

eq 2



STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

P.185.

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

48,

~~Nakano,~~

~~Dec~~

TOM XV

1977

ZESZ. 4

WARSZAWA

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom XV

PAŹDZIERNIK—GRUDZIEŃ

Nr 4

KOMITET REDAKCYJNY

Jerzy Dymecki (Warszawa), *Janusz Groniowski* (Warszawa), *Jerzy Kulczycki* (Warszawa), *Adam Kunicki* (Warszawa), *Tadeusz Madejski* (Warszawa), *Miroslaw Mossakowski* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Mińsk Mazowiecki), *Mieczysław Śmiątek* (Warszawa), *Mieczysław Wender* (Poznań), *Irmina Zelman* (Warszawa)

PRZY WSPÓŁPRACY

Ludo van Bogaert (Antwerpia), *Werner Jänisch* (Halle), *Igor Klatzo* (Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *William H. McMenemey* (London), *Jochen Quandt* (Bernburg-Saale), *Franz Seitelberger* (Wiedeń), *Istvan Tariska* (Budapeszt).

REDAKCJA SCISŁA

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

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Irmina Zelman*
Sekretarz Redakcji: *Halina Kroh*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa, tel. 49-54-10

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH



EWA OSETOWSKA, WILHELM KRÜCKE, ANNA TARASZEWSKA

CEREBELLOPATIE REUMATYCZNE *)

Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej
Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Mińsk Mazowiecki
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska
Neuropathologische Abteilung, Max-Planck-Institut für Hirnforschung,
Frankfurt n. Menem
Kierownik: prof. dr med. W. Krücke

Uszkodzenia mózgu towarzyszące chorobie reumatycznej są z natury rzeczy t.j. z natury procesu podstawowego encefalopatią naczyniową (Bruetsch, 1971). Encefalopatia ta może rozwijać się subklinicznie, aż do osiągnięcia tak znacznego stopnia, że dodatkowe obciążenie egzogenne ustroju powoduje nagle załamanie czynności mózgu. Podkliniczny przebieg narastających zaburzeń krążenia mózgowego ma niezmiernie istotne znaczenie praktyczne w plastycznej kardiologii wad poreumatycznych.

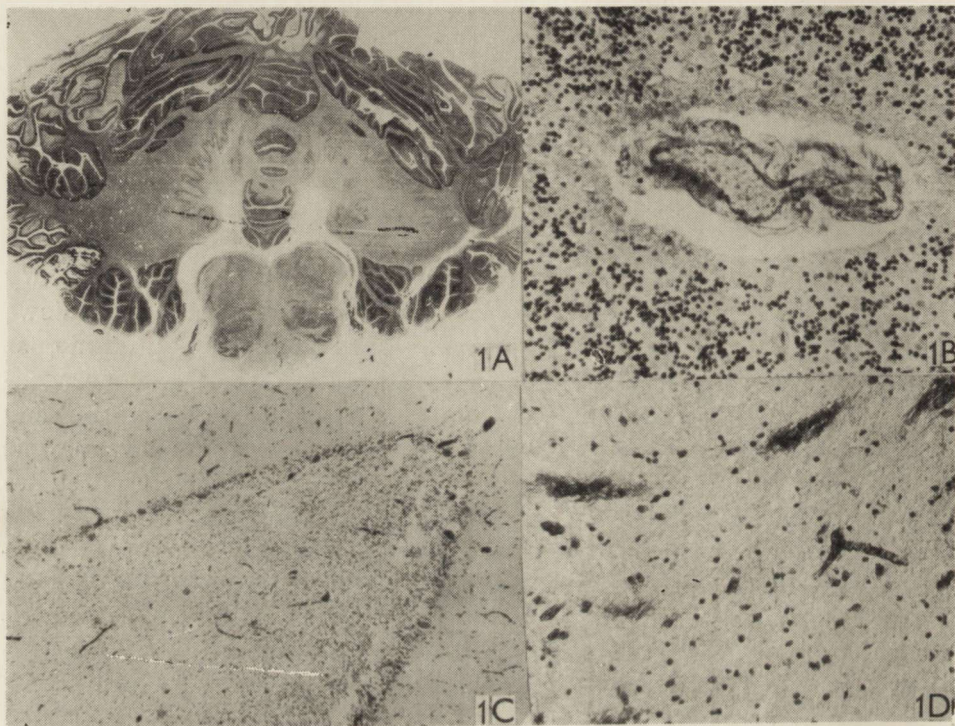
Dwa pierwsze z przedstawionych niżej przypadków stanowią wymowny przykład okoliczności, w których „operacja się udała, ale pacjent zmarł”. Przypadek III-ci nie jest operacyjny, przedstawia jednak pomimo podłoża dziedzicznego daleko idące podobieństwa etiopatogenetyczne oraz morfologiczne do klasycznych cerebelopatii reumatycznych.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I (PAN, H-20/68): Chora M. M., lat 24 została przyjęta do Oddziału Kardiochirurgii Instytutu Pulmonologii w Warszawie z rozpoznaniem lewokomorowej niewydolności krążenia w następstwie poreumatycznej wady zastawki półksiężycowatej tętnicy głównej. Dnia

*) Praca niniejsza została po raz pierwszy przygotowana do druku w r. 1972, wyłącznie na materiale polskim 2 pierwszych przypadków, przez jednego z autorów (E.O.) podczas pobytu na stażu w Max-Planck-Institut. W tej postaci była demonstrowana w styczniu r. 1973 na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich. W końcu 1972 r. Zakład Neuropatologii we Frankfurcie otrzymał przypadek sekcyjny III-ci. Jego pełne opracowanie, uzyskanie historii choroby z różnych klinik itp. zajęło dużo czasu i dopiero w roku 1975/76 przypadek został nam przekazany do wykorzystania przez prof. W. Krücke.

22 lutego 1966 w krążeniu pozaustrojowym wszyto chorej zastawkę aortalną typu Star-Edwards'a. Po zeszytcu aorty wystąpił nagły spadek ciśnienia krwi, stan ten wkrótce udało się wyrównać. W ciągu następných kilku godzin po zabiegu chora była w dobrym stanie. Tego samego dnia wieczorem wystąpiła nierówność źrenic, zaburzenia oddechu, utrata przytomności. W ciągu następnej doby rozwinął się stan śpiączkowy. Chora zmarła w dwa dni po zabiegu.



Ryc. 1 A. Przypadek I. Ogniska wybiórczej martwicy w zakresie płacików robaka: *declive*, *culmen* i *nodulus* oraz w płacikach półkul mózdzku: *lobuli biventer*, *semilunares* i *flocculus*. Zaniki w konwolutach oliw i w jądrze zębatym. H.-E.

Fig. 1 A. Case I. Foci of selective necrosis in the *declive*, *culmen* and *nodulus* of the cerebellar vermis and in the *lobuli biventer*, *semilunares* and *flocculus* of the hemispheres. Rarefactions in the convolutes of *nuclei dentati* and *olivae superiores*. H.-E.

Ryc. 1 C. Zanik komórek ziarnistych i komórek Purkinjego w martwiczych płacikach. H.-E. Pow. 150 x.

Fig. 1 C. Atrophy of the granular and Purkinje cells in necrotic lobuli. H.-E. x 150.

Ryc. 1 B. Zwyródnienie ścian naczyń i przerzedzenia komórkowe w obszarach odalonych od zmian martwiczych. Fiolet krezyłu. Pow. 400 x.

Fig. 1 B. Degeneration of vascular walls and cellular rarefaction in the areas distant from necrotic foci. Cresyl violet. x 400.

Ryc. 1 D. Rozplem włókien srebrochłonnych i rozpad w ścianach naczyń w istocie białej mózdzku. Holmes. Pow. 300 x.

Fig. 1 D. Proliferation of reticulin fibres and necrosis of the small vessel walls in the cerebellar white matter. Holmes. x 300.

Wynik sekcji ogólnej (dr med. Ł. Kamiński): *Hypertrophia excentrica ventriculi cordis sin. Degeneratio myocardii. Pericarditis adhaesiva dif-fusa. Status post implantationem valvulae artificialis aortalis.*

Do badania neuropatologicznego otrzymano mózg utrwalony w ca-łości w formolu. Makroskopowo stwierdzono znaczne wgłobienie mig-dalków mózdzku oraz bruzdę wgłobieniową na zakrętach haka. Skrawki przez półkule mózgu, pień i mózdzek przeprowadzono do parafiny. Za-stosowano barwienie hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, w/g me-tody van Gieson, Heidenhaina, Holzera i Holmesa.

