* 1966, 91/2, 369 — 381.
2. Benedek L., Juba A.: Über das Mikroglion. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1941, 152, 159.
3. Boellaard J.W.: Über einem Fall von Granulomencephalqitis mit ungewöhnlicher Lokalisation. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Reticulose des ZNS. *Arch. Psych. Nervenkr.* 1971 214/1, 17 — 32.

4. Cervós-Navarro J. G., Hübner G., Puchstein, Stammler A.: Die Pathomorphologie der reticulo-histiocytären granulomatösen Encephalitis. *Frankf. Z. Path.* 1960, 70, 458 — 477.
5. Duchen L. W., Treip C. S.: Microgliomatosis presenting with dementia and hypopituitarism. *J. Path.* 1969, 96/2, 143 — 146.
6. Dunning H. S., Furth J.: Studies on the relation between microglia, histiocytes and monocytes. *Am. J. Path.* 1935, 11, 895 — 913.
7. Fischer D., Mantell B. S., Urlich H.: The clinical diagnosis and treatment of microgliomatosis: report of case. *J. Ueurol. Neurosurg. Psych.* 1969, 32/5, 474—478.
8. Gereb T.: Primäre Reticuloendotheliomatose des Gehirns. *Arch. f. Psych.* 1953, 191, 134 — 146.
9. Hartog Den G. C., Guazzi G. C., Nunes-Vicente A.: Reticuloendotheliose Cerebrale Primitive (dite encephalite granulomatose) et granulome infundibulo-tuberien. *Rev. Neurol.* 1960, 102/1, 20—43.
10. Ostertrag B.: Primary central reticulosis and microglia. *Arch. Psych. Nervenkr.* 1965, 206/5, 662 — 676.
11. Osetowska E: Modalités et significations de réactions encephalitiques du type granulomateux. *J. Neurol. Sci* 1966, 3, 382 — 398.
12. Rio Hortega: Histogenesis y evolucion normal exody y distribution regional de la microglia. *Arch. Neurobiol.* 1921, 2, 212 — 255.
13. Russel D., Marshall A. H., Smith F. B.: Microgliomatosis; A form of reticulosis affecting the brain. *Brain*, 1948, 71, 1 — 14.
14. Russel D., Rubinstein L. J.: Pathology of tumors of the nervous system. E. Arnold, London 1963.
15. Troland C. E., Sahyoun P. F., Manderville F. B.: Mesenchymal tumors of the brain, so-called reticulum cell sarcoma. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1950, 9, 322 — 334.
16. Wilke G.: Über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1950, 164, 332 — 380.

Adres autorów: Klinika Chorób Nerwowych Instytutu Chorób Układu Nerwowego i Narządów Zmysłów AM, 50—420 Wrocław, ul. Traugutta 118.

JACEK MACKIEWICZ, WIELISŁAW PAPIERZ, MARIA WOŁCZYK-
-ORZECHOWSKA

STWARDNIENIE ROZLANE SCHILDERA Z ZAJĘCIEM RDZENIA KRĘGOWEGO I DRÓG WZROKOWYCH

Klinika Neurologiczna AM, Łódź
Kierownik: doc. dr A. Prusiński

Pracownia Neuropatologii Katedry Anatomii Patologicznej AM, Łódź
Kierownik Katedry: prof. dr A. Pruszczyński

Kierownik Pracowni: doc. dr A. Głuszczyk

Stwardnienie rozlane Schildera, stwardnienie rozsiane, stwardnienie koncentryczne Baló i *neuromyelitis optica* należą do tej samej grupy pierwotnych egzogennych chorób demielinizacyjnych o nie wyjaśnionej etiologii (Poser, van Bogaert 1956, Poser 1968). O bliskim pokrewieństwie patogenetycznym wymienionych zespołów chorobowych świadczy podobny charakter zmian strukturalnych (van Bogaert 1954, Peters 1958, Majdecki 1964, Zelman 1964, Suzuki i Grower 1970) oraz występowanie postaci przejściowych z obrazem typowym dla stwardnienia rozlanego i obecnością dodatkowych rozsianych ognisk demielinizacji (Roizin i wsp. 1946, Poser 1957, Osetowska i wsp. 1961, Markiewicz, Bieniasz 1970). Poser (1957) wśród 105 przypadków choroby Schildera znalazł tylko 33 przypadki „czystej” postaci tego schorzenia, w pozostałych 72 były obecne również dodatkowe rozsiane plaki demielinizacyjne.

W bogatym piśmiennictwie dotyczącym pierwotnych chorób demielinizacyjnych rzadko spotyka się przypadki, w których ogniskowym zmianom w rdzeniu i nerwach wzrokowych towarzyszy rozległe uszkodzenie osłonek mielinowych w istocie białej półkuli. Do tego rodzaju wyjątków należy obserwacja Paarmana (1952), który u pacjenta z klinicznie rozpoznanym zespołem Devica stwierdził rozległą demielinizację płata potylicznego.

Skłoniło to nas do przedstawienia przypadku, w którym zespół uszkodzenia rdzenia i pozagałkowe zapalenie nerwów wzrokowych stanowiły pierwsze objawy kliniczne rozległego procesu demielinizacyjnego obejmującego istotę białą obu półkul mózgowych.

OPIS PRZYPADKU

U 22-letniej kobiety wystąpiła nagle gorączka oraz wiotkie porażenie kończyn dolnych i zaburzenia zwieraczy. Po kilku dniach dołączył się niedowład kończyny górnej lewej. Badaniem neurologicznym stwierdzono ponadto zniesienie czucia głębokiego i powierzchniowego od wysokości Th₄. Po kilku dniach ciepłota chorej wróciła do normy, objawy neurologiczne utrzymywały się jednak nadal, a porażenia wiotkie przeszły po kilku tygodniach w porażenia spastyczne. Po dwóch miesiącach wystąpiły objawy pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego prawego, potem również w lewym oku. Po upływie półtora roku stan chorej uległ pogorszeniu. Nasilił się niedowład lewej kończyny górnej oraz pojawiły się ruchy mimowolne o charakterze mioklonii, wkrótce potem wystąpił niedowład spastyczny prawej kończyny górnej. Okresowo obserwowano zaburzenia mowy i trudności w polykaniu. Ponadto ujawnił się narastający zespół psychoorganiczny.

W końcowym okresie choroby badaniem neurologicznym stwierdzono znaczne upośledzenie ostrości wzroku, zaburzenia opuszkowe oraz spastyczne porażenie kończyn górnych i dolnych, zniesienie odruchów brzusznych i zniesienie czucia powierzchniowego od wysokości Th₂. W płynie mózgowo-rdzeniowym pod koniec życia chorej stwierdzono wzrost poziomu białka do 0,66 ‰. Badania elektroencefalograficzne wykazały cechy narastającego, rozlanego uszkodzenia mózgu. Pozostałe badania laboratoryjne nie wykazywały istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Pacjentka zmarła pod koniec trzeciego roku choroby wśród objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej. Na sekcji ogólnej stwierdzono cechy zaniku i zwyrodnienia w narządach wewnętrznych oraz oznaki niewydolności krążenia.

Badanie neuropatologiczne. Mózg o ciężarze 1450 g wykazywał makroskopowo niewielkie zmiany zanikowe. Na przekrojach poprzecznych przez półkule stwierdzono rozlane odbarwienie istoty białej sięgające miejscami U-włókien i obejmujące po stronie prawej płat czołowy, ciemieniowy i potyliczny a po stronie lewej płat ciemieniowy i przylegające części płatów czołowego i skroniowego. Spoidło wielkie było także zdmielinizowane. Odbarwiona istota biała wykazywała zwiększoną spoistość, a w obu płatach potylicznych obecne były obszary z gąbczastym rozrzedzeniem tkanki i licznymi drobnymi jamkami. Układ komorowy był miernie poszerzony. W zwojach podstawy, pniu mózdzku nie zauważono zmian. W rdzeniu kręgowym, który wydawał się ścięczały na całej długości stwierdzono w odcinku piersiowym zapadnięcie tkanki i całkowite zatarcie struktury anatomicznej

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki przez półkule oraz wycinki z pnia mózgowego, mózdzku oraz z różnych poziomów rdzenia kręgowego. Preparaty barwiono hematoksyliną — eozyną, fioletem krezyłu, według metody Heidenhaina, Kanzler — Arendta, Bielschowskiego oraz sudanem III i czerwienią oleistą.

W barwieniu metodą Heidenhaina stwierdzono w polach opisanych makroskopowo zmian prawie całkowity brak osłonek mielinowych. Proces o charakterze rozlanej, przeważnie ostro odgraniczonej demielinizacji nie przekraczał na ogół granicy U — włókien (ryc. 1). W osiach niektórych zawojów mielina była częściowo zachowana, w innych proces dochodził aż do samej kory obejmując również włókna łukowate (ryc. 2).

Włókna torebki wewnętrznej barwiły się prawidłowo, natomiast pozabawione osłonek były włókna torebki zewnętrznej i ostatniej. Demielinizacji towarzyszyło uszkodzenie aksonów, od nieznacznych przerzedzeń do rozległych ubytków, największe w polach gąbczasto-jamistego zwyrodnienia tkanki. Sudanofilne produkty rozpadu mieliny, zgromadzone były w komórkach żernych, które tworzyły mniej lub bardziej obfite nacieki okołonaczyniowe. Największą ilość makrofagów sudanofilnych stwierdzono w płatach potylicznych, w obrębie których występowały one zarówno w postaci nacieków okołonaczyniowych jak i śródtkankowo. W polach demielinizacji stwierdzono rozplem włókien glejowych z obecnością licznych astrocytów włóknistych, najbardziej nasilony w środkowej części prawego płata potylicznego. Glejoza włóknista o charakterze izomorficznym była jednak nieproporcjonalnie mała w stosunku do uszkodzenia osłonek.

W barwieniach komórkowych w polach rozpadu mieliny stwierdzono okołonaczyniowe nacieki zapalne, głównie limfocytarne z domieszką pojedynczych komórek plazmatycznych. Nacieki te były raczej skąpe, największe spotykano w obwodowych partiach plaki demielinizacyjnej i w płatach potylicznych, gdzie przekraczały niekiedy przestrzeń okołonaczyniową penetrując do tkanki (ryc. 3). W obrębie całego zdemielinizowanego obszaru widoczny był obfity rozplem gleju komórkowego z obecnością licznych pobudzonych elementów mikroglejowych, dużą liczbą oligodendrocytów oraz dominującymi w obrazie przerosłymi formami astrogleju o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie (ryc. 4), dwu- a niekiedy kilkujądrazstych. Struktura podłoża była rozluźniona, miejscami obserwowano współistniejące uszkodzenie tkanki o różnym nasileniu aż do jej drobnojamistego rozpadu. W strukturach podkorowych i w pniu mózgowym mielina przedstawiała się prawidłowo. W istocie białej płatów skroniowych stwierdzono lekkie zblednięcie mieliny w obrębie niektórych zawojów bez jakiegokolwiek odczynu towarzyszącego.

Rdzeń kręgowy. Pojedyncze ognisko demielinizacji zlokalizowane było w odcinku piersiowym. Proces obejmował cały przekrój poprzeczny (ryc. 5) szerząc się w kierunku dogłowym i doogonowym. Pole rozpadu osłonek pokrywała obfita ilość makrofagów sudanofilnych, które tworzyły również obfite nacieki okołonaczyniowe. Uszkodzeniu osłonek mielinowych towarzyszył rozpad aksonów oraz komórek nerwowych, których większość uległa zniszczeniu. Nieliczne zachowane neurony wykazywały cechy zwyrodnienia (ryc. 6). W najbardziej uszkodzonych częściach ogniska struktura anatomiczna rdzenia uległa całkowitemu zatarciu; nie obserwowano pełnej martwicy tkanki, brak było również nacieków zapalnych oraz odczynu ze strony gleju podporowego. W pozostałych odcinkach rdzenia kręgowego, poza zaznaczonymi zmianami o typie wtórnego zwyrodnienia, nie stwierdzono istotnych odchyień od stanu prawidłowego.