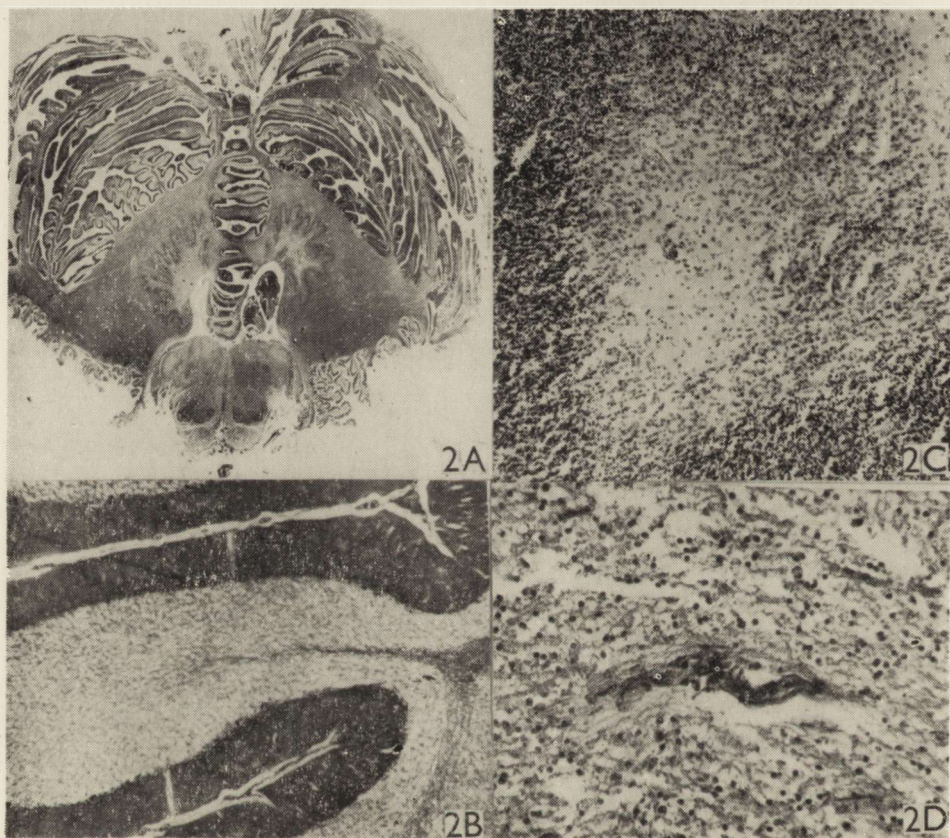
Protokół mikroskopowy: Na wszystkich poziomach półkul mózgowych uogólnione uszkodzenie naczyń włosowatych, przedwłosowych oraz ma-łych i średnich żył i tętnic. W tętnicach zatarcie warstwowości ścian, wybarwiających się przezroczysto w fiolecie krezyłu oraz żółto w me-todzie van Gieson. Światło tętnic zwięzione, w zwojach podstawy w ścia-nach naczyń złogi wapnia. Odpowiednio do zmian naczyniowych, w ko-rze przerzedzenia neuronalne oraz ubytki klinowe podoponowe neuro-nów. Na pograniczu układu unaczynienia korowego i podkorowego cha-rakterystyczna wstęga martwicy gąbczastej. W zwojach podstawy i isto-cie białej uszkodzenia odpowiadają głównie stanowi zatokowatemu, z bardziej rozlaną gąbczastą imbibicją podłoża.

Już makroskopowo oglądane skrawki z mózdzku (ryc. 1 A) uderzają obecnością wybiórczych martwic w zakresie płacików: *declive, culmen* i *nodulus* w robaku, *lobulus biventer, seminularis superior* i *inferior* oraz *flocculus* w półkulach. Martwice są położone symetrycznie. Obser-wuje się równocześnie zatarcie rysunku jąder zębatych oraz górno-bocz-nych konwolutow oliw. W powiększeniach mikroskopowych zawoje mar-twicze wykazują mniej lub bardziej nasilone zaniki warstwy ziarnistej (ryc. 1C), z pojedynczymi zmumifikowanymi komórkami Purkiniego. W płacikach nieco oddalonych można obserwować narastające zwyrod-nienie naczyń (ryc. 1 B) oraz okołonaczyniowe przerzedzenie podłoża. W istocie białej mózdzku widoczne jest zgąbczenie podłoża oraz rozplem włókien srebrochłonnych, prowadzący do stopniowego zarastania świa-tła naczyń (ryc. 1 D).

Przypadek II (PAN, H-65/69): Chłopiec A. P., lat 15, został przy-jęty do Oddziału Kardiochirurgii Instytutu Pulmonologii w Warszawie z rozpoznaniem: *Pancarditis rheumatica in anamnesi; insufficientia val-vulae mitralis maioris gradus; insufficientia circulatoria*. Dnia 9.06.1969, w krążeniu pozaustrojowym wykonano plastykę zastawki dwudzielnej. W kilka godzin po zabiegu, chory wśród na ogół dobrego stanu, stracił przytomność. Stwierdzono niewielkie objawy oponowe. Zejście śmier-telne nastąpiło w 5 dni po zabiegu wśród objawów śpiączki mózgowej.

Wynik sekcji ogólnej (dr med. D. Szymańska), wykonanej w 12 go-

dzin po śmierci: *Cor bovinum*; *status post operationem plasticam ostii venosi sin.* *Fibrosis valvularum: mitralis, semilunaris aortae et tricuspidalis maioris gradus.* *Degeneratio myocardii.* *Atheromatosis aortae et a. pulmonalis gradus maioris.* Do badania otrzymano mózg w całości utrwalony w formolu. Technika opracowania materiału jak w I-szym przypadku.



Ryc. 2. A. Przypadek II. Zaniki w obrębie robaka i półkul o takiej samej lokalizacji jak w I przypadku. Podobne zaniki w jądrze zębatym i oliwie. Heidenhain.

Fig. 2 A. Case II. Atrophy of the *lobuli vermis* and cerebellar hemispheres as in case I. The same concerns the *nuclei dentati* and *oliva superior*. Heidenhain.

Ryc. 2 B. Zanik warstwy ziarnistej i komórek Purkiniego w polach objętych martwicą. Holmes. Pow. 150 x.

Fig. 2 B. Atrophy of the granular layer and of Purkinje cells in the necrotic areas. Holmes. x 150.

Ryc. 2 C. Przerzedzenia komórek ziarnistych dookoła rozpadających się naczyń w pobliżu martwic. Fiolet krezylu. Pow. 150 x.

Fig. 2 C. Rarefaction of granular cells around the disintegrated vessels in the vicinity of necrotic lobuli. Cresyl violet. x 150.

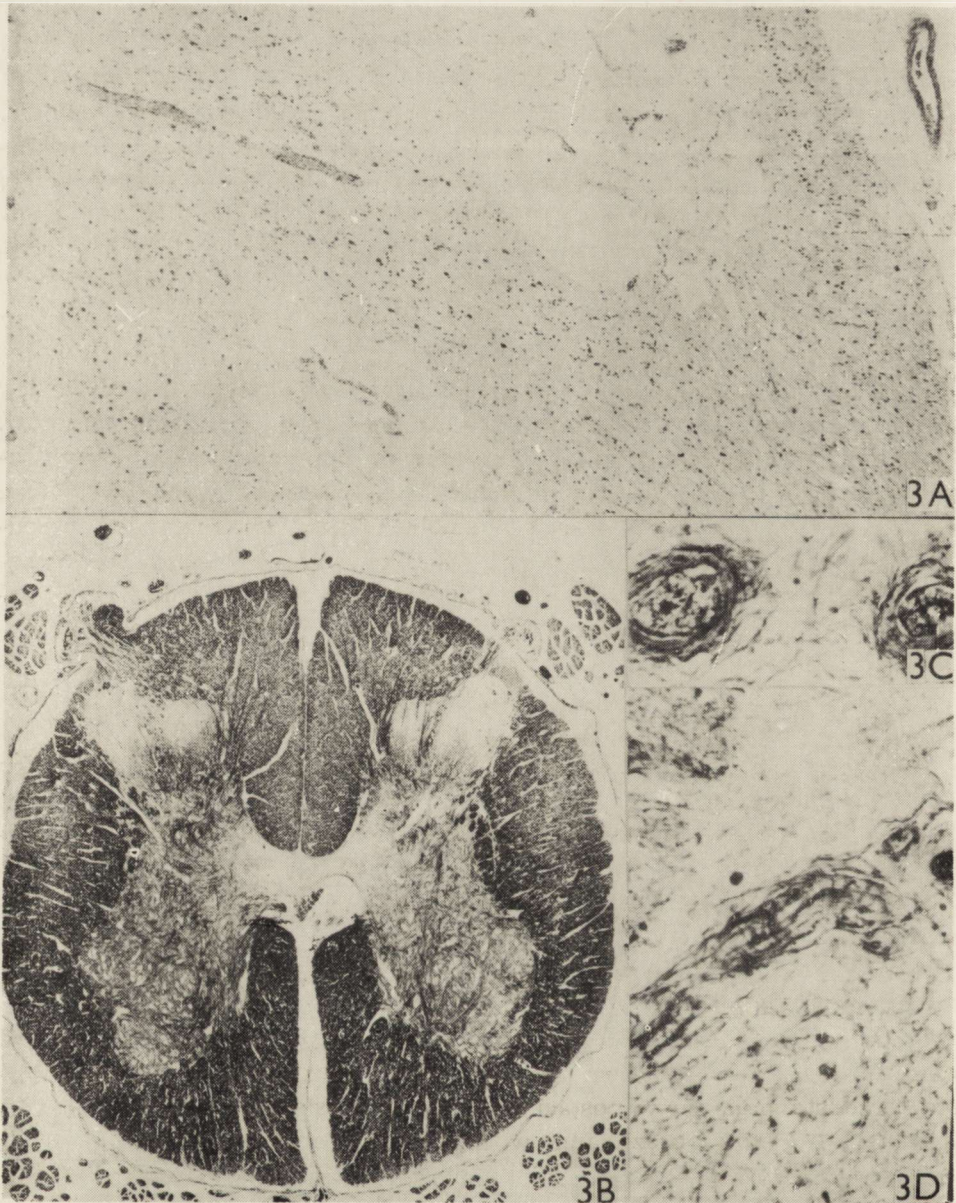
Ryc. 2 D. Rozpadające się naczynie w martwiczej warstwie ziarnistej. Holmes. Pow. 300 x.

Fig. 2 D. Disintegrating vessel in necrotic granular layer. Holmes. x 300.

Protokół mikroskopowy: W obrębie półkul mózgowych (kory, istoty białej, zwojów podstawy) zmiany naczyniowe i naczyniopochodne takie same jak w I-szym przypadku. Nieco większe jak w I-szym przypadku martwice klinowe oraz owalne i okrągłe opustoszenia okołonaczyniowe. W zatokach okołonaczyniowych w istocie białej luźno leżące makrofagi z bryłkami hemosydera. W jądrach astrogleju zmiany progresywne. W śródmózgowiu zmiany mniej nasilone. W obrębie opuszki ubytki neuronalne okołonaczyniowe w jądrach nerwów VIII, X i XII oraz w górnobocznych konwolutach oliw.

W mózdzku widoczne są zaniki komórkowe w warstwie ziarnistej w robaku w *nodulus*, *culmen* i *declive* oraz w półkulach we *flocculus*, *lobulus biventer* oraz *lobulus semilunaris superior* i *inferior*. Podobnie jak w I-szym przypadku zwraca uwagę symetryczne rozłożenie zaników. Jądro zębate ma kontury zaznaczone głównie poprzez wyrównawczy rozplem gleju, przy daleko posuniętych zanikach komórkowych (ryc. 2 A). Uszkodzenie warstwy ziarnistej w polach objętych martwicą przedstawia praktycznie prawie całkowity zanik komórek (ryc. 2 B). W sąsiadujących polach obserwuje się różne stopnie przerzedzeń wokół rozpadających się naczyń (ryc. 2 C, D). Naczynia śródmózdkowe przedstawiają takie same uszkodzenia jak w I-szym przypadku. Podobnie widoczne są obok „dokonanych zaników” porozsuwane komórki w obrzękłym i zgęszczonym podłożu warstwy ziarnistej (Friede, 1963).

Przypadek III (M. P. I. 4716): Chłopiec W. L., urodzony w roku 1950, zmarł w roku 1969 (19 lat). Od dzieciństwa chorowity, z objawami zahamowania rozwoju psychicznego, które nie pozwoliły mu na uczęszczanie do szkoły dla dzieci prawidłowo rozwiniętych. W roku 1962 hospitalizowany w Klinice Chorób Dzieci w Giesse. Stwierdzono wtedy zaburzenia krążenia na tle wad zastawkowych, a równocześnie początki zaniku prostego nerwu wzrokowego. W wywiadzie u matki — zaćma, u babki — bliżej nie określone upośledzenie wzroku. W roku 1964 przyjęty do tej samej kliniki z powodu powtarzających się napadów epileptycznych. Równocześnie stwierdzono objawy ostrego zapalenia wsierdza i po raz pierwszy zauważono u pacjenta zaburzenia chodu o charakterze ataksji. W roku 1965 przebywa w klinice w Bad Neuheim, gdzie rozważa się możliwości zabiegu chirurgicznego na zastawkach. Z powodu złego stanu ogólnego projekt ten upada. W roku 1966 przyjęty do Uniwersyteckiej Kliniki Dziecięcej we Frankfurcie nad Menem z powodu powtarzających się bólów głowy z wymiotami, nasilonej ataksji, całkowitego zaniku nerwu wzrokowego. W roku 1969 jeszcze raz przyjęty do kliniki w Bad Neuheim. Oprócz wyżej opisanych objawów obserwowano wzmożone napięcie w kończynach, obustronny objaw Bałńskiego, przy równoczesnym braku odruchów i zanikach mięśni koń-



Ryc. 3 A. Przypadek III. Jamy porożmięknieniowe w korze płata skroniowego. Błękit toluidyny. Pow. 150 x.

Fig. 3 A. Case III. Postnecrotic cavities in the temporal cortex. Toluidine blue. x 150.

Ryc. 3 B. Zwyródnienie w słupach tylnych i bocznych rdzenia. Woelcke-Heidenhain.

Fig. 3 B. Myelin degeneration in the posterior and lateral spinal columns. Woelcke-Heidenhain.

Ryc. 3 C. Naczynia opon mózdku z rozrostem włókien srebrochłonnych z tendencją do obliteracji. Bodian. Pow. 150 x.

czyn oraz mięśni grzbietu. Chory zmarł z rozpoznaniem: Zespół chorobowy w postaci uszkodzenia wzrokowo-mózgowo-nerkowego. W trakcie ostatniego pobytu w szpitalu stwierdzono dodatkowo objawy zapalenia miedniczek, obniżony poziom 17-ketosteroidów oraz obniżoną tolerancję na insulinę.

Wynik sekcji ogólnej (Neuropathologische Abteilung, Max-Planck-Institut) na narządach utrwalonych: *Bronchopneumonia confluens. Endo-et pericarditis. Atrophia cerebelli bilateralis symmetrica*. Skrawki półkulowe oraz z pnia i mózdzku zatopiono w celoidynie. Zastosowano barwienie błękitem toluidyny, w/g metody Woelcke-Heidenhaina i Bodiana. Małe skrawki mrożone barwiono sudanem III.

Protokół mikroskopowy. Zmiany w oponach oraz małych naczyniach kory, jak w I-szym i II-gim przypadku, ale ze znacznie większymi martwicami elektywnymi w korze. W obu płatach skroniowych, w zakresie zwojów T₁, T₂, T₃ jamy poroziębieniowe, ze słabym odczynem fibroblastycznym oraz dość licznymi makrofagami obładowanymi materiałem sudanofilnym (ryc. 3 A). W istocie białej stan zatokowaty i rozległe pola zgąbczeń ze spłowieniami mieliny. Drobne zatokowate jamy w zwojach podstawy. Naczynia kory, istoty białej, zwojów podstawy i pnia, przede wszystkim małego kalibru, mają ściany pogrubiałe, o zartartej strukturze, w barwieniu błękitem toluidyny niemal przezroczyste, niekiedy z tendencją do całkowitego zamknięcia światła; spotyka się również przerost śródbłonek barwiących się z odcieniem różawej metachromazji. Przerzedzenia neuronalne w pniu i opuszce, z zanikami konwolutow oliw są podobne do opisanych w poprzednich przypadkach. Obustronny zanik nerwów wzrokowych, bardzo cienkich, z rozpadłą mieliną i częściowym zanikiem włókien, częściowo z rozdzębami i fragmentacją. W rdzeniu na przekrojach jest widoczna wyraźna demielinizacja powrózków tylnych (ryc. 3 B) oraz nieco dyskretniejsza w powrózkach bocznych. Naczynia opon mózdkowych (ryc. 3 C) wykazują przerost włókien srebrochłonnych, pogrubienie ścian, tendencję do zwężenia światła. Naczynia wnikające do warstwy drobinowej i ziarnistej przedstawiają się w postaci rozpadających się pęczków włóknistych (ryc. 3 D). Pełny obraz zaników mózdkowych uwidacznia ryc. 4 A. Widać w niej symetryczne zaniki w zakresie *lobuli semilunares superior et inferior*, częściowy zanik *lobulus superior biventer*, w obrębie kory

Fig. 3 C. Cerebellar meningeal vessels with reticulin proliferation and progressing obliteration. Bodian. x 150.

Ryc. 3 D. Rozpadające się naczynia na pograniczu warstwy drobinowej i ziarnistej mózdzku. Bodian. Pow. 300 x.

Fig. 3 D. Disintegrating vessels at the borderline of the molecular and granular cerebellar layers. Bodian. x 300.



Ryc. 4 A. Przypadek III. Zmiany martwicze w półkulach i w robaku mózdzku o takiej samej lokalizacji jak w przypadku I i II. Podobne zaniki w jądrach zębatych i oliwach. Woelcke-Heidenhain.

Fig. 4 A. Case III. Necrotic changes in the lobuli of vermis and cerebellar hemispheres of the same localization as in the cases I and II. Similar changes in *nuclei dentati* and *olivae*. Woelcke-Heidenhain.

Ryc. 4. B. Okołonaczyniowe zaniki w warstwie ziarnistej mózdzku w sąsiedztwie pól martwiczych. Błękit toluidyny. Pow. 150 x.

Fig. 4 B. Perivascular rarefaction in the vicinity of the necrotic fields in the cerebellar granular layer. Toluidine blue. x 150.

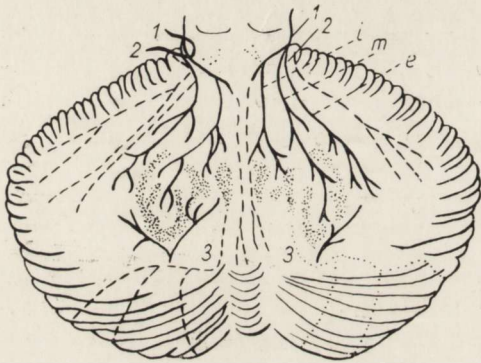
robaka zaniki dotyczą głównie *declive* i *nodulus*. Charakter martwic, doprowadzających do zaników w poszczególnych płacikach jest taki sam jak w I-szym i II-gim przypadku. W obszarach oddalonych od centrum uszkodzeń widać okołonaczyniowe, rozszerzające się pola przejaśnień w warstwie ziarnistej, która ulega gąbczastemu przerzedzeniu (ryc. 4 B). Oliwy w opuszcze wyznaczone są rozplemem gleju oraz przebarwieniem mieliny. Opustoszenia w obrębie jądra zębatego oraz resztki utrzymujących się neuronów przedstawia ryc. 4 C.