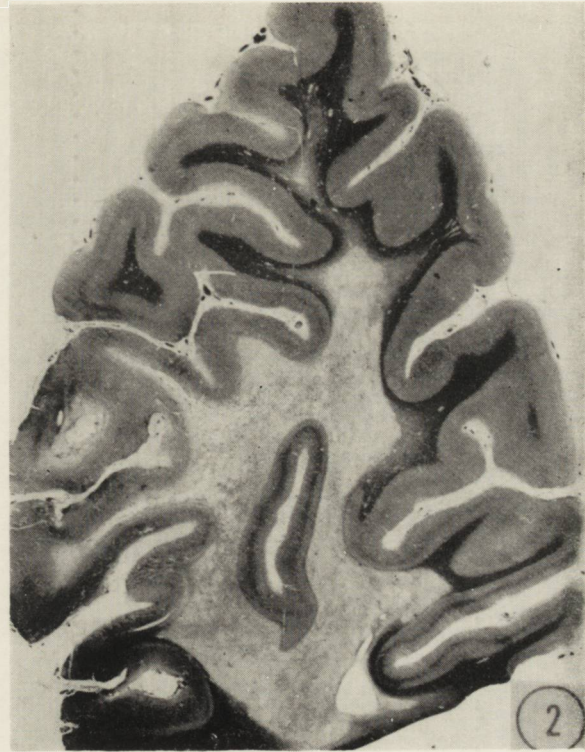
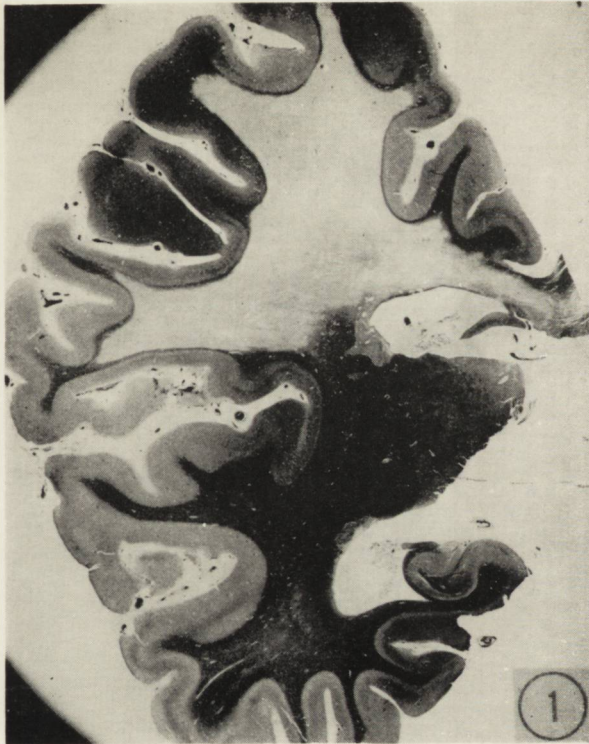
W skrzyżowaniu nerwów wzrokowych widoczne były nieostro odgraniczone i nieregularne pola demielinizacji, w obrębie których część osłonek została zachowana (ryc. 7). Przedstawiały one różne fazy procesu demielinizacyjnego poprzez okres rozbiórki makrofagowej do stadium całkowicie zakończonego rozpadu.

W korze mózgowej stwierdzono ubytki i niespecyficzne uszkodzenia komórkowe. Opony wykazywały zwiększoną ilość elementów włóknistych, a naczynia istoty białej w obszarach demielinizacji rozplem elementów komórkowych i włóknistych przydanki oraz rozwarstwienie elementów ścian naczyń i niewielkie zmiany szkliste.

OMÓWIENIE

Zróznicowanie obrazu klinicznego choroby Schildera, leżące u podstaw podziału na 5 postaci o odmiennym zespole objawów (Lhermitte 1950), znajduje swój odpowiednik w obrazie morfologicznym ośrodkowego układu nerwowego. Zasadniczym elementem obrazu neuropatologicznego jest jedna- rzadziej dwuogniskowa- rozległa, sudanofilna demielinizacja istoty białej półkul mózgu z towarzyszącym odczynem zarówno elementów neuroektodermalnych jak i mezodermalnych. Znane z piśmiennictwa przypadki różnią się topografią procesu, współistnieniem dodatkowych ognisk uszkodzenia mieliny oraz nasileniem poszczególnych odczynów tkankowych towarzyszących rozpadowi osłonek.

W przedstawionym przypadku zespół rdzeniowy i pozagałkowe zapalenie nerwów wzrokowych zapoczątkowały postępujące schorzenie neurologiczne, które w przeciągu niespełna 3 lat doprowadziło do śmierci pacjentki. Początkowy zespół objawów klinicznych, sugerujący rozpo-

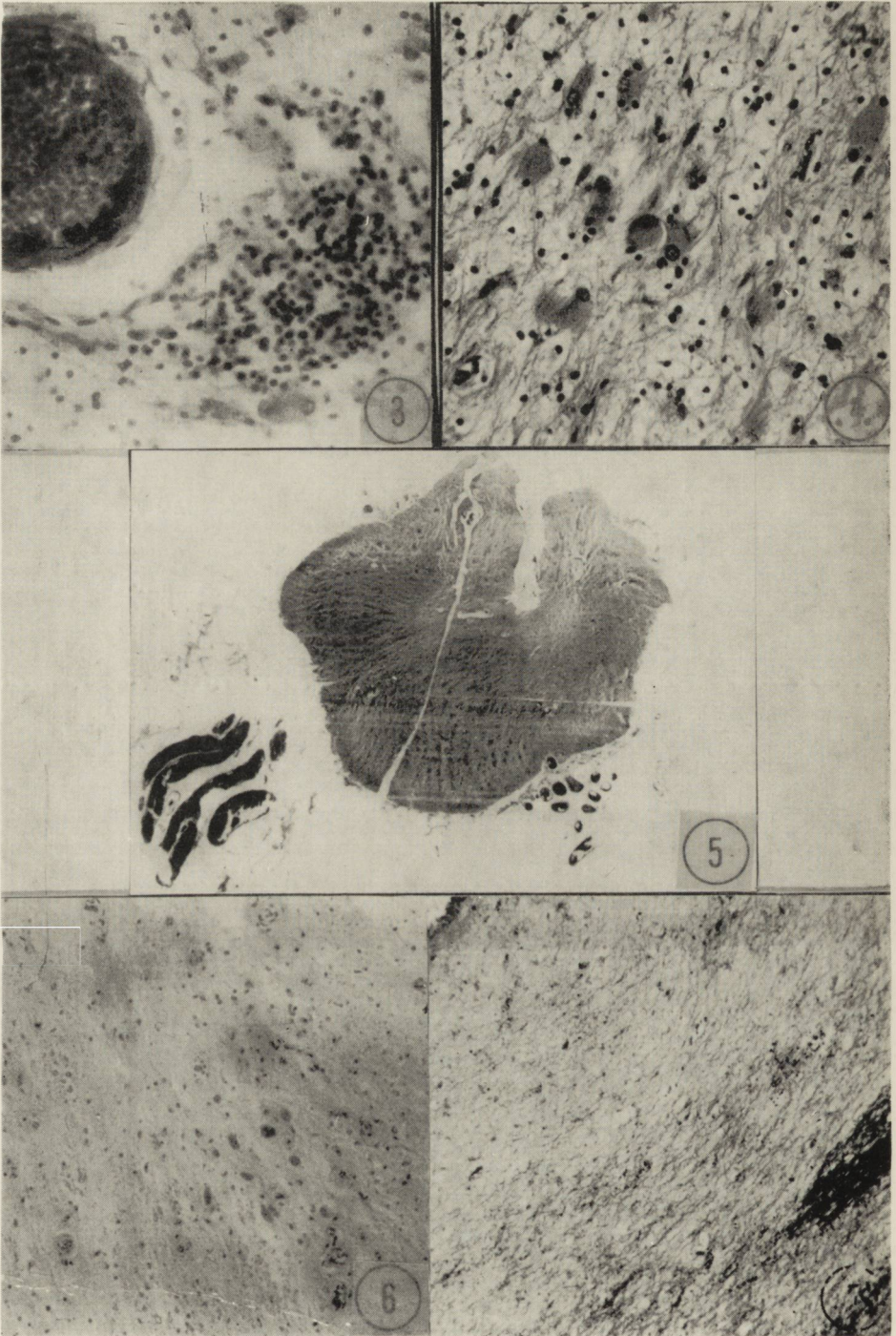


Ryc. 1. Ostro ograniczona demielinizacja w płacie ciemieniowym lewej półkuli mózgu. Włókna podkorowe na ogół zachowane. W płacie skroniowym widoczne niewielkie zblednięcie mieliny. Barw. met. Heidenhaina.

Fig. 1. Sharply demarkated demyelination with preservation of subcortical fibres in the left parietal lobe. Heidenhain stain.

Ryc. 2. Prawy płat potyliczny. Rozlana demielinizacja istoty białej częściowo obejmująca włókna łukowate. Barw. met. Heidenhaina.

Fig. 2. Right occipital lobe. Diffuse demyelination of the white matter. Subcortical fibres partially destroyed. Heidenhain stain.



znane *neuromyelitis optica* znalazł odpowiednik morfologiczny w opisanych powyżej uszkodzeniach rdzenia kręgowego i dróg wzrokowych. Równocześnie charakter i umiejscowienie zmian w istocie białej półkul mózgowych było typowe dla stwardnienia rozlanego Schildera. Skojarzenie obu zespołów zmian morfologicznych sugeruje zakwalifikowanie przypadku do grupy postaci przejściowych pomiędzy chorobą Schildera a zespołem Devica, mimo że zarówno zajęcie rdzenia jak i dróg wzrokowych należą również do najczęściej spotykanych elementów zespołu patologicznego w stwardnieniu rozsianym. Od klasycznych przypadków *neuromyelitis optica* przypadek nasz różni się brakiem masywnej martwicy rdzenia, a w obrazie klinicznym brakiem pełnej ślepoty. Podobnie rozległość uszkodzeń w półkulach mózgu odbiega od zmian opisywanych w przypadkach *neuromyelitis optica*.

Obraz morfologiczny nie pozwala w naszym przypadku na ustalenie sekwencji rozwoju procesu demielinizacyjnego. Zarówno w półkulach mózgu jak i izolowanym odcinku rdzenia kręgowego zespół reakcji tkankowych był mało zróżnicowany i odpowiadał czynnej fazie procesu chorobowego. Objawy kliniczne sugerowały wcześniejsze uszkodzenie rdzenia, trudno jednak przesądzić czy w tym samym czasie nie istniały również zmiany w półkulach a objawy ich uszkodzenia maskował dominujący zespół rdzeniowy. Przemawia za tym obecny już w najwcześniejszym okresie choroby połowiczy zespół lewostronny.

Charakter odczynów tkankowych towarzyszących demielinizacji w rdzeniu w zespole Devica, przede wszystkim nasilenie uszkodzeń aż do

Ryc. 3. Naciek zapalny składający się głównie z limfocytów w polu demielinizacji z towarzyszącym uszkodzeniem podłoża. H—E. Pow. 16 × 6,3.

Fig. 3. Inflammatory infiltrate composed mainly of lymphoid cells in an area of demyelination accompanied by tissue destruction, H—E. 16 × 6,3.

Ryc. 4. Astrocyty gemistocytarne w polu demielinizacji. H—E. Pow. 16 × 6,3.

Fig. 4. Gemistocytic astroglia cells in area of demyelination. H. E. 16 × 6,3.

Ryc. 5. Całkowita demielinizacja w odcinku piersiowym rdzenia kręgowego. Met. Heidenhaina. Pow. lupowe.

Fig. 5. Complete demyelination in the thoracic segment of spinal cord. Heidenhain stain. Magn. glass.

Ryc. 6. Odcinek piersiowy rdzenia kręgowego. Widoczne nieliczne zachowane neurony rogu przedniego. H—E. Pow. 6,3 × 6,3.

Fig. 6. Thoracic segment of spinal cord. A few preserved neurons of the anterior horn. H—E. 6,3 × 6,3.

Ryc. 7. Ognisko demielinizacji w skrzyżowaniu nerwów wzrokowych. Met. Heidenhaina. Pow. 2,5 × 2,5.

Fig. 7. Area of demyelination within optic chiasm. Heidenhain stain. 2,5 × 2,5.

pełnej martwicy sugeruje bliższe pokrewieństwo patomorfologiczne *neuromyelitis optica* do stwardnienia rozlanego Schildera niż do stwardnienia rozlanego. Na podobieństwo odczynów tkankowych w obu procesach chorobowych zwracał już wcześniej uwagę Paarman (1952) i Peters (1958) traktując jednoogniskowe zmiany w rdzeniu w zespole Devica jako odpowiednik rozlanej demielinizacji w mózgu w chorobie Schildera. Według Schaltenbranda (1943), część przypadków choroby Schildera jest szczególnie ciężką postacią *neuromyelitis optica*. W przedstawionym przez nas przypadku zwraca uwagę ten sam charakter odczynów tkankowych w ogniskach uszkodzenia o lokalizacji mózgowej i rdzeniowej wyrażający się wspólną obu ogniskom tendencją do zmian martwiczych, uszkodzeniem gleju podporowego i niewielkim odczynem zapalnym.

Na marginesie przedstawionego przypadku warto przypomnieć, że wyodrębnienie *neuromyelitis optica*, uzasadnione z klinicznego punktu widzenia, od dawna budziło zastrzeżenia szeregu neuropatologów. Weryfikacje morfologiczne przypadków z zespołem Devica wykazały, w większości z nich obecność dodatkowych ognisk demielinizacji w innych strukturach mózgu (Peters 1958). Dopóki tych kontrowersyjnych poglądów nie rozstrzygnie definitywnie wykrycie czynnika powodującego chorobę, względnie choroby demielinizacyjne, klasyfikacja postaci przejściowych będzie miała w całym szeregu przypadków tylko przybliżony charakter.

Я. Мацкевич, В. Папеж, М. Вольчык-Ожеховска

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ ШИЛДЕРА С ОХВАТОМ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ И СПИННОГО МОЗГА

Резюме

Описан случай, касающийся 22-летней женщины, у которой внезапно появились признаки поперечного воспаления спинного мозга. Через несколько месяцев присоединились признаки двустороннего ретроульбарного неврита. На второй год развития болезни появились усиливающиеся признаки психоорганического синдрома. Больная умерла под конец третьего года болезни с признаками истощения и сердечно-дыхательной недостаточности. При секции установлено исчезновения и дегенерация во внутренних органах. Обнаружена широкая демиелинизация в полушариях мозга. В грудном отделе спинного мозга замечено, что стал он более тонким и потерял свое строение. Под микроскопом изменения в полушариях мозга представляли картину, характерную для рассеянного склероза Шилдера. В грудном отделе спинного мозга была видна широкая демиелинизация и значительное повреждение нейронов. Демиелинизация установлена также в зрительных путях и в перекрестке зрительных нервов.

Этот случай является дополнительным материалом для изучения патологии демиелинизационных болезней.

J. Mackiewicz, W. Papierz, M. Wołczyk-Orzechowska

SCHILDERS DIFFUSE SCLEROSIS INVOLVING THE SPINAL CORD
AND OPTIC NERVES

Summary

The case is described of a woman aged 22 years who suddenly developed symptoms of transverse spinal myelitis. After two months there also appeared symptoms of bilateral retrobulbar optic neuritis. These symptoms were followed later by development of spastic tetraparesis, involuntary movements and psychorganic disturbances. The patient died towards the end of the third year of the disease because of circulatory and respiratory insufficiency. Autopsy revealed atrophy and degeneration of internal organs. In the brain hemispheres extensive demyelination was found as well as thinning and obliteration of the spinal cord structure in the thoracic segment. Microscopically the changes in the brain hemispheres showed a picture characteristic for Schilder's diffuse sclerosis. In the thoracic segment of the spinal cord diffuse demyelination and almost complete neuronal loss was stated. Foci of myelin damage were present also in the optic tract and optic chiasm. On the ground of the morphological pattern the presented case could be classified as transitional form of Schilder's diffuse sclerosis and optic neuromyelitis.

PISMIENNICTWO

1. Lhermitte F.: Les Leucoencephalites. Ed. Med Flammarion. Paris, 1950.
2. Majdecki T.: Morfologia różnicowa plaki demielinizacyjnej w stwardnieniu rozlanym, stwardnieniu rozlanym i w chorobie Devica Neuropat. Pol. 1964, 2, 31-34.
3. Markiewicz D., Bieniasz J.: Przypadek przejściowej postaci stwardnienia rozlanego z masywnym jamistym rozpadem istoty białej mózgu. Neuropat. Pol. 1970, 8, 305-312.
4. Osetowska E., Zelman I., Mossakowski J.: Postać przejściowa stwardnienia rozlanego i rozlanego mózgu. Patolog. Pol. 1961, 12, 381-390.
5. Paarman H. Fr.: Beitrag zur Neuromyelitis optica. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1952, 168, 384-400.
6. Peters G.: Die multiple Sklerose. Die sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarks. Neuromyelitis optica. Handbuch der speziell patholog. Anatomie und Histologie. Henke-Lubarsch Bd. XIII/2, Springer, Berlin, 1958.
7. Poser Ch.: Diffuse-disseminated sclerosis in the adult. J. Neuropathol. exp. Neurol. 1957, 16, 61-78.
8. Poser Ch., van Bogaert L.: Natural history and evolution of the concept of Schilder's diffuse sclerosis. Acta Psych. Neurol. Scand. 1956, 31, 285-331.
9. Poser Ch.: The myelinoclastic diseases. Pathology of the Nervous System. Ed. J. Mincler, McGraw-Hill Book Company, New York, 1968, V. 2.

10. Roizin L., Helfand M., Moore J.: Disseminated, diffuse and transitional demyelination of the central nervous system. *J. Nervous and Mental Dis.* 1946, 104, 1--50.
11. Schaltenbrand G.: *Die multiple Sklerose des Menschen.* G. Thieme. Leipzig. 1943.
12. Suzuki K., Grower W. D.: Ultrastructural and biochemical studies of Schilder's disease. I. Ultrastructure. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1970, 29, 392--404.
13. van Bogaert L.: Sur le maladies demyelinisantes. *Acta Neurol. Psych. Belg.* 1954, 54, 692--715.
14. Zelman I. B.: Organizacja łącznotkankowa ognisk demielinizacji w stwardnieniu rozlanym i w stwardnieniu rozlanym. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 5--30.

Adres autorów: Pracownia Neuropatologii Katedry Anatomii Patolog. AM, Łódź, ul. Narutowicza 96.

WIELISŁAW PAPIERZ

ROZLEGŁE ZWAPNIENIA ŚRÓDMÓZGOWE O TYPIE TZW. CHOROBY FAHRA

Pracownia Neuropatologii Katedry Anatomii Patologicznej AM, Łódź

Kierownik Katedry: prof. dr A. Pruszczyński

Kierownik Pracowni: doc. dr A. Głuszcz

Złogi wapnia lub pseudowapnia spotyka się stosunkowo często w jądrach kresomózgowia, w rogu amona i w mózdzku i nie przypisuje się ich obecności istotnego znaczenia (Neumann 1963, Schiffer 1971). Znacznie rzadsze są przypadki pierwotnych, symetrycznych zwapnień, określane mianem zespołu lub choroby Fahra (Erbsloch, Bochnik 1958, Schiffer 1971). W polskim piśmiennictwie chorobę Fahra opisali Osetowska i wsp. (1962) oraz Markiewicz (1967), a Kahl-Kunstetter (1968) omówiła obszernie zagadnienie zwapnień w mózgu.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 62-letni został przyjęty do oddziału neurologicznego w stanie ogólnym ciężkim z powodu drgawek całego ciała. Chory od 6 lat miewał napady drgawkowe, częstość ich występowania od kilku miesięcy stopniowo narastała. Badaniem neurologicznym stwierdzono spłycenie prawego fałdu nosowo-wargowego, nieznaczny połowiczny niedowład prawostronny oraz zwiększenie napięcia w kończynach górnych i dolnych. W czasie pobytu w oddziale stan chorego szybko pogarszał się, wystąpiła gorączka oraz objawy zapalenia płuc. Pojawiła się niewydolność krążenia, wśród której nastąpił zgon.

Sekcja ogólna wykazała odoskrzelowe zapalenie płuc, ropne zapalenie oskrzeli z rozstrzeniami, zmiany zwyrodnieniowe w narządach mięszo-wych i miernie nasiloną miażdżycę tętnic. Mózg ważył 1450 g. Opony miękkie wykazywały cechy przekrwienia. W tętnicach podstawy stwierdzono niewielkie zmiany miażdżycowe. Podczas przekrawania mózgu wyczuwało się opór i było słycać trzeszczenie. Na przekrojach czołowych w istocie białej półkul mózgowych widoczne były drobne, szaro-

-żółtawe ogniska o wyglądzie zwapnień. Szczególnie licznie występowały one na pograniczu ścian komór bocznych i spoidła wielkiego. Podobne ogniska stwierdzono w jądrach kresomózgowia i w istocie białej półkul mózdku.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki z półkul mózgowych, pnia mózgu i mózdku. Materiał przeprowadzano w sposób standardowy do parafiny. Preparaty barwiono hematoksyliną — eozyną, fioletem krezyłu oraz według metody Heidenhaina, Kanzler-Arendta i Kossa. Wykonano również odczyn PAS i barwienie dla ujawnienia hemosyderyny.

W preparatach barwionych hematoksyliną — eozyną stwierdzono bardzo liczne, zasadochłonne złogi występujące w ścianach tętnic, żył, naczyń włosowatych i leżące śródkankowo. Część tych złogów wykazywała dodatni odczyn w barwieniu wg metody Kossa dla ujawnienia soli wapnia (ryc. 1).

Zwapnienia naczyniowe i śródkankowe występowały w całym mózgowiu przy czym nasilenie tych zmian było różne w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego (tab. 1). Największą obfitość złogów stwierdzono w zwojach podstawy i wzgórzu, korze i ugrupowaniach jądrowych mózdku oraz w istocie białej półkul mózgowych, natomiast w korze mózgowej proces był znacznie mniej nasilony.