OMÓWIENIE

Zanim przejdziemy do zbiorczego omówienia całego materiału należy w kilku słowach omówić przypadek III-ci różnicując w nim cechy here-dodegeneracji oraz wtórne zaburzenia naczyniopochodne. Rozpoznanie choroby Friedreicha zostało w tym przypadku postawione na podstawie badania neuropatologicznego, zestawionego *a posteriori* z faktami klinicznymi. Zespółowi Friedreicha odpowiadają zmiany w rdzeniu, zanik nerwu wzrokowego (także wywiad rodzinny) oraz symetryczne zaniki mózdkowe (Flatau, 1908; Bergman, 1921; Kalinowsky, 1929; Kirschbaum, Eichholz, 1932; Hallervorden, 1936; Zülch, 1936; Sjörgen, 1950; Greenfield, 1954). Te ostatnie mogą jednak mieć charakter wieloznaczny. Cytowani wyżej autorzy podkreślają, że zespół Friedreicha, występujący z reguły u osobników o specjalnie słabej konstytucji, współistnieje ze zmianami układu naczyniowego i serca. Podkreślają to w swoim opracowaniu już Hallervorden (1936), Kirschbaum i Eichholz (1932), Curtius i wsp. (1935) i wielu innych. Najbardziej jednak demonstratywny przypadek, niemal pokrywający się z naszym III-cim przypadkiem przedstawili w roku 1932 Löwenberg i Waggoner. Skrząc te rozważania różnicowe oddalające nas od głównego celu pracy, podkreślamy jeszcze, że w III-cim przypadku nietypowe napady padaczkowe należy przypisać ogniskom rozmiękania w obrębie kory. Natomiast lokalizacja mózdkowa, wykazująca skądinąd niemal bezbłędnie lokalizację charakterystyczną dla choroby Friedreicha, nie zaciera typu obserwowanych zaników. Nie są to „samoistne” pierwotne zaniki mózdku lecz klasyczna naczyniopochodna atrofia płacikowa (Scholz, 1957; Friede, 1963; Hojgard, 1966). Powyższa dygresja pozwala nam powrócić do głównego tematu, traktując całościowo przedstawiony wyżej materiał. Rozważania dyskusyjne obejmują dwa punkty podstawowe: wytłumaczenie wybiórczej lokalizacji zaników naczyniopochodnych mózdku oraz wystąpienie objawów ostrego obrzęku mózdku w ostatniej fazie choroby.

Ryc. 4 C. Zaniki neuronalne w jądrze zębatym. Błękit toluidyny. Pow. 150 x.
Fig. 4 C. Neuronal rarefactions in the *nucleus dentatus*. Toluidine blue. x150.

Topografia uszkodzeń naczyniopochodnych odpowiada właściwie we wszystkich przypadkach zakresowi pogranicza unaczynienia trzech tętnic mózdkowych (górną oraz dolnych przednią i tylną). W prawidłowych warunkach w mózdku nie występuje zjawisko „ostatniej łąki” (Zülch, 1954) ze względu na obfitą sieć anastomotyczną. Ale w przebiegu procesu reumatycznego, mającego specjalne powinowactwo do drobnych naczyń (Bruetsch, 1971), te właśnie małowielkie anastomozy ulegają stopniowemu zamknięciu, przekształcając tętnice mózdkowe w naczynia końcowe. Wymownym wykładnikiem tego procesu są zaniki w oliwach a zwłaszcza w jądrze zębatym, co łatwo stwierdzić porównując uszkodzenia tych jąder ze schematem unaczynienia Jansena i Brodala z 1958 r. (ryc. 5).



Ryc. 5. Schemat unaczynienia jądra zębatego przez trzy tętnice mózdkowe (wg Jansena i Brodala 1958). 1 i 2: górna i dolna gałązka *a. cerebelli superior*; 3: *a. cerebelli inferior posterior*; i, m, e: *ramus nuclearis internus, medius, externus*.

Fig. 5. Vascularization of the nucleus dentatus (acc. to Jansen and Brodal, 1958). 1 and 2: superior and inferior branch of *a. cerebelli superior*; 3: *a. cerebelli inferior posterior*; i, m, e: *ramus nuclearis internus, medius and externus*.

Wszystkie choroby z kręgu kolagenoz traktuje się obecnie jako choroby rozwijające się na podłożu zaburzeń immunopatologicznych. W chorobie reumatycznej OUN, odpowiadają neuroalergii liczne odczyny tkanekowe, od przesiękowo-zanikowej fazy encefalopatycznej aż po proliferacyjno-zapalne encefaloty reumatyczne (Osetowska, 1974). W stosunku do grupy chorób neuroalergicznym, praca Levine'a (1970), dotycząca blokady naczyniowej oraz przemian morfologiczno-lokalizacyjnych w EAE, wysunęła interesującą i dotychczas chyba nie podważoną hipotezę roboczą. Levine sugeruje możliwość powstawania miejscowej blokady naczyniowej (jej wykładnikiem morfologicznym może być m. in. rozplątanie śródbłonnków, włókien srebrochłonnych lub odpowiedź gleju), która powoduje, że po pierwszym rzucie chorobowym różne poziomy OUN zostają zajęte w różnym stopniu w różnym czasie. W doświadczeniach przeprowadzanych na szczurach poprzez przekazywanie immunizowanych limfocytów, Levine zauważył, że po pierwszym rzucie encefalitowym, odpowiedź mózdku zostaje jakby zahamowana. W pełni wyrazu powraca dopiero w późnych okresach powtarzających się odczynów im-

munopatologicznych. Gdyby interpretację Levine'a (wraz z jego zastrzeżeniami, którymi ogranicza on swoje wnioski) zastosować odpowiednio do uszkodzeń mózdzku w sprawach reumatycznych, wyjaśniałaby ona wystarczająco wyraźnie sekwencje uszkodzeń mózgu i mózdzku w przedstawionym wyżej materiale.

Wydaje się, że z powyższych rozważań najistotniejszy wniosek praktyczny wypływa dla kardiochirurgii poreumatycznych wad serca. Wraz z całym ustrojem zmienia się obraz anatomiczny mózgu, który modelują powtarzające się incydenty naczyniopochodne. Jeżeli zmiany w mózdzku potraktować zgodnie z hipotezą Levine'a jako rzut końcowy, nakłada się on na całość przebiegu klinicznego, szczególnie zaś pooperacyjnego, groźnym i przeważnie nieodwracalnym zespołem obrzęku w tylnej jamie czaszkowej.

Е. Осетовска, В. Крюке, А. Тарашевска

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗЖЕЧКА

Резюме

Представлено три случая ревматической болезни с пороками сердца. Двум из них были сделаны кардиохирургические операции. В третьем — из-за общего состояния здоровья больного (ревматические изменения развились у индивида с наследственной болезнью Фридрейха) от операции отказались. Возраст больных составлял соответственно 24, 15 и 19 лет. Во всех трех случаях найдены изменения в корковых и подкорковых сосудах мозга маленького диаметра, а также периваскулярные трансудаты и пустоты. В мозжечке атрофия коры сосудопроизводного характера охватывала границы васкуляризации трех мозжечковых артерий (верхней, а также передней и задней нижней), а также зубчатое ядро и оливы. По мнению авторов, в ходе ревматического процесса, имеющего особое сродство к маленьким сосудам, доходит до окклюзии анастомозов мозжечковых артерий, в результате чего образуются некрозы и отек на новых границах васкуляризации в задней полости черепа. Последовательность мозговых и мозжечковых процессов объясняет работа Левина (1970) о постепенной блокаде сосудистых систем на разных уровнях под действием иммунопатологических стимулов. В третьем случае сосудистые изменения в центральной нервной системе накладываются на основу, измененную болезнью Фридрейха. Практически наиболее существенным оказывается вывод для кардиохирургии. В ходе ревматической болезни изменения в мозгу развиваются в равной степени с изменениями в сердце. Изменения в мозжечке как конечный этап вызывают отек в задней полости черепа, оказываясь решающими в создании классической ситуации, в которой „операция удалась, но пациент умер”.

E. Osetowska, W. Krücke, A. Taraszewska

RHEUMATIC CEREBELLOPATHIES

Summary

The authors present three cases of patients with rheumatic disease and subsequent valvular heart lesion. Two patients were subjected to cardiac surgery whereas in the third patient being in general bad condition and suffering from

hereditary Friedreich disease the surgical therapy had to be renounced. Patients died at the age of 24, 15 and 19 years.

In all the cases the central nervous system presented changes typical for rheumatic encephalopathy with involvement of small cortical and subcortical vessels, perivascular transudate and neuronal rarefaction. The most conspicuous were alterations in cerebellum in which cortical necroses were localized at the border zones of three cerebellar arteries. In authors opinion, the rheumatic process with its affinity to the small vessels causes the occlusion of the cerebellar arterial anastomoses resulting in necrotic foci and edema at the new border zones of vascularization in posterior fossa. The sequence of the cerebral and cerebellar processes agrees with experimental results on gradual obstruction of vascular network under the influence of immunopathological stimuli (Levine, 1970). The most important implication from the analysis of these three cases emerges for cardiac surgery: the rheumatic disease involves to the same degree the central nervous system as the other organs. The final accent of the disease resulting in cerebellar edema creates typical situation, when „the surgical intervention has succeeded but the patient died”.