Złogi wapnia gromadziły się w większych tętnicach w obrębie błony środkowej naczynia i obejmowały zazwyczaj jego cały przekrój. Prze-

Tabela 1. Topografia i sto

Table 1. Topography and

	Jądra kresomózgowia Basal ganglia				Istota biała White substance				
	Jądro ogoniaste Caudate nucleus	Jądro soczewkowane Lenticular nucleus	Wzgórze Thalamus	Torebka wewnętrzna Internal capsule	Płat czołowy Frontal lobe	Płat ciemieniowy Parietal lobe	Płat skroniowy Temporal lobe	Okolica amonalna Ammonal region	Płat potyliczny Occipital lobe
Stopień nasilenia zwapnień Degree of intensity of calcifications	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++

strzenie Virchowa — Robina wokół tych tętnic były poszerzone, zawierały ścięty płyn białkowy, a często także dodatkowy pierścień zwapnienia na granicy z tkanką mózgową (ryc. 2). Niekiedy w sąsiedztwie zwapniałych naczyń widoczne były tętnice wykazujące jedynie pogrubienie i zeszkliwienie błony środkowej.

W drobniejszych tętniczkach zwapnienia obejmowały przeważnie wszystkie warstwy ściany naczyniowej. Wokół całkowicie uwapnionych włóścików widoczne były rozproszone w tkance, bardzo drobne kuliste złogi (ryc. 3).

Znacznie rzadziej występowały zwapnienia w ścianach naczyń żylnych. Wokół żył obserwowano natomiast niewielkie krwinkotoki oraz makrofagi zawierające produkty rozpadu barwika krwi. Niekiedy widoczne były również skąpe nacieki limfoidalne.

Złogi wapniowe w tkance mózgowej zlokalizowane poza układem naczyniowym miały kształt kulisty lub wydłużony i charakteryzowały się zazwyczaj wielowarstwową budową (ryc. 4).

W istocie białej półkul mózgowych przeważały zwapnienia w większych naczyniach, natomiast w obrębie jąder podkorowych, w korze mózgu i mózdzku oraz w rdzeniu przedłużonym znacznie częściej występowały zwapnienia włóścików i okołowłóścikowe. Zwapnienia w korze mózgowej wykazywały predylekcję do okolicy dna rowków międzyzwojowych.

pień nasilenia zwapnień
intensity of calcifications

Kora Cortex				Mózdzek Cerebellum			Pień mózgu Brain stem		
Płat czołowy Frontal lobe	Płat ciemieniowy Parietal lobe	Płat skroniowy Temporal lobe	Płat potyliczny Occipital lobe	Istota biała White substance	Kora Cortex	Jądra mózdzku Nuclei of cerebellum	Śródmózgowie Midbrain	Most Pons	Rdzeń przedłużony Medulla oblongata
+	+	+	++	++	+++	+++	+	+	++

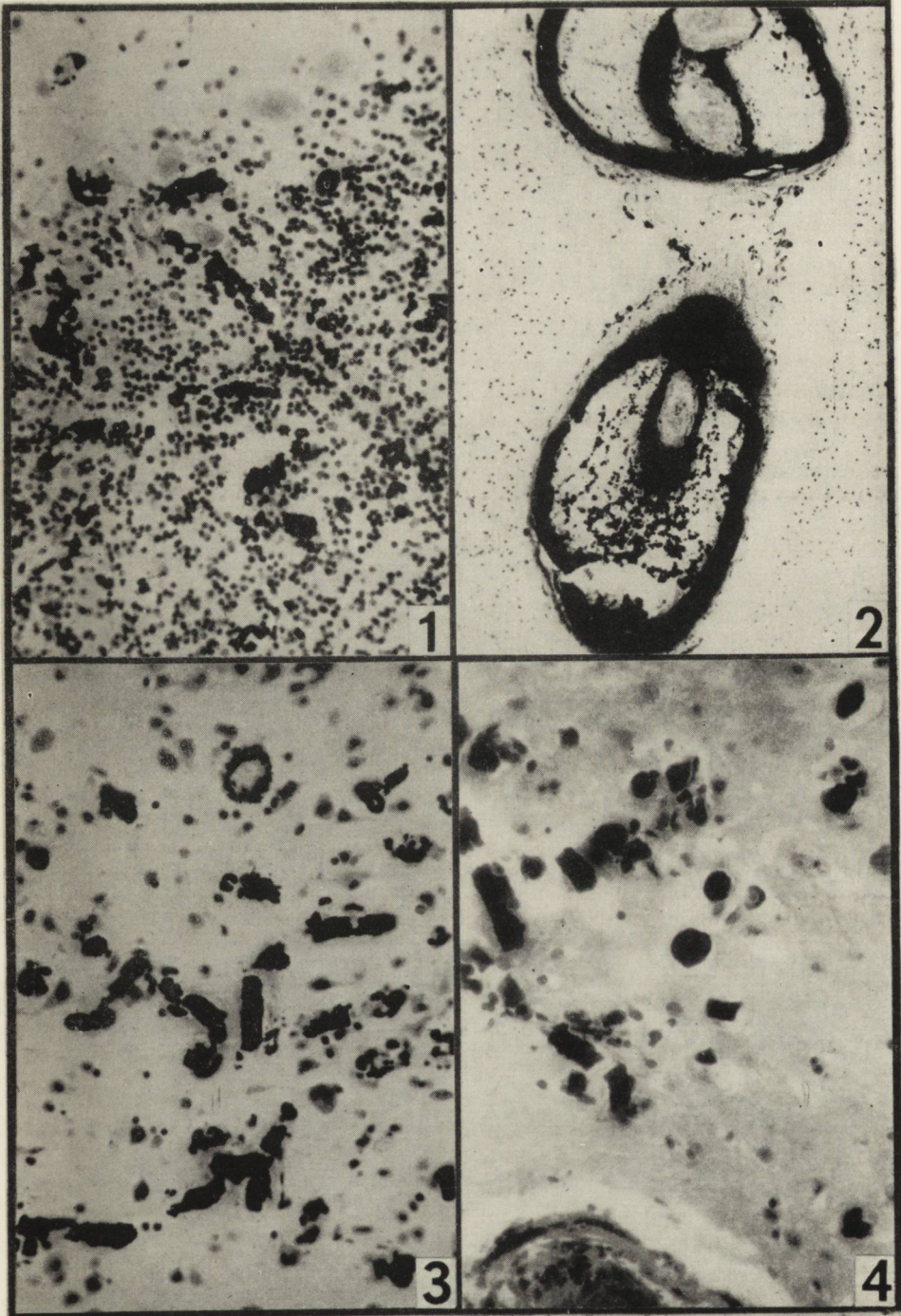
W strukturach mózgu wykazujących największe nagromadzenie złogów wapnia obserwowano drobne, okołonaczyniowe ogniska martwicy w okresie rozbiórki makrofagowej. Często spotykano również rozrzedzenie struktury tkanki z obrazem gąbczastego zwyrodnienia z towarzyszącym nieznacznym odczynem rozrostowym gleju. W korze mózgu występowały rozlane, miernie nasilone ubytki neuronów, szczególnie w III i V warstwie oraz nieswoiste uszkodzenia komórek nerwowych, obserwowane również w strukturach podkorowych i w obrębie pnia mózgowego. Zaniki i uszkodzenia neuronalne były niezależne od obfitości złogów wapnia i ich lokalizacji. W istocie białej półkul mózgowych stwierdzono niewielkie rozlane zblednięcie osłonek mielinowych.

OMÓWIENIE

Przyczyna powstawania rozległych samoistnych zwapnień śródmózgowych nie jest dotychczas wyjaśniona. Ich obecność łączy się stosunkowo często z nadczynnością lub niedoczynnością przytarczyc, mimo że tylko w części przypadków przypuszczenie to potwierdzają wyniki badań laboratoryjnych bądź też pośmiertne badania gruczołów przytarczycznych (Kahl-Kunstetter 1968). Z innych przyczyn powstawania zwapnień wymieniane jest niedotlenienie tkanki nerwowej (Slager, Wagner 1956) w związku z predylekcyjnym umiejscawianiem się złogów wapnia w strukturach szczególnie wrażliwych na niedotlenienie. Adachi i Wellman (1968) uważają, że u podstawy procesu chorobowego leżą zaburzenia metabolizmu gleju, zwłaszcza zaś gleju skąpowypustkowego. W wyniku tych zaburzeń gromadzą się w komórkach glejowych i ich otoczeniu kwaśne śluzowielocukrowce, z którymi wtórnie wiążą się sole wapnia. Według niektórych autorów zmieniona przepuszczalność bariery krew-mózg (Schiffer 1964, 1971) i zmieniony skład surowicy krwi (Liebald i Descalzo 1963) odgrywają istotną rolę w patogenezie powstawania zwapnień.

W przedstawionym przypadku dysponowano jedynie bardzo skąpymi danymi klinicznymi, dlatego też nie można przeprowadzić dokładnej korelacji kliniczno-morfologicznej. U naszego pacjenta choroba rozpoczęła się, podobnie jak w szeregu przypadków z zespołem Fahra, napadami drgawkowymi, których przyczyną były zmiany w korze i strukturach podkorowych.

Badanie neuropatologiczne wykazało obecność obfitych złogów wapnia w mózgu, przy czym proces chorobowy obejmował właściwie wszystkie struktury anatomiczne. Obserwowana w zespole Fahra predylekcja topograficzna niektórych obszarów mózgu znajduje w naszym przypad-



Ryc. 1. Złogi wapnia w warstwie ziarnistej kory mózdzku. Barw. wg Kossa. Pow. $6,3 \times 6,3$.

Fig. 1. Calcium deposits in cerebellar cortex. Kossa staining. Magn. 6.3×6.3 .

Ryc. 2. Rdzeń przedłużony. Tętnice o zwapniałych ścianach. Dodatkowy pierścień zwapnienia na pograniczu z tkanką mózgową. H-E. Pow. $2,5 \times 6,3$.

Fig. 2. Medulla oblongata. Calcification of blood vessels walls. Additional ring of calcium deposits on the boarder of nervous tissue. H-E. Magn. 2.5×6.3 .

Ryc. 3. Drobnodziarniste złogi wapniowe wokół zwapniałych włóściczek. Jądra kresomózgowia. H-E. Pow. $16 \times 6,3$.

Fig. 3. Fine-granular calcium deposits around calcificated capillaries. Basal ganglia. H-E. Magn. 16×6.3 .

Ryc. 4. Złogi wapnia rzekomego leżące śródkankowo w istocie białej płata ciemieniowego. Widoczne koncentryczne nawarstwienia. H-E. Pow. $16 \times 6,3$.

Fig. 4. Pseudocalcium free deposits in white matter of parietal lobe. Concentrical stratification of deposits. H-E. Magn. 16×6.3 .

ku odpowiednik w różnym nasileniu procesu w poszczególnych strukturach (tab. 1). W badanym materiale stwierdziliśmy zmiany, świadczące o uszkodzeniu naczyń krwionośnych i zaburzeniu ich przepuszczalności — krwinkotoki, drobne martwice i przesieki okołonaczyniowe. Nieproporcjonalnie małe uszkodzenie tkanki w stosunku do ilości i wielkości złogów sugeruje, że nie stopień zwiększenia przepuszczalności bariery krwionózgowej decyduje o nasileniu procesu chorobowego, a raczej charakter substancji dyfundujących z naczyń. Wyjaśnienia odnośnie udziału tkanki nerwowej w powstawaniu pierwotnych zwapnień śródmózgowych należy oczekiwać od neurochemików.