PISMIENNICTWO

1. Bergman E.: Studies in Heredo-Ataxia. Uppsala Läkareförenings För-handligar. 1921, Bd. XXVI, H. 5—6. Separatum.
2. Bruetsch W. L.: Rheumatic vascular disease of the brain and other organs. W: Pathology of the Nervous System (ed. J. Minckler). McGraw Hill Co., New York 1971, vol. II, 1436—1449.
3. Curtius F., Störing R. K., Schönberg K.: Über Friedreichschen Ataxie und Status dysraphicus. Z. ges. Neurol. Psych. 1935, 153B, 719—743.
4. Flatau G.: Klinischer Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie (Friedreichschen Krankheit). Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1908, 35 B, 461—466.
5. Friede R. L.: Cerebellar edema. A metabolic and cell statistical analysis. Arch. Neurol. 1963, 8, 67—71.
6. Greenfield J. G.: The spinocerebellar degenerations. Ch. C. Thomas. Springfield. Illinois. 1954.
7. Hallervorden J.: Die hereditäre Ataxie. W: Handbuch der Neurologie (Bumke-Foerster) Springer-Verlag, Berlin, 1936, 16 B, 657—728.
8. Hojgard K.: The granular layer of the cerebellar cortex in ataxia. Proc. Vth Intern. Congress Neuropath. Excerpta Medica. Amsterdam 1966, 89—90.
9. Jansen J., Brodal A.: Gefäßversorgung des Kleinhirns. W: Handbuch der mikr. Anatomie des Menschen. Das Kleinhirn (Eds.: W. Möllendorff, W. Bargman). Springer-Verlag, Berlin, 1958, B. IV/1, 269—280.
10. Kalinowsky L.: Zur Frage der Friedreich'schen und Marie'schen familiären Ataxie. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1929, 108, 293—310.
11. Kirschbaum W., Eichholz A.: Über primäre Kleinhirnrindentrophie. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1932, 125, 21—44.
12. Levine S.: Allergic Encephalomyelitis: cellular transformation and vascular blockade. J. Neuropath. exp. Neurol. 1970, 29, 6—20.
13. Löwenberg K., Waggoner R. W.: Friedreich's ataxia associated with multiple cerebral lesions. J. Nerv. Ment. Dis. 1932, 76, 467—476.
14. Osetowska E.: Neuropatologia zapaleń mózgu wirusowych i alergicznych. PZWL, Warszawa, 1974.

15. Scholz W.: Die Kreislaufbedingten Atrophien der Kleinhirnrinde. W: Handbuch spec. path. Anatomie u. Histologie. (Ed.: Henke-Lubarsch). Springer-Verlag. Berlin 1957, Bd. III/1 B, 1352—1356.
16. Sjörger T.: Hereditary congenital spinocerebellar ataxia accompanied by congenital cataract and oligophrenia. Conf. Neurol. 1950, 10, 293—308.
17. Zülch K. J.: Über die primäre Kleinhirnrindenatrophie. Z. ges. Neurol. Psych. 1936, 156, 493—573.
18. Zülch K. J.: Mangeldurchblutung an der Grenzzone zweier Gefäßgebiete als Ursache bisher ungeklärten Rückenmarkschädigungen. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1954, 172, 81—101.

Adres autorów: Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej CMDiK PAN, ul. Warszawska 126, 50-300 Mińsk Mazowiecki.

WITOLD HAŃSKI, MAŁGORZATA RYDZEWSKA, ROMAN FUNDOWICZ

ZATORY NACZYŃ RDZENIA KRĘGOWEGO TKANKĄ JĄDRA MIAŻDŻYSTEGO *

Oddział Neurologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Radomiu

Ordynator: lek. J. Kruszyński

Zakład Patomorfologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Radomiu

Kierownik: dr med. W. Hański

Spośród wielu możliwych przyczyn niedokrwienia rdzenia kręgowego jedną z najrzadszych jest zator materiałem włóknisto-chrząsteczkowym, pochodzącym z jądra miażdżystego. Od czasu pierwszego doniesienia Naimana i wsp. w roku 1961 opisano zaledwie 13 przypadków (Laterre 1962, Feigin i wsp. 1965, Bodechtel 1968, Lwowski 1969, Jurkovic, Eiben 1970, Kepes, Reynard 1973, Hubert i wsp. 1974a, 1974b, Roitzsch 1975, Peiffer i wsp. 1976). Ujęliśmy je w tabeli 1, uzupełniając zestawienia zawarte w pracach Jurkovica i Eibena (1970), Huberta i wsp. (1974a) oraz Peiffera i wsp. (1976), przypadkami przez nich pominiętymi lub później opublikowanymi.

U pacjentów z zatorem naczyń rdzenia kręgowego tkanką jądra miażdżystego może pojawić się kliniczny obraz zespołu tętnicy rdzeniowej przedniej z silnymi bólami, wystąpieniem porażeń oraz zaburzeniami czucia bólu i temperatury (Peiffer i wsp. 1976). Niejasny jest dotychczas mechanizm patogenetyczny zatorów naczyń rdzenia tkanką jądra miażdżystego, a rozpoznanie, także anatomopatologiczne, może sprawiać duże trudności (Kepes, Reynard 1973). Uzasadnia to przedstawienie obserwowanego przez nas przypadku.

OPIS PRZYPADKU

Chory Z. A., lat 51 (nr historii choroby 7664/75) z zawodu ładowacz, został przyjęty 23.XII.1975 r. do Oddziału Neurologicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Radomiu. W tym dniu w czasie pracy

* Daniesienie przedstawione na zebraniu naukowym Oddziału Warszawskiego Pol. Tow. Neurol. i Oddziału Warszawskiego Pol. Tow. Neurochirurg. w dniu 31.3.1977.

przy załadunku towaru nagle wystąpił ból za mostkiem, nudności i ogólne osłabienie. Chory był jeszcze w stanie samodzielnie usiąść na krześle, ale nie był już zdolny stanąć. Po chwili zauważył, że nie może poruszać ani kończynami górnymi, ani dolnymi. Ból za mostkiem szybko ustąpił. Osłabienie kończyn dolnych występujące po dłuższym chodzeniu odczuwał od 10 lat. Z tego właśnie powodu leczył się w Poradni Chorób Naczyniowych. Poza tym poważnie nie chorował. Ojciec pięciorga dzieci, nie obciążony dziedzicznie. Palił około 20 papierosów dziennie.

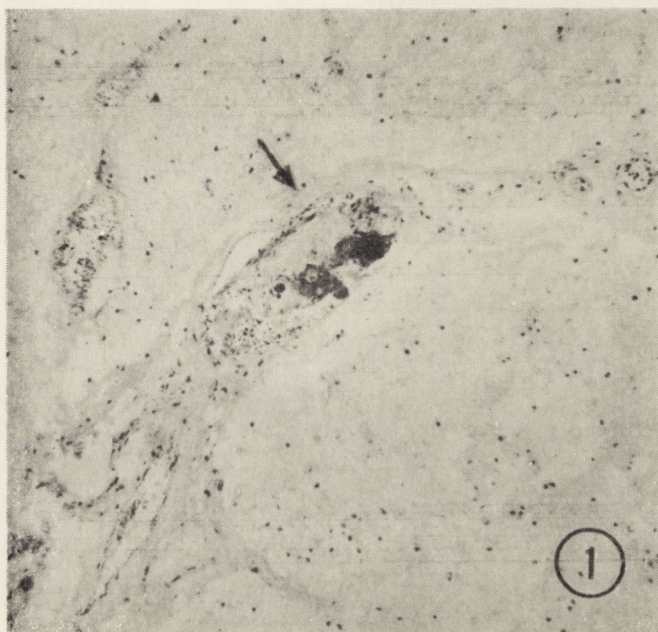
Badaniem fizykalnym przy przyjęciu stwierdzono: RR 140/100, temperatura 36,2°C, czynność serca miarowa 76/min., płuca i narządy jamy brzusznej bez odchyień od normy.

Badanie neurologiczne: dno oczu prawidłowe, nerwy czaszkowe bez odchyień od normy, objawy oponowe ujemne. Stwierdzono następujące odchylenia od normy: Odruchy brzuszne zniesione, znaczne osłabienie siły mięśniowej w mięśniach ramion i barków oraz brak ruchów w przedramionach i dłoniach. Kończyny dolne wykazywały jedynie śladowy ruch zgięcia w stawie kolanowym i biodrowym. Nie stwierdzono odruchów kolanowych i skokowych przy żywych odruchach podszwoowych i żywych odruchach w kończynach górnych. Nie stwierdzono zaburzeń czucia, dotyku i czucia głębokiego przy jednoczesnym zniesieniu czucia cieplikowego i bólu od C₈ w dół. Napięcie mięśniowe w kończynach górnych było prawidłowe, w kończynach dolnych stwierdzono zupełną wiotkość. Wystąpiło nietrzymanie moczu. Bezpośrednio po przyjęciu wykonano nakłucie lędźwiowe, które ujawniło nieznacznie podwyższony poziom białka (47 mg%) przy prawidłowych pozostałych wartościach oraz zachowanej drożności w kanale kręgowym. Inne badania laboratoryjne jak morfologia, mocz, mocznik, kreatynina, kwas moczowy były prawidłowe. Zdjęcia radiologiczne czaszki, całego kręgosłupa i klatki piersiowej nie wykazały nieprawidłowości.