V. Папез

ОБШИРНЫЕ КАЛЬЦИФИКАЦИИ В МОЗГУ ТИПА ТАК НАЗ.
БОЛЕЗНИ ФАРА

Резюме

Случай касается 62-летнего мужчины, у которого клинически была установлена предметная эпилепсия с подозрением процесса давления в мозгу, незначительный паралич левосторонний и воспаление легких. Из анамнеза известно, что больной в течение пяти лет имел эпилептические припадки, частота которых в последнее время значительно возросла. После нескольких дней пребывания в клинике больной умер с симптомами недостаточности кровообращения. Во время вскрытия при разрезе мозга ощущалось сопротивление и был слышен хруст. На разрезе наблюдались твердые желтоватые очаги, густо рассеянные в белом веществе больших полушарий, в ядрах переднего мозга и в мозжечке. В этих очагах микроскопически обнаруживались кальцификации стенок артериальных и капиллярных сосудов, мелкозернистые отложения кальция вокруг капилляров, а также отложения рыхло лежащие в ткани. Местами в окружении отложений кальция были видны блеклости миелина с небольшой гиперпластической реакцией глии, а иногда небольшие очаги размягчения. Кальцификации наблюдались кроме того в нижних слоях коры мозга, особенно в теменном и затылочном районах.

Следует подчеркнуть в представленном случае степень выраженности и протяженность кальцификаций, находящихся во всех структурах мозга.

W. Papierz

DIFFUSE CALCIFICATIONS IN BRAIN OF THE TYPE OF SO-CALLED
FAHR'S DISEASE

Summary

The case concerns a 62-years old man with clinical diagnosis of epilepsy, slight left-sided hemiparesis and pneumonia. As known from anamnesis the patient was having seizures since 6 years, lately their frequency significantly increased. He died with symptoms of circulatory insufficiency short time after hospitalization.

The general autopsy confirmed pneumonia and disclosed degenerative changes in internal organs and arteriosclerotic changes of moderate degree. Examination of the brain revealed symmetric non-arteriosclerotic calcifications of the brain. Extensive calcium deposits were present both in blood vessels walls and within nervous tissue. These changes were accompanied by slight myelin pallor and insignificant glia proliferation as well as the presence of small perivascular foci of recent tissue necrosis. The calcium deposits were present in all structures being most abundant in basal ganglia, cerebral white matter and cerebellar grey structures. It is to be stress the intensity and generalization of calcifications process and rather scanty clinical picture.

PÍSMIENICTWO

1. Adachi M., Wellman K. F.: Histochemical studies on the pathogenesis of idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcifications. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1968, 27, 483 — 499.
2. Erbsloch F., Bochnik K.: Symetrische Pseudokalk und Kalkablagerungen im Gehirn. Sogenannte idiopatische nicht arteriosklerotische intracerebrale Gefasserkrankungen. *Handb. der spec. pathol. Anat. u. Histol.* Henke — Lubarsch, Bd 13/2B. Springer. Berlin 1958.
3. Kahl — Kunstetter J.: Zwapnienia śródmózgowe w chorobach naczyniowych mózgu. *Neuropat. Pol.* 1968, 6, 11 — 42.
4. Liebald G., Descalzo C.: Idiopatische (nicht arteriosklerotische) Verkalkungsvorgange im Zentralnervensystem. *Dtsch. Ztsch. Nervenheilk.* 1963, 184, 388 — 426.
5. Markiewicz D.: Samoistne zwapnienia śródmózgowe w przypadku rzekomego guza mózgu. *Neuropat. Pol.* 1967, 5, 371 — 378.
6. Neumann N. A.: Iron and calcium dysmetabolism in the brain with special predilection for globus pallidus and cerebellum. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1963, 21, 148 — 163.
7. Osetowska E., Iwanowski L., Czechowska Z.: Choroba Fahra — jednostka chorobowa czy zespół objawowy. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1962, 12, 345 — 350.
8. Schiffer D., Fabiani G., Gabella G.: Histochemical observations on some enzyme activities in the process of calcification of nervous tissue. *Acta Neuropath.* 1964, 3, 399—407.
9. Schiffer D.: Calcification in nervous tissue. *Pathology of the Nervous System.* V. 2. Ed. J. Minckler. McGraw-Hill Inc. New York 1971.
10. Slager U T., Wagner J. A.: The incidence, composition and pathological significance of intracerebral vascular deposits in the basal ganglia. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1956, 15, 417 — 431.

Adres autora: Pracownia Neuropatologii Katedry Anatomii Patologicznej AM, Łódź, ul. Narutowicza 96.

BOGDAN GOETZEN

ZNIEKSZTAŁCENIA TĘTNICZEK MÓZGOWIA LUDZI STARSZYCH BEZ UCHWYTYCH KLINICZNIE I SEKCYJNIE ZMIAN W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Pracownia Angiologii Ośrodkowego Układu Nerwowego
Ośrodka Naukowo-Badawczego AM, Łódź
Kierownik Ośrodka: prof. dr L. Woźniak
Kierownik Pracowni: doc. dr B. Goetzen

Z dostępnego piśmiennictwa dotyczącego patomorfologii naczyniowej mózgowia (Opalski 1951, Dąbska i wsp. 1963, Dowżenko 1964, Kulczycki 1964, Dymecki 1964, 1967, Zelman 1965, Markiewicz 1966, Tytułska 1967, Osetowska 1967, 1970) wynika, że analiza uszkodzeń naczyń mózgowych wymaga odniesienia wyników badania makroskopowego i mikroskopowego całego drzewa tętniczego do różnego terenu jego przebiegu w mózgowiu.

Nowe metody badania *in situ* małych naczyń w mózgowiu umożliwiły poznanie prawidłowej budowy i topografii tętniczek tworzących pośredni odcinek drzewa tętniczego mózgowia oraz wyodrębnienie i ocenę ich patologicznych zniekształceń przez porównanie ze zmianami chorobowymi w dużych tętnicach.

Przedmiotem niniejszych badań wykonanych za pomocą wstrzykiwania tworzyw sztucznych były tętniczki pnia mózgu niedostępne do badania *in situ* w warunkach rutynowych z powodu małych wymiarów (tętniczki o średnicy od 30 do 1000 μ).

Zbadano tętniczki odchodzące bezpośrednio od pnia tętnicy podstawnej i od tętnicy środkowej mózgu, przebiegające odcinkami wolno w zbiorniku międzykonarowym mostowym i okalającym pajęczynówki, a przez to szczególnie podatne na zniekształcenia i przemieszczenia.

Badania wykonano na 20 mózgach ludzi zmarłych w wieku od 60 do 70 lat z powodu przewlekłych chorób i nowotworów układu oddechowego, trawienia i moczowego. U pacjentów tych rozpoznano również starcze stwardnienie naczyń (*arteriosclerosis senilis*) jednak bez uchwytnych objawów neurologicznych. Badanie sekcyjne mózgow nie wykaza-

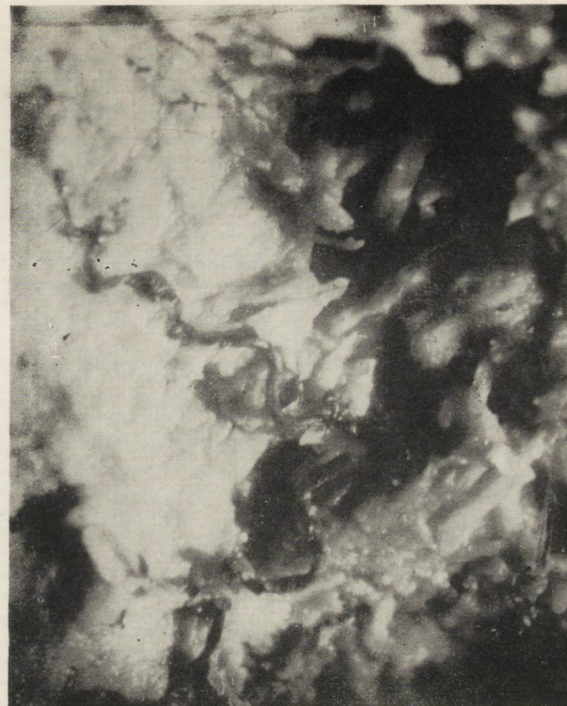
ło również w tych przypadkach makroskopowych zmian naczyniowych i naczyniopochodnych.

Zniekształcenia tętniczek prążkowiec, które w warunkach prawidłowych różnią się kształtem i przebiegiem, badano w tętniczkach przebiegających w podłożu włókien istoty białej torebki wewnętrznej oraz w tętniczkach biegnących w istocie szarej jądra soczewkowatego. W odnodze przedniej torebki wewnętrznej tętniczki zachowują zwykły kierunek przebiegu mimo różnych łuków esowatego przebiegu ich pnia. W jądrze soczewkowatym, którego budowa jest mniej zbita, występują znaczne zmiany topografii tętniczek. Liczne i głębokie pętle, meandry i spirale świadczą o wybitnym wydłużeniu i poszerzeniu tętniczek.

Tętniczki wzgórzowe wykazują inne zniekształcenia w odcinkach przebiegających zewnątrz i wewnątrz mózgowo. Przebieg prawidłowych tętniczek w dosyć dużej, wolnej przestrzeni dołu międzykonarowego charakteryzuje się zmiennością (Goetzen — obserwacje własne). W wyżej wymienionych stanach chorobowych tętniczki podwzgórzowo-wzgórzowe ulegają tak znacznemu wydłużeniu i rozszerzeniu, że przypominają gęste sploty żyłne i sprawiają wrażenie przerostu i powiększenia sieci naczyniowej. Składnikami splotu są workowato poszerzone szypuły tętnicze z przewężeniami widocznymi w miejscu podziału pnia na rozgałęzienia o nieznacznie zmniejszonej średnicy. W odcinku wewnątrzmożgowym w jądrze przyśrodkowym wzgórza występują różne postaci zniekształcenia tętniczek. Zmienna w prawidłowych warunkach topografia tętniczek jest znacznie powikłana meandrami pnia, który miejscami podwaja przebieg tętniczki (ryc. 1). W dalszym rozwoju tych zmian powstają w odgałęzieniach tętniczek pętle i kłębki.

Obok rozległych zniekształceń występują w tętniczkach wzgórza ograniczone zmiany w postaci kilku syfonów, położonych w różnych, niekiedy prostopadłych do siebie płaszczyznach. W zagięciach syfonów tworzą się małe tętniaki, których kształty zależą od kąta zagięcia pnia tętniczki. Kuliste lub gruszkowate tętniaki, dobrze odgraniczone, powstają w kolankach syfonu, zagiętych pod kątem zbliżonym do prostego. W kolankach o łagodnej, łukowatej krzywiznie tworzą się mniej odgraniczone workowate tętniaki. Średnica tętniaczków nieraz dwukrotnie przewyższa przekrój pnia tętniczki. W odcinku obwodowym poza tętnikiem naczynie biegnie i rozgałęzia się prawidłowo (ryc. 2).

Tętniczki śródmózgowia, zmienne w swej topografii, ulegają znacznym deformacjom w wolnej przestrzeni zbiornika podpajęczynówkowego oraz w oponie miękkiej pokrywy. Wydłużenie i poszerzenie tętniczki powoduje zniekształcenie jej przebiegu w postaci meandrów, syfonów



Ryc. 1. Meandry i syfony przebiegu gałęzi wzgórzowej tętnicy tylnej mózgu w jądrze przyśrodkowo-brzusznym wzgórza w mózgu starczym. Inną postać zniekształcenia przedstawiają kłębki tętnicze śródmózgowych odgałęzień końcowych tętniczki.

Fig. 1. Meandres and siphons in the thalamic branch of the posterior cerebral artery. Senile brain, nucleus ventro-medialis thalami. Another form of deformation is presented by intracerebral glomeruli of terminal arterial branching.

Ryc. 2. Syfony pnia tętniczki wzgórzowej są miejscem tętniniaków.

Fig. 2. Siphons of thalamic arteriole trunk are the seat of aneurisms.



Ryc. 3. Zwój pętli tętniczych w pobliżu nerwu bloczkowego przedstawia istotną postać zniekształcenia starczego tętniczki śródmózgowiowej w oponie miękkiej.

Fig. 3. Coil of arterial loops near trochlear nerve presents an essential form of senile mesencephalic arteriole deformation in the pia mater.



Ryc. 4. Zniekształcenia starcze tętniczek śródmózgowiowych w okolicy pokrywy w postaci podwójnych pętli zadzierzgnięcia pnia tętniczki, powodującego trwale przeszkody w krążeniu.

Fig. 4. Tegmentum mesencephali region. Senile deformation of mesencephalic arterioles in the form of double noose loop of arteriole trunk causing permanent circulatory disturbances.



Ryc. 5. Prawidłowa budowa i topografia tętniczek mostowych w dole nadoliwkowym i między nerwami twarzewym i statyczno-słuchowym.

Fig. 5. Normal structure and topography of pontine arterioles between facial and static-auditory nerves in fossa supraolivaris.



Ryc. 6. Zmiany położenia pnia tętniczki mostowej w okolicy nerwu statyczno-słuchowego w mózgowiu starczym. Różne pętle tętniczki pociągają włókna tego nerwu i utrudniają krążenie w jej gałęziach obwodowych.

Fig. 6. Pontine arterioles position changes in the region of static-auditory nerve in senile brain. Various arterioles loops pull away nervous fibres making circulation difficult in arterial peripheral branches.



Fyc. 7. Zniekształcenia gałęzi wewnętrznych tętnicy podstawnej w zbiorniku mostowym w mózgowiu starczym. Przed wejściem do mostu i rdzenia przedłużonego, wydłużone i rozszerzone nadmiernie tętniczki otworzyły gęsty kłębek przypominający spłot żylny.

Fig. 7. Senile deformation of inner branches of basal artery in cisterna pontis. Before entrance to brain stem excessively elongated and enlarged arterioles form thick venous plexuslike bundle.

i pętli, które przylegając do siebie tworzą płaskie zwoje i ogniska urazu nerwu bloczkowego (ryc. 3).

Pojedyncze, a niekiedy podwójne pętle powodują zadzierzgnięcie tętniczki (*strangulatio arteriolae*) i stanowią trwałą przeszkodę w przepływie krwi w naczyniu, który jest wyrównywany przez krążenie oboczne (ryc. 4).

Budowa i przebieg tętniczki w pokrywie i w nakrywce nie wykazuje znacznych zmian w porównaniu do zniekształceń w odcinku zewnątrz-mózgowym.

Gałęzie mostowe tętnicy podstawnej, przebiegające zmiennie w splocie dołu nadoliwkowego i między włóknami nerwów twarzewego i statyczno-słuchowego, ulegają wydłużeniu, rozszerzeniu i przemieszczeniu przez meandry i syfony przebiegu. Światło tętniczek zwężają liczne pętle tworzące niekiedy kłębki tętnicze (ryc. 5 i 6).

Zniekształcenia szypuły gałęzi tętnicy podstawnej w okolicy otworu ślepego występują w odcinku ich przebiegu w zbiorniku mostu. Przed wejściem do mostu i rdzenia przedłużonego tętniczki ulegają wydłużeniu i splątaniu w gęste kłębki tętniczy (ryc. 7).

WNIOSKI

1. Zniekształcenia tętniczek mózgowia powstają w następstwie wydłużenia, rozszerzenia i skręcenia ich pnia i są spowodowane trwałymi uszkodzeniami ściany naczynia. Nasilenie rozwoju tych zmian zależy w dużym stopniu od budowy morfologicznej podłoża, w którym przebiega naczynie.

2. Zniekształcenia tętniczek w mózgowiu różnią się rodzajem zmian, ich liczbą i umiejscowieniem.

3. Różne i najbardziej rozwinięte zniekształcenia występują w odcinku zewnątrz-mózgowego przebiegu tętniczek w płynie mózgowo-rdzeniowym w zbiornikach pajęczynówki.

4. Powstanie tych zniekształceń można tłumaczyć urazem hemodynamicznym wywołanym zakotwiczeniem tętniczek w miejscu odejścia od pnia macierzystego i w miejscu wejścia do pnia mózgowego.

5. Zakotwiczenie tętniczek w oponie miękkiej i w miejscu wejścia do mózgowia nie stanowi przeszkody w powstawaniu zniekształceń w wewnątrz-mózgowym odcinku przebiegu naczynia, przy czym zniekształcenia tętniczek w tkankowym podłożu są podobne do występujących w zbiornikach pajęczynówki.

Б. Гетцен

ДЕФОРМАЦИИ АРТЕРИОЛ ГОЛОВНОГО МОЗГА СТАРЫХ ЛЮДЕЙ БЕЗ
ЗАМЕТНЫХ КЛИНИЧЕСКИ И СЕКЦИОННО ИЗМЕНЕНИЙ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Резюме

В исследованиях внутренней васкуляризации головного мозга людей возраста 60—70 лет, умерших по причине внутренних болезней, без очаговых сосудистых изменений в мозгу были обнаружены деформации артериол диаметра 50—1000 мкр, недоступные для исследования в обыкновенной секции.

Было прослежено формирование изменений в районе ствола и разветвлений артериол в разных условиях их протекания в межоболочном пространстве, в мягкой оболочке а также в белом и сером веществе мозга.

Были описаны разные изменения: спиральный и фалистый ход артериол внутри мозга и в мягкой оболочке, ограниченные аневризмы внутримозговые, внутримозговые и внешнемозговые артериальные узлы а также аневристические расширения в наружных ножках артериол мозга.

Дается топография частого наличия изменений: в межножковой впадине, мягкой оболочке крыши, в углу мозжечок-мост-продолговатый мозг а также в районе слепого отверстия.

Особое внимание обращается на сосуществование разных изменений в одном мозге и делается попытка выяснить их возникновение основываясь на анатомических условиях их протекания в тканях мозга.

B. Goetzen

DEFORMATIONS OF CEREBRAL ARTERIOLES IN OLD PEOPLE
WITHOUT CLINICAL AND AUTOPSY CHANGES IN THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM

Summary

The examination of internal cerebral vascularization in 60 — 70 year old people who died for internal diseases without focal changes of vascular origin in brain revealed deformations within the arterioles of a diameter 50 — 1000 μ unaccessible for routine examinations.

The formation of changes within arteriale trunk and branches under various topographic conditions was followed in the intermeningeal space and in leptomeninges as well as in the grey and white matter of the brain.

The following changes are described: helical and snake-like arterioral route inside the brain and in pia mater, circumscribed intracerebral aneurisma, intracerebral and extracerebral arterial nodes and aneurismatous dilatations in the peduncles of external brain arterioles. The following topography of occurrence of these changes is established: interpeduncular fossa, leptomeninges of tectum, cerebello-ponto-spinal angulus and foramen coecum region.

A special attention was payed to the coexistence of various changes within one cerebrum. Basing on the anatomic parameters of localization of these changes in cerebral tissue, an attempt was made to explain their origin.

PIŚMIENNICTWO

1. Dąbska M., Iwanowski L., Kraśnicka Z., Majdecki T., Mandybur T., Mossakowski M. J., Wiśniewski H.: Badania nad miażdżycą naczyń mózgowych. *Neuropat. Pol.* 1963, 1/2, 49 — 99.
2. Dowżenko A.: Patogeneza niedokrwienia tkanki nerwowej w miażdżycy tętnic mózgowych. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1964, 14, 235 — 242.
3. Dymecki J.: Badania nad czynnikami determinującymi umiejscowienie ognisk miażdżycowych w tętnicach mózgowych. *Neuropat. Pol.* 1967, V, 4, 449 — 507.
4. Kulczycki J.: Typy i analiza morfologiczna pierwotnych i wtórnych krwotoków do pnia mózgowego. *Neuropat. Pol.* 1964, 1, 35 — 54.
5. Markiewicz D.: badania porównawcze nad stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych i stwardnieniowych w naczyniach krwionośnych zwojów podstawy ze szczególnym uwzględnieniem gałki bladej. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 1 — 22.
6. Opalski A.: Choroby ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego i choroby starcze. PZWL, Warszawa 1951.
7. Osetowska E.: Atlas neuropatologiczny. Tom I i II. PZWL, Warszawa 1967, 1970.
8. Tytułska D.: Współzależność ognisk naczyniopochodnych mózgu i zmian miażdżycowych w tętnicach podstawy mózgu i tętnicach unaczyniających obszar ogniska. *Neuropat. Pol.* 1967, V, 3, 321—349.
9. Zelman L. B.: Badania morfologiczne i histochemiczne naczyń tętniczych podstawy mózgu bez stwierdzonej makroskopowo miażdżycy. *Neuropat. Pol.* 1965, 3/3, 287 — 298.

Adres autora: Pracownia Angiologii Ośrodkowego Układu Nerwowego Ośrodka Naukowo-Badawczego AM, Łódź, ul. Kilińskiego 24.

PROTOKÓŁ

Z POSIEDZENIA KOMISJI NAGRÓD STOWARZYSZENIA NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

które odbyło się w dniu 15 grudnia 1973 r.

Komisja w składzie:

Doc. dr J. Dymecki — Przewodniczący

Prof. dr M. Wender

Doc. dr J. Kulczycki — Członkowie

Doc. dr J. Kałuża

przyznała następujące nagrody na rok 1972/1973:

Pierwszą nagrodę za najlepszą publikację w tym okresie (w wysokości 3.000 zł) przyznano kol. Grażynie Szumańskiej (Zespół Neuropatologii CMDiK PAN) za pracę pt. „Obraz histochemiczny mózgu szczura w ostrym zatruciu tlenkiem węgla.”

Nagrodę za najlepsze doniesienie przedstawione na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich w roku 1973 (w wysokości 2.000 zł) przyznano kol. Konstantemu Guzowskiemu (Klinika Neurologiczna AM, Wrocław) za pracę pt. „Badania fluorescencyjne nad amyloidozą naczyń mózgowych”.

Nagrodę za najlepszą dokumentację doniesienia przedstawionego na posiedzeniach Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich (w wysokości 1.000 zł) przyznano kol. A. Kędzia (Zakład Anatomii Prawidłowej AM, Wrocław) za pracę pt. „Zlewisko żyłne w obrębie dołu i bruzdy bocznej mózgu”.

WOJCIECH CENDROWSKI

ZASADOWE BIAŁKO ENCEFALITOGENICZNE: STRUKTURA
AKTYWNOŚĆ IMMUNOLOGICZNA I ZMIANY DEZINTEGRACYJNEKlinika Neurologiczna Instytutu Psychoneurologicznego
w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr A. Dowżenko

W roku 1962 Laatsch i wsp. wyodrębnili z osłonek rdzennych świnki morskiej zasadowe białko encefalitogeniczne (synonimy BE, białko E, białko A1, czynnik encefalitogeniczny). Białko to wzbudziło duże zainteresowanie biochemików, neuropatologów i klinicystów, ponieważ zarówno wywołuje jak i tłumi doświadczalne alergiczne zapalenie mózgu (DAZM) i odgrywa pewną rolę w niektórych chorobach demielinizacyjnych i zapalnych. W badaniach nad BE dużo wysiłku poświęcono wyjaśnieniu jego struktury, aktywności immunologicznej oraz zmianom dezintegracyjnym *in situ*. Wyniki tych badań są bardzo obszerne i mogą być w obecnej pracy tylko ogólnie naszkicowane.