Pacjentowi założono cewnik na stałe i rozpoczęto leczenie hydrokortizonem i tetraweryną. W następnym dniu temperatura ciała wzrosła do 39,6°C, tętno przyspieszyło się do 100/min. Osłuchowo stwierdzano rzęzenie drobnobańkowe w dolnych partiach płuc. Pomimo podawania antybiotyków wysoka temperatura utrzymywała się przez cały czas pobytu. W tym okresie stwierdzono czterokończynowe porażenie wiotkie ze zniesieniem wszystkich rodzajów czucia poniżej segmentu C₈. W trzecim dniu pobytu podłączono pacjenta do respiratora z powodu zaburzeń oddychania. W czwartym dniu pobytu w Oddziale wystąpiła zapaść naczyniowa z utratą przytomności i porażenie oddychania; po 2 godzinach stwierdzono zgon pacjenta. Ustalono rozpoznanie: uszkodzenie rdzenia kręgowego przypuszczalnie na tle niedokrwinnym w odcinku C₈—D₁ u osobnika z chorobą Bürgera w wywiadzie. Porażenie wstępu-

jące Landry'ego. Stan po porażeniu oddechu i oddechu kontrolowanym.

Badaniem sekcyjnym wykonanym w 18 godzin po śmierci (L.s. 13957/75) stwierdzono: W obrębie obu płuc masywny obrzęk oraz zlewające się odoskrzelowe zapalenie w częściach przykręgosłupowych. Jamy serca (380 g, 110:120:60 mm) poszerzone. W narządach mięszo- wych obraz zastoju żylnego bez innych istotnych zmian makroskopowych. Średnio nasilone zmiany miażdżycowe tętnic. Na przyśrodkowej powierzchni lewego podudzia odleżyna o średnicy 30 mm. W okolicy prawego kąta mostowo-mózdkowego cienkościenna torbiel pajęczynówki wielkości wiśni z nieznacznym przesunięciem rdzenia przedłużonego w lewą stronę. Mózgowie (1250 g) poza niewielkim obrzękiem bez uchwyt- nych zmian makroskopowych.

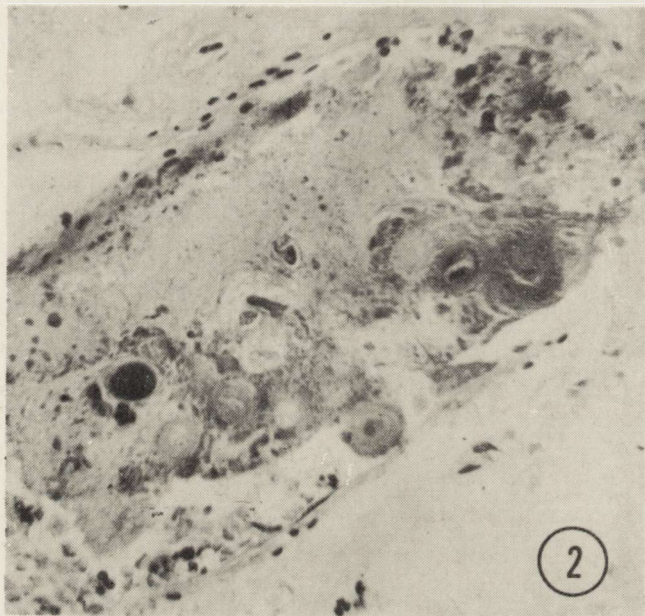


Ryc. 1. Poprzeczny przekrój rdzenia szyjnego z gąbczastym rozpadem. Widoczna na rycinie gałąź środkowa tętnicy rdzeniowej przedniej (strzałka), odcinkowo wypełniona materiałem zatorowym. H.-E. Pow. 100 x.

Fig. 1. Transverse section of cervical spinal cord. Area of spongy degeneration. Part of the ramus medialis (arrow) of the anterior spinal artery filled with embolic material. H.-E. x 100.

Kanał kręgowy otwarto od strony grzbietowej nie stwierdzając zmian w położeniu trzonów ani wyrostków kręgowych, żadnych śladów urazu. Więzadła nie uszkodzone, opony rdzeniowe i naczynia bez makroskopowo widocznych zmian. Rdzeń kręgowy w odcinku szyjnym na wysokości C₅—D₁ nieco poszerzony, uwypuklający się. Naczynia oplatające

rdzeń bez makroskopowo widocznych zmian. Na przekrojach rdzeń w tym odcinku o zmniejszonej spoistości i zatartym rysunku, zwłaszcza w zakresie obu rogów przednich, częściowo także powrózków bocznych. W tych miejscach widoczne drobne, wilgotne, szarawo-brązowe, lekko uwypuklające się ogniska.



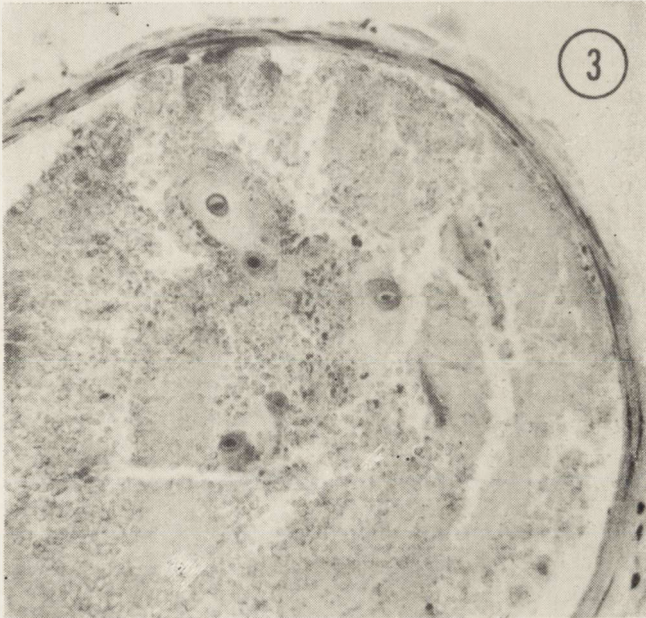
Ryc. 2. Powiększenie ryc. 1. Czop zatorowy z obłóczkowatych i ziarnistych mas, z typowymi komórkami chrzęstnymi o różnym wysyceniu w barwieniu metachromatycznym. Tionina. Pow. 400 x.

Fig. 2. Higher magnification of Fig. 1. Embolus consists of nebulous and granular masses with typical fibrocartilagenous cells presenting various intensity of metachromatic staining. Tionine. x 400.

W licznych preparatach (H 129469 — H.-E., tionina, mucikarmin, PAS, rezorcyna-fuksyna, Weil-Weigert), wykonanych z seryjnych wycinków zmienionego rdzenia, stwierdzono zmiany dotyczące rogów przednich, z przewagą prawego, chociaż obejmowały także powrózki boczne. Miały one charakter świeżego, przede wszystkim gąbczastego rozmiękania, z tigrizacją komórek nerwowych o różnym nasileniu i naciekiem leukocytarnym koncentrującym się w otoczeniu naczyń krwionośnych oraz w obrębie ich ścian, wykazujących ponadto zmiany szkliste.

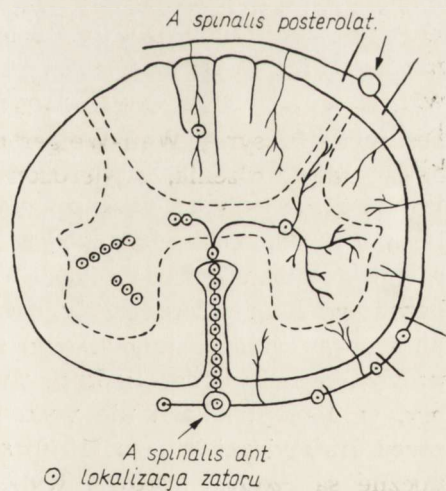
W naczyniach odpowiadających tętnicy rdzeniowej przedniej, jej gałęzi środkowej (*ramus centralis a. spinalis anterioris*), oraz w świetle drobnych tętniczek wewnątrzrdzeniowych (*aa. sulcocommissurales*) widoczne są czopy zatorowe, wypełniające całkowicie lub częściowo ich

światło. Materiał zatorowy stanowią obłoczkowate, ziarniste, częściowo upostaciowane, PAS-dodatnie masy, o morfologicznych cechach tkanki chrzęstnej, z typowymi odczynami barwnymi (ryc. 1—3). Barwią się one fioletowo-różowo hematoksyliną-eozyną, intensywnie purpurowo



Ryc. 3. Poprzeczny przekrój tętnicy rdzeniowej przedniej, o świetle wypełnionym ziarnistymi i obłoczkowatymi masami szklistymi, z widocznymi komórkami chrzęstnymi. H.-E. Pow. 200 x.

Fig. 3. Transverse section of anterior spinal artery. Its lumen filled with granular and nebulous hyaline masses with distinct fibrocartilagenous cells. H.-E. x 200.



Ryc. 4. Schemat lokalizacji zatorów naczyń rdzenia kręgowego opracowany na podstawie seryjnych wycinków z odcinka C₅—D₁.

Fig. 4. Scheme demonstrating localization of the spinal cord vessels emboli. The scheme is prepared on the base of serial sections from C₅—D₁ segments.

mucikarminem, tionina ujawnia metachromazję o różnym nasileniu, od odcienia blade-różowego do fioletowo-purpurowego. Wymienione cechy morfologiczne i odczyn barwny pozwalają zidentyfikować opisany materiał zatorowy na tyle, że jego pochodzenie z jądra miążdżystego nie budzi wątpliwości. Lokalizację zatorów ilustruje ryc. 4.

OMÓWIENIE

Z przedstawionej tabeli wynika, że zatory naczyń rdzenia kręgowego materiałem pochodzącym z jądra miążdżystego zarejestrowano trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Wiek wydaje się nie mieć wpływu na powstawanie opisanych zmian, ponieważ wahał się od 15 do 69 lat, obejmując zarówno młodzieńczy okres jak i starczy. W 6 przypadkach wystąpienie objawów klinicznych było poprzedzone urazami o różnym nasileniu. Przeważnie były one następstwem upadku na plecy, w innych przypadkach podawano rękoczynny chiropraktyka i operację jądra miążdżystego, odległy o kilka tygodni wypadek samochodowy lub jazdę konną czy noszenie ciężkich zakupów. W kilku przypadkach jednak brak w wywiadzie wzmianki o jakimkolwiek urazie. Nasuwa się przypuszczenie, że w rachubę wchodziły mikrourazy bagatelizowane lub nawet nie zauważane przez chorych. Zagadnienie to, poza znaczeniem teoretycznym, może mieć także znaczenie praktyczne w orzecznictwie sądowo-lekarskim i ubezpieczeniowym, szczególnie odnośnie ich związku przyczynowego z wykonywaną pracą, jak to miało miejsce w naszym przypadku.

Pewną przesłanką dla dalszych rozważań patogenetycznych mogą być obserwacje, wskazujące na znaczny niekiedy odstęp czasu pomiędzy domniemanym urazem a wystąpieniem objawów klinicznych, wynoszący w przypadku Feigina i wsp. (1965) 2 lata, a w przypadku Kepesa i Reynarda (1973) 3 tygodnie. Innym elementem brany pod uwagę jest wzmocnienie ciśnienia w układzie żylnym przy kaszlu, jak w przypadku Huberta i wsp. (1974a). W większości przypadków wystąpienie objawów klinicznych było poprzedzone silnymi bólami, co podkreśla Peiffer i wsp. (1976). Tylko w 3 przypadkach nie obserwowano tego objawu (Feigin i wsp. 1965 — przypadek 3, Bodechtel 1968, Roitzsch 1975). Neurologicznie prawie bez wyjątku stwierdzano para- lub tetraparezę, poza bezobjawowym zaturem żyły odcinka krzyżowego w przypadku 3 Feigina i wsp. (1965), stanowiącym przypadkowe znalezisko sekcyjne. W 9 przypadkach badanie rtg kręgosłupa nie wykazywało odchyień od normy, w 2 przypadkach nie wykonano badania. W przypadku opisanym przez Jurkovicę i Eibena (1970) stwierdzono nieznaczną osteochondrozę, a w przypadku Roitzscha (1975) rozszczep kręgów L₃—L₄. Płyn mózgo-

wo-rdzeniowy w 6 przypadkach był prawidłowy, w pozostałych stwierdzano jedynie podwyższony poziom białka sięgający 69 mg%. Czas przeżycia od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych do chwili zejścia śmiertelnego wahał się od 3 godzin do 11 miesięcy. Przyczyną późnych zgonów w większości przypadków było zapalenie płuc i niewydolność oddechowa lub zakażenie dróg moczowych i odleżyny.

Zatory włóknisto-chrząstki były zlokalizowane bądź to w naczyniach żylnych, bądź tętniczych, bądź były ujawnione jednocześnie w naczyniach żylnych i tętniczych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy rodzajem urazu, typem zajętych naczyń a czasem trwania choroby lub lokalizacją zmian, chociaż najczęściej dotyczyły one dolnych odcinków rdzenia szyjnego i górnych odcinków rdzenia piersiowego, pomiędzy C₅ a D₁.

Jak wynika z piśmiennictwa, panuje zgodny pogląd, że materiał zatorowy ujawniany w świetle naczyń rdzeniowych, pochodzi z tkanek jądra miażdżystego. Wg Naimana i wsp. (1961) istnieją trzy możliwości przedostania się materiału zatorowego do naczyń tętniczych rdzenia kręgowego: 1) Materiał z jądra miażdżystego dostaje się do tętnicy rdzeniowej i do tętnic wewnątrzrdzeniowych, jeżeli pod wpływem urazu dojdzie do bocznego pęknięcia pierścienia włóknistego i do rozerwania przylegającej do niego ściany tętnicy korzeniowej. Taki uraz może być wywołany przez przejściowe podwichnięcie kręgow; 2) Jeżeli uraz nie spowodował pęknięcia pierścienia włóknistego to na skutek wzrostu ciśnienia wewnątrz tarczki międzykręgowej materiał zatorowy z jądra galaretowatego może zostać wciśnięty do jednego z naczyń i następnie może dostać się do tętnicy korzeniowej, rdzeniowej i naczyń wewnątrzrdzeniowych. Jądro galaretowate jest strukturą beznacyniową, ale u dzieci opisywano naczynia krwionośne, które mogą przetrwać do wieku dojrzałego (Smith 1931, cyt. wg Naimana i wsp.); 3) Trzecią możliwością są anomalie naczyniowe z nieprawidłowymi połączeniami tętniczymi przylegającymi do tarczki międzykręgowej.

Wielu autorów przypisuje decydującą rolę w mechanizmie powstawania zatorów żylnych tzw. guzkom Schmorla, między innymi Ogata i wsp. (1972), oraz Kepes i Reynard (1973). Jest to przepuklina jądra galaretowatego do substancji gąbczastej trzonu kręgowego. Guzki te znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie sinusoidalnych naczyń żylnych szpiku kostnego. Spotykamy je stosunkowo często; występują w około 38% całej populacji (Schmorl, Junghanns 1959). Tkanka z guzka Schmorla może zostać wciśnięta do naczyń żylnych trzonów kręgowych, a stąd przedostać się do spłotów żylnych okołordzeniowych, które posiadają połączenia z żyłami rdzeniowymi. W wyniku przejściowego wzrostu ciśnienia żylnego materiał zatorowy z okołordzeniowej sieci żylniej może zostać wprowadzony do sieci żylniej rdzeniowej. Ponieważ wielu auto-

Tabela 1. Zestawienie opublikowanych przypadków zatorów

Autorzy	Płeć	Wiek	Czas trwania choroby	Dane anamnestyczne i kliniczne	Nagły początek bólowy
Naiman i wsp., 1961	M	15	3 godz.	Upadek na plecy w czasie gry w koszykówkę	+
Laterre 1962	Ż	31	3 m-ce	Objawy wystąpiły w ciągu nocy	+
Feigin i wsp., 1965	Ż	49	2 1/2 tyg.	Przed dwoma laty lumbago, interwencja chiropraktyka, operacja jądra miazdżystego	+
	Ż	39	4 m-ce	Biegunka przed 2 dniami	+
	Ż	55		Bezobjawowe	-
Bodechtel 1968	Ż	28	6 tyg.	Ciąża VII m-cy	-
Lwowski 1969	M	21	4 dni	Kilkakrotne przygięcie głowy z przezwyciężeniem oporu w trakcie „siłowania”	+
Jurkowiec, Eiben, 1970	Ż	66	18 dni	Noszenie ciężkich zakupów	+
Kepes, Reynard, 1973	Ż	38	6 tyg.	Wypadek samochodowy przed 3 tygodniami, objawy wystąpiły w momencie przebudzenia	+
Hubert i wsp., 1974a	Ż	63	4 godz.	Znaczny, drażniący kaszel przed tygodniem	+
Hubert i wsp., 1974b	Ż	17	11 dni	Bóle pleców od miesiąca po jeździe konnej	+
Roitzsch 1975	Ż	65	11 m-cy	Dwukrotny upadek na plecy w odstępie 5 dni	-
Peiffer i wsp., 1976	M	36	2 m-ce	W wywiadzie lumbago, upadek na plecy	+
Hański i wsp.	M	51	3 dni	Ładowacz, choroba Bürgera od 10 lat, pierwsze objawy podczas pracy	+