Struktura BE jest dość dobrze poznana dzięki pracom Carnegie (1971), Eylara (1971), Kies (1971) i innych. Białko to, otrzymane z mózgu krowy, ma ciężar cząsteczkowy 18 400, składa się ze 170 aminokwasów o znanej sekwencji, z których 25% ma zasadowe pH (lizyna, histydyna, arginina). Ukształtowanie przestrzenne (konformacja) jest dość proste, ponieważ całe białko ma budowę łańcuchową. Właściwości BE są zatem sumą właściwości poszczególnych peptydów. Sekwencję aminokwasów określono metodami proteolitycznego lub chemicznego rozszczepienia białka i jego fragmentów. Reszty zasadowe są rozrzucone na całej długości łańcucha polipeptydowego. Na matrycy osłonki rdzennej odcinki te mogą uczestniczyć w niepolarnych wiązaniach, natomiast zasadowe regiony są idealnie przystosowane do elektrostatycznych związków z fosfolipidami osłonki rdzennej (Eylar 1971).

W strukturze BE zwraca uwagę kilka interesujących elementów. Jeden z nich to sekwencja złożona z trzech prolin (Pro-Pro-Pro) niemal w punkcie środkowym białka, co ma zapewne znaczenie stabilizujące strukturę dwułańcuchową. Reszta treoniny (98 aminokwas) służy jako

akceptor transferazy N-acetylogalaktozaminylowej. Znaczenie biologiczne tego połączenia białka z enzymem nie jest znane. Przypuszcza się, że może ono odgrywać pewną rolę w wiązaniu BE przez alfa₂-glikoproteinę. Metodą trawienia BE trypsyną i pepsyną otrzymuje się region, składający się z następującej sekwencji aminokwasów: Liz-Gli-Metyl-arg-Gli-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Fen-Ser-Trp-Gli-Ala-Glu-Gli-Gln-Arg, metyl (Carnegie 1971). Reszta argininy (107 aminokwas) jest jedyną resztą ulegającą modyfikacji. Enzym znajdujący się w cytoplazmie, metylaza argininowa przenosi grupy metylowe na argininę z S-adenozylmetyliny. W pozycji 107 może występować w stosunku 1:6:10 arginina, metyloarginina lub dwumetylarginina. Próby z syntezą tego peptydu oraz rozmaite jego modyfikacje świadczą o tym, że podkreślona sekwencja aminokwasów ma silne działanie encefalityczne u świnek morskich. Istotną rolę pełni reszta tryptofanowa. Ponadto u królików encefalitogeniczne działanie wykazuje tzw. peptyd R (48—49 aminokwas). Zniesienie działania encefalitogenicznego uzyskuje się albo przez rozerwanie łańcucha peptydu, albo przez wybiórcze zablokowanie pojedynczej reszty tryptofanowej bromkiem 2-hydroksy-5-nitrobenzylowym (HNB). Taka pochodna nie jest już encefalitogeniczna u świnek morskich, natomiast nadal jest czynna immunologicznie. Powoduje u zwierząt występowanie przeciwciał humoralnych i alergii opóźnionej (komórkowej), jest także czynna jako substancja tłumiąca DAZM (Kies 1971). Jak wspomniano, prawdopodobnie jedyną możliwą zmianą struktury BE w osłonce rdzennej *in vivo* jest metylacja argininy.

Pod względem ontogenetycznym BE jest białkiem bardzo wczesnym. W mózгах płodów ssaków pojawia się ono najpierw w komórkach zwojowych, później zaś w gleju i w rozwijającej się mielinie (Roboz-Einstein, Chao 1970). Czas półtrwania BE jest krótki i wynosi od 3 do 15 dni. Przypuszcza się, że w różnych odcinkach układu nerwowego szczura przemiana BE jest odmienna (Sammeck 1971). Rozkład białka i resynteza *in situ* następuje szybko; prawdopodobnie część lub wszystkie aminokwasy uwolnione przy rozpadzie są ponownie zużyte do syntezy *in vivo*. Czas półtrwania niektórych peptydów BE zsyntezowanych *in vitro* może być przedłużony do 42 dni (Westall 1971). Tylko część otrzymanych sztucznie peptydów BE zachowuje działanie encefalitogeniczne. Wszystkie aktywne produkty syntezy peptydów BE zawierają, jak już wspomniano, tryptofan (Westall 1971, Roboz-Einstein 1971). Peptydy sztuczne, tak jak naturalne, wykazują odmienną lokalizację reszt encefalitogenicznych oraz immunogenicznych.

Rolę zasadowego białka mózgowego można sprowadzić do trzech zadań: 1) funkcja białka strukturalnego, współtworzącego błonę komórkową

(mielinę), 2) czynność zapewniającą bezpieczne przewodzenie impulsów we włóknie nerwowym i 3) działanie antygenowe, w którym określone determinanty polipeptydu powodują wystąpienie przeciwciał humoralnych, alergii komórkowej i DAZM. Najbardziej interesująca jest rola trzech postaci BE, które mogą być umiejscowione w różnych odcinkach układu nerwowego. Dotyczy to zasadowych białek z arginina (107 aminokwas), z metyloargininą lub dwumetyloargininą. Prawdopodobnie metyloarginina odgrywa rolę w zmianie konformacji BE i ułatwieniu interakcji z lipidami osłonki rdzennej. Spadek metylacji BE, spotykany przy awitaminozie B 12, prowadzi do szybkiego zwyrodnienia osłonek rdzennych. Ponadto bliskość metyloargininy do pozycji tryptofanu w peptydzie encefalitogenicznym sugeruje jej działanie jako receptora serotoniny w odczynach immunologicznych.

W warunkach fizjologicznych determinanty antygenowe BE są niejako maskowane, ponieważ u zwierząt nie dochodzi do spontanicznego wystąpienia alergicznego zapalenia mózgu. Przyjmuje się, że przynajmniej 11 aminokwasów BE musi ulec „wystawieniu” i mieć kontakt z błoną limfocyta, aby wywołać stan nadwrażliwości. Uczulenie limfocytów przebiega na obwodzie lub w warstwie przykorowej węzłów chłonnych zwierząt. Wstrzyknięcie świnkom morskim znakowanego ^{14}C czynnika encefalitogeniczne z adjuwantem Freund'a wskazuje na dość szybkie jego rozprzestrzenienie się w śledzionie i szpiku kostnym zwierzęcia, natomiast mało radioaktywnego białka znaleziono w mózgu (Caspary, Field 1970). Z łatwością BE łączy się z RNA makrofagów, zespala z błoną limfocyta lub jego jądrem, może także wiązać się z jądrowym RNA (Askonas, Rhodes 1965). Poza alergią komórkową BE pobudza limfocyty do wytwarzania przeciwciał humoralnych, które pierwsze przenikają do mózgu w DAZM. Pod wpływem BE uczulone limfocyty uwalniają także czynnik mitogeny, hamujący migrację makrofagów, czynnik cytopatyczny, zapalny i inne (Bogdanikowa 1972). Tłumienie DAZM przez BE polega prawdopodobnie na odwracalnym łączeniu się z uczulonymi limfocytami lub niszczeniu ich (Levine i wsp. 1970).

Ważnym spostrzeżeniem Kies (1971a) był fakt, że surowice zwierząt uodpornionych na BE nie zawierały czynnika mielinolitycznego, natomiast zawierały go surowice zwierząt uczulonych na całą tkankę nerwową mózgu. Ma to poważne implikacje badawcze w stwardnieniu rozsianym. Należy bowiem przypuszczać, że inny antygen nie BE wywołuje w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na stwardnienie rozsiane aktywność demielinizacyjną. Sugeruje to zasadniczą różnicę między DAZM i stwardnieniem rozsianym. Podczas gdy BE wywołuje u zwierząt chorobę doświadczalną, jest ono wtórnie uwalniane z rozpada-

jącej się istoty białej i ma znaczenie drugorzędne w stwardnieniu rozsianym (Casparly, Chambers 1970).

Demielinizacja w stwardnieniu rozsianym ma w pewnym stopniu charakter wybiórczy. Mielina nie rozpada się od razu *in toto*, lecz najpierw ulegają dezintegracji składniki bardziej wrażliwe na czynniki mielinotoksyczne. Do elementów mało opornych należy w większości przypadków właśnie BE. Badania histochemiczne Hallpike i wsp. (1970) wykazały znaczny spadek BE w ogniskach demielinizacji i umiarkowany ubytek na brzegach ognisk. Potwierdziły to wyniki badań elektroforetycznych Roboz-Einstein i wsp. (1971a), gdyż odsetkowa zawartość BE w istocie białej mózgow kontrolnych wynosiła $0,71 \pm 0,10$, na brzegu ogniska demielinizacyjnego $0,54 \pm 0,06$ i w obrębie ogniska $0,44 \pm 0,12$. W tzw. „wypalonych plakach” koncentracja BE była bardzo niska. Roboz-Einstein i wsp. (1971a) oraz inni autorzy wiążą duży spadek zawartości BE w stwardnieniu rozsianym i podoстрыm stwardniającym zapaleniu mózgu z uwolnieniem kwaśnej proteazy z limfocytów i przenikaniem jej do osłonek rdzennych. BE stanowi dogodny substrat, który ulega szybkiej dezintegracji pod wpływem enzymu. Zawartość BE w homogenatach istoty białej z 6 mózgow, spośród 9 ze stwardnieniem rozsianym była także niższa poza ogniskami demielinizacyjnymi (Riekkinen i wsp. 1971). Mimo, że w 3 mózgow aktywność kwaśnej proteazy była wysoka, zawartość BE w mielinie była prawidłowa. Należy stąd przypuszczać, że wzrost tkankowej IgG i zmożonej aktywności hydrolaz uwolnionych z lizosomów nie prowadzi nieuchronnie do proteolizy zasadowego białka. Niewątpliwa oporność BE w niektórych przypadkach na mielinotoksyczne działanie IgG i hydrolizę enzymatyczną wynika z nieznanych dotąd czynników.

Jest rzeczą interesującą, że w surowicy krwi chorych na stwardnienie rozsiane, przy zastosowaniu immunoelektroforezy nie znaleziono przeciwciał przeciwko BE (Lisak wsp. 1968). Metoda odpornościowego zlepiania krwinek czerwonych również wykazała nieswoiste występowanie przeciwciał, które nie różniło się od innych przewlekłych chorób mózgu (Casparly, Chambers 1970). BE nie pobudza transformacji blastycznej limfocytów *in vitro* pobranych od chorych ze stwardnieniem rozsianym (Dau, Peterson 1970), ani też nie powoduje dodatnich odczynów przy próbach śródskórnych (Cendrowski, Murawski 1966). Z całokształtu badań wynika, że BE jest wtórnie uwalniane w istocie białej chorych na stwardnienie rozsiane i podostre stwardniające zapalenie mózgu, jako konsekwencja pierwotnego uszkodzenia mieliny. Nie ma ono skłonności do szerokiego dyfundowania wokół ognisk, nie wywołuje gwałtownych odczynów zapalnych i prawdopodobnie nie powoduje powstawania przeciw-

ciał demielinizujących. W świetle tych faktów bardziej zrozumiałe stają się ujemne wyniki stosowania BE jako immunosupresanta w przewlekłym stwardnieniu rozsianym (Cendrowski 1971).