naczyń rdzenia kręgowego tkanką jądra miążdżystego

Wczesna para- lub tetrapareza	Płyn mózgowo-rdzeniowy	Rtg kręgosłupa	Charakter i lokalizacja zmian	Zatory tętnie	Zatory żyły
+	bz	bz	Zatory C ² -D ⁷ , liczne wybroczyny w istocie szarej rdzenia szyjnego i pniu mózgu	++	
+	bz	bz	Zatory C ⁶ -D ¹ i rozmiękanie	++	
+	bz	bz	Zatory w trzonie kręgu, zwyrodnienie tarczki międzykręgowej		++
+	białko I-bz II-69 mg%	bz	Ogniska C ¹ -D ²	+	+++
-	-	-	Zatory w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego		++
+	bz	?	Liczne ogniska rozsiane na całej długości rdzenia	++	++
+	białko 66 mg%	bz	Ogniska rozmiękania C ⁵ -C ⁷ , podbiegnięcia krwawe w zakresie szyi, śródpiersia, zaotrzewnowe	++	
+	nie badano	Nieznacznosteocondroza	Guzki Schmorla		++
+	nie badano	bz	Niewielki krwiak nadtwardówkowy rdzenia szyjnego	++	+
+	bz	bz	Brak danych	++	+
+	bz	bz	Rdzeń szyjny i piersiowy do D ⁶ , śmiertelny krwotok z odleżynowego owrzodzenia teahawicy	+++	
+	nie badano	spondylolisthesis L ³ -L ⁴	Ogniska rozmiękania w rdzeniu piersiowym i lędźwiowym	+++	+
+	białko 48 mg%	bz	Brak danych	+	++
+	białko 47 mg%	bz	Ogniska rozmiękania C ⁵ -D ¹ , torbiel pajęczynówki w kącie mostowo-mózdkowym	++	

rów opisuje zatory w tętnicach i żyłach rdzenia kręgowego, Ogata i Feigin (1972) sugerują, że jest to możliwe dzięki połączeniom tętniczo-żylnym, które znajdują się w mózgu i rdzeniu kręgowym. Roll (1958) i Vuia oraz Alexianu (cyt. wg Huberta i wsp. 1974b) wykazali te połączenia u dzieci i młodzieży na poziomie rdzenia kręgowego. Feigin i wsp. (1965) stwierdzili, że połączenia te są dużego kalibru. Możliwość powstania tą drogą zatorów rdzenia kręgowego została potwierdzona doświadczalnie. Kepes i Reynard (1973) wstrzykując tusz do trzonu kręgowego zmarłego dziecka wykazali na poziomie rdzenia szyjnego istnienie połączeń tętniczo-żylnych w sieci naczyniowej tętnicy rdzeniowej przedniej.

Przedstawione wywody patogenetyczne nasuwają szereg komentarzy morfologicznych. I tak potwierdzić trzeba wątpliwości podnoszone przez Feigina i wsp. (1965) i poparte przez Peiffera i wsp. (1976), że jednoznaczne rozróżnienie naczyń żylnych od tętnic drobniejszego kalibru, zwłaszcza przedwłosowatych, nastęrcza w obrębie rdzenia kręgowego znaczne trudności. Dotychczas nie rozstrzygnięto czy jest to cecha naczyń kręgowych w ogóle czy też szczególna właściwość opisywanych przypadków. Obraz morfologiczny odpowiada zawałom niedokrwiennym, ale w żadnym z dotychczas opisanych przypadków nie obserwowano rozmiękania krwotocznego, typowego dla niedrożności naczyń żylnych. Godny podkreślenia jest także fakt, że obecność tkanki włóknisto-chrząsteczek z reguły nie prowadzi do powstania zakrzepów, o których wspomina jedynie Feigin i wsp. (1965), łatwo natomiast dochodzi do reendotelializacji zatorów, o czym wspominają Feigin i wsp. (1965 — przypadek 2), Laterre (1962), Peiffer i wsp. (1976), Roitzsch (1975) oraz Hubert i wsp. (1974a).

Obecność torbieli pajęczynówki w naszym przypadku nie jest zjawiskiem odosobnionym; o analogicznej obserwacji wspomina również Feigin i wsp. (1965).

В. Ханьски, М. Рьдзевска, Р. Фундович

ЭМБОЛИЯ СОСУДОВ СПИННОГО МОЗГА ТКАНЬЮ СТУДЕНИСТОГО ЯДРА

Резюме

Авторы описывают 14-ый в мировой литературе случай эмболии спинномозговых артерий тканью студенистого ядра на участке C_5-D_1 у грузчика 51 года. Первые симптомы синдрома передней спинномозговой артерии с тетрапарезом появились во время работы, а смерть вследствие дыхательного паралича наступила на четвертый день болезни. Уровень белка в спинномозговой жидкости составлял 47 мг% при сохранении проходимости спинномозгового канала. Радиологически не установлено изменений в позвоночнике, секция не выявила также следов травмы.

W. Hański, M. Rydzewska, R. Fundowicz

EMBOLI OF SPINAL CORD VESSELS WITH THE TISSUE
OF NUCLEUS PULPOSUS

Summary

The fourteenth case of embolisms in the spinal arteries at the level C₅—D₁ is described. Embolic material consisted of nucleus pulposus tissue. The first symptoms of anterior spinal artery syndrome including tetraparesis appeared in a 51 year old man during lading goods. The four day long illness was followed by death due to respiratory arrest. During patient's stay in the hospital proteins in cerebro-spinal fluid were 47 mg%, spinal canal was patent. In vertebral column neither radiologically nor macroscopically at autopsy any signs of injury were found.

PIŚMIENICTWO

1. Bodechtel G.: Über differentialdiagnostische Schwierigkeiten auf den Grenzgebieten der inneren Medizin zur Neurologie. Münch. med. Wschr., 1968, 110, 969—980.
2. Feigin I., Popoff N., Adachi M.: Fibrocartilaginous venous emboli to the spinal cord with necrotic myelopathy. J. Neuropath. exp. Neurol., 1964, 24, 63—74.
3. Hubert J. P., Ectors M., Ketelbant-Balasse, Flament-Durand J.: Fibrocartilaginous venous and arterial emboli from the nucleus pulposus in the anterior spinal system. Europ. Neurol., 1974a, 11, 164—171.
4. Hubert J. P., Retif J., Brihaye J., Flament-Durand J.: Infarctus medullaire par emboles de noyau pulpeux. Acta neurol. belg., 1974b, 74, 297—303.
5. Jurkovič I., Eiben E.: Fatal myelomalacia caused by massive fibrocartilaginous venous emboli from nucleus pulposus. Acta neuropath. (Berl.), 1970, 15, 284—287.
6. Kepes J. J., Reynard J. D.: Infarction of spinal cord and medulla oblongata caused by fibrocartilaginous emboli. Virchows. Arch. A. path. Anat., 1973, 361, 185—193.
7. Laterre E. G.: Syndrome spinal antérieur par embolies multiples de tissu fibro-cartilagineux. Rev. neurol., 1962, 106, 685—690.
8. Lwowski A. M.: Embolia сосудов спинного мозга ткани межпозвонкового диска. Ž. Newropat. Psikchiat., 1969, 69, 1151—1157.
9. Naiman J. L., Donohue W. L., Prichard J. St.: Fatal nucleus pulposus embolism of spinal cord after trauma. Neurology, 1961, 11, 83—87.
10. Ogata J., Feigin I.: Arteriovenous communications in the human brain. J. Neuropath. exp. Neurology, 1972, 31, 519—525.
11. Peiffer J., Wenig Ch., Mäusle E.: Akutes Querschnittssyndrom durch Embolien von Nucleus pulposus-Gewebe. Dtsch. med. Wschr. 1976, 101, 583—586.
12. Roitzsch E.: Die Faserknorpelembolie der Rückenmarksgefäße eine seltene Ursache der Myelomalazie. Zbl. allg. Path., 1975, 119, 100—103.
13. Roll D.: Über die Arterien der Pars caudalis des menschlichen Rückenmarks

und das Vorkommen arterio-venöser Anastomosen im Stromgebiet der A. radicularis magna. Gegenbaurs morph. Jb., 1958, 99, 425—454.

14. Schmorl G., Junghanns H.: The human spine in health and disease: anatomopathological studies. Grune and Stratton, New York, 1959, 133.

Adres autorów: Wojewódzki Szpital Zespolony, 26-600 Radom, ul. Tochtermana 1.

DANUTA MARKIEWICZ, ZOFIA ADAMCZEWSKA-GONCERZEWICZ,
JERZY DYMECKI, ANDRZEJ GONCERZEWICZ

A CASE OF PRIMARY FORM OF PROGRESSIVE
MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY WITH CONCENTRIC
DEMYELINATION OF BALÓ TYPE

Department of Neuropathology, Psychoneurological Institute, Warsaw

Head: Ass. Prof. J. Dymecki

Neurological Clinic, Institute of Nervous System and Sensory Organs Diseases,
Poznań

Head: Prof. M. Wender

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) occurs usually in the course of diseases of the reticuloendothelial system (Astrom et al., 1958; Richardson, 1970) or wasting pathological processes (Richardson, 1961, Weinstein, 1963; D'Agostino et al., 1963; Ellison, 1969). Only 10 percent of PML cases were found in somatically healthy subjects. These cases have been described under the name of spontaneous (Fermaglich et al., 1970) or primary form of PML (Bolton et al., 1971). To this category belongs the here described case.

CASE REPORT

A woman, aged 31, 8 months before her death developed epileptic seizure of grand mal type followed by mental disturbances of psycho-organic character. Neurological examination failed to disclose any abnormalities. She was treated in out-patient clinic but after 3 weeks the patient returned to the hospital because of the second grand mal seizure. During her hospitalization the patient had auditory and visual hallucinations, variations of mood, states of anxiety and fear, memory disorders and subfebrile states. Laboratory examinations revealed leukocytosis up to 15 200 and raised sedimentation rate (25/40). The diagnosis was infectious psychosis. The patient was discharged without psychotic symptoms. Six months later she was admitted to the hospital due to the

* The biochemical part of this work was financially supported by NIH PL Agreement 480 No 05-027-1.

third epileptic