Badania nad rolą BE w niektórych chorobach demielinizacyjnych nie są jeszcze zakończone. Próby syntetyzowania peptydów, które utraciły aktywność encefalitogeniczną tłumią natomiast odczynu alergii opóźnionej, są nadal godne kontynuowania. Peptydy te zachowują jednak swoistość gatunkową. Oznacza to, że określone fragmenty BE nieencefalitogeniczne u małp mogą wywoływać odczynu zapalne u człowieka, co stanowi istotną przeszkodę na obecnym etapie badań.

В. Цендровски

ЩЕЛОЧНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТОГЕНИЧЕСКИЙ БЕЛОК: СТРУКТУРА, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ДЕЗИНТЕГРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Резюме

Обсуждается структура, физиологическую роль и иммунологическую активность щелочного энцефалитогенического белка в вызове и ингибировании экспериментального аллергического энцефалита. Падение содержания белка в веществе мозга больных рассеянным склерозом и субострым склеротизирующим энцефалитом вторичного характера. Щелочный белок не стимулирует бластической трансформации лимфоцитов „in vitro”, не вызывает положительных кожных реакций и вероятно не стимулирует образования демиелинизирующих антител у больных рассеянным склерозом. Попытка применить щелочный белок в качестве иммуносупрессанта в рассеянном склерозе не удалась.

Попытки синтеза пептидов, которые потеряли энцефалитогеническую активность, но ингибируют реакции замедленной аллергии, требуют дальнейшего продолжения.

W. Cendrowski

BASIC ENCEPHALITOGENIC PROTEIN: STRUCTURE, IMMUNOLOGIC ACTIVITY AND DISINTEGRATIVE CHANGES

Summary

The structure, physiological role and immunological activity of basic encephalitogenic protein in producing and suppressing experimental allergic encephalitis is discussed. The decrease of protein content in the cerebral white matter in patients suffering from multiple sclerosis and subacute sclerosing leucoencephalitis is of a secondary character. Basic protein neither does induce blastic transformation of lymphocytes *in vitro*, nor produces positive dermal reactions and probably does not induce production of demyelinating antibodies in patients with *sclerosis multiplex*. The attempt to apply basic protein as an immunosuppressor in *sclerosis multiplex* was unsuccessful.

Attempts to synthesize peptides which had lost the encephalitogenic activity but were able to suppress delayed allergic reactions require further continuation.

PIŚMIENNICTWO

1. Askonas B., Rhodes M.: Immunogenicity of antigen-containing ribonucleic acid preparations from macrophages. *Nature*. 1965, 205, 470—474.
2. Bogdanikowa B.: Czynniki nieswoiste, związane z nadwrażliwością typu opóźnionego i metody ich badania *Post. Hig. Med. Doświad.* 1972, 26, 23—37.
3. Caspary E., Field E.: Distribution of ¹⁴C-labelled encephalitogenic factor after intracutaneous inoculation. *J. neurol. Sci.* 1970, 11, 257—264.
4. Caspary E., Chambers M.: Antibody to encephalitogenic basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases as measured by immune adherence. *Europ. Neurol.* 1970, 3, 206—210.
5. Carnegie F.: Enzymic methylation of the basic protein of human myelin and its possible biological implications. *Symp. on Multiple Sclerosis. Progr. in Res. Newcastle* 1971.
6. Cendrowski W., Murawski K.: Skin reactions to myelin antigen and purified encephalitogenic factor in multiple sclerosis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1966, 14, 164—169.
7. Cendrowski W.: Reakcje immunologiczne i problemy immunosupresji w doświadczalnych i klinicznych chorobach demielinizacyjnych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1971, 5, 133—136.
8. Dau F., Peterson R.: Transformation of lymphocytes from patients with multiple sclerosis. *Arch. of Neurol.* 1970, 23, 32—40.
9. Eylar R.: Structure function relationship of the basic protein from myelin membrane. *Symp. on Multiple Sclerosis, Progr. in Res., Newcastle* 1971.
10. Hallpike J., Adams C., Bayliss O.: Histochemistry of myelin. XI. Loss of basic protein in early myelin breakdown and multiple sclerosis plaques. *Histochem. J.* 1970, 2, 323—328.
11. Kies M.: Use of myelin basic protein for immunological studies. *Symp. of Multiple Sclerosis. Progr. in Res. Newcastle* 1971.
12. Kies M.: The relationship of myelin basic protein to multiple sclerosis — are we asking the right question?. III. *Inter. Meeting Soc. Neurochem., Budapest* 1971a.
13. Laatsch R., Kies M., Gordon S., Alvord E. jr.: The encephalomyelitic activity of myelin isolated by ultracentrifugation. *J. exp. Med.* 1962, 115, 777—782.
14. Levine S., Hoenig E., Kies M.: Allergic encephalomyelitis: immunologically specific inhibition of cellular passive transfer by encephalitogenic basic proteins. *Clin. exp. Immunol.* 1970, 6, 503—517.
15. Lisak R., Heinze R., Falk G., Kies M.: Search for anti-encephalitogen antibody in human demyelinating diseases. *Neurology* 1968, 18, 122—128.
16. Roboz-Einstein E.: Suppression of experimental allergic encephalomyelitis with encephalitogen modified through tryptophan. *Symp. on Multiple Sclerosis. Progr. in Res. Newcastle* 1971.
17. Roboz-Einstein E., Chao L. P.: Problems related to the protein-eliotting experimental allergic encephalomyelitis. *Protein metabolism of the nervous system. Plenum Publ. Co., N. York* 1970.
18. Roboz-Einstein E., Csejtey J., Tourtellotte W.: Changes in the acid proteinase and basic encephalitogenic protein in multiple sclerosis. III. *Intern. Meeting Soc., Neurochem., Budapest* 1971a.

19. Riekkinen P., Rinne U., Palo J.: Studies on basic (encephalitogenic) protein of human central nervous system in various demyelinating conditions. Symp. on Multiple Sclerosis. Progr. in Res., Newcastle 1971.
20. Sammeck R.: In situ and in vivo studies on the catabolism of myelin basic proteins in the central nervous system of the rat. III. Intern. Meeting Soc. Neurochem., Budapest, 1971.
21. Westall F.: Solid phase peptide synthesis as applied to experimental allergic encephalomyelitis. Symp. on Multiple Sclerosis. Progr. in Res., Newcastle 1971 .

Adres autora: Instytut Psychoneurologiczny, Warszawa, u Sobieskiego 1/9.

T R E S C

J. Juraniec, O. Narkiewicz, T. Wrzółkova: Zwyródnienie zakończón aksonów w przedmurzu po uszkodzeniach kory mózgu — badania mikroskopowo-elektronowe	1
M. Wender, O. Mularék, A. Piechowski: Wpływ zatrucia trójetylkien cyny we wczesnym okresie życia pozapłodowego na proces mielinizacji	13
J. J. Jonek, J. Konecki, M. Kamiński: Zmiany histoenzymatyczne w motoneuronach rdzenia kręgowego szczurów w ostrym zatruciu furfurolem	19
M. Marciniak, T. Majdecki, S. Opałka, M. Dąbska: Wpływ etanolu na rozwijający się mózg psa (działanie drogą transłożyskową i pokarmową)	27
H. Jędrzejowska, J. Rafałowska, A. Fidzińska, E. Sawicka: Zmiany morfologiczne w układzie nerwowym i w mięśniach w ostrej przerywanej porfirii	35
M. J. Mossakowski, Z. Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik: Patomorfologia óśrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby	51
A. Gruszka, A. Brzecki, K. Hulanicka: Zapalenie mózgu granulomatyczne typu Cervós-Navarro a <i>microgliomatosis</i>	67
J. Mackiewicz, W. Papierz, M. Wołczyk-Orzechowska: Stwardnienie rozlane Schildera z zajęciem rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych	69
W. Papierz: Rozległe zwapnienia śródmózgowe o typie tzw. choroby Fahra	77
E. Goetzen: Zniekształcenia tętniczek mózgowia ludzi starszych bez uchwytanych klinicznie i sekcyjnie zmian w óśrodkowym układzie nerwowym	83
W. Cendrowski: Zasadowe białko encefalitogeniczne: struktura, aktywność immunologiczna i zmiany dezintegracyjne	89

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Е. Юранец, О. Наркевич, Т. Вжолкова: Дегенерация окончаний аксонов в ораде после повреждений коры мозга — электронномикроскопические исследования	1
М. Венлер, О. Мулярек, А. Пеховски: Влияние отравления триэтил оловом на миелинизацию мозга в ранний период внематочной жизни	13
Я. Я. Енек, Я. Конецки, М. Каминьски: Гистоэнзиматические изменения в мотонейронах продолговатого мозга крыс в острой интоксикации фурфуролом	19
М. Мартиняк, Т. Майдецкий, С. Опалка, М. Домбска: Влияние алкоголя на развивающийся мозг собаки (трансплацентное и пищевое воздействие)	27
Г. Енджеевска, Я. Рафаловска, А. Фидзянска, Е. Савицка: Морфологические изменения нервной системы и мышц в перемежающейся порфирии	35
М. Я. Моссаковский, З. Красницка, Б. Кассур, З. Олейник: Патоморфология центральной нервной системы при острых повреждениях печени	51
А. Грушка, А. Бжецки, К. Хуляницка: Грануломатический энцефалит типа Сервós-Наварро а микроглиоматоз	63
Я. Мацкевич, В. Папез, М. Вольчык-Ожеховска: Рассеянный склероз Шилдера с охватом зрительных нервов и спинного мозга	69
В. Папез: Обширные кальцификации в мозгу типа так наз. болезни Фара	77
Б. Гетцен: Деформации артериол головного мозга старых людей без заметных клинически и секционно изменений в центральной нервной системе	83
В. Цендровски: Щелочный энцефалитогенический белок: структура, иммунологическая активность и дезинтеграционные изменения	89

CONTENTS

J. Juraniec, O. Narkiewicz, T. Wrzołkowa: Changes in axon terminals of the claustrum following cortical lesions — electron microscopic investigations	1
M. Wender, O. Mularek, A. Piechowski: The effect of triethyl tin intoxication at the rat early stage of extrauterine life on cerebral myelination	13
J. J. Jonek, J. Konecki, M. Kamiński: Histochemical changes in motor neurons of rats spinal cord in acute furfural intoxication	19
M. Marciniak, T. Majdecki, S. Opałka, M. Dąbbska: Effect of ethanol on developing dog brain	27
H. Jędrzejowska, J. Rafałowska, A. Fidziańska, E. Sawicka: Morphological changes in the nervous system and muscles in acute intermittent porphyria	35
M. J. Mossakowski, Z. Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik: Pathomorphology of the central nervous system in acute liver damage	51
A. Gruszka, A. Brzecki, K. Hulanicka: Granulomatous encephalitis of Cervós-Navarro type and <i>microgliomatosis</i>	63
J. Mackiewicz, W. Papierz, M. Wołczyk-Orzechowska: Schilder's diffuse sclerosis involving the spinal cord and optic nerves	69
W. Papierz: Diffuse calcifications in brain of the type of so-called Fahr's disease	77
B. Goetzen: Deformations of cerebral arterioles in old people without clinical and autopsy changes in the central nervous system	83
W. Cendrowski: Basic encephalitogenic protein: structure, immunologic activity and desintegrative changes	89

WARUNKI PRENUMERATY

Cena prenumeraty krajowej:	
rocznie	— zł 100.—
półrocznie	— zł 50.—

Institucje 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 R.S.W. „Prasa — Książka — Ruch” BKWZ, Warszawa, ul. Wronia 23, konto PKO Nr 1-6-100024.

Sprzedaż egzemplarzy numerów zdezaktualizowanych, na uprzednie pisemne zamówienia, prowadzi R.S.W. „Prasa — Książka — Ruch” CKPiW, 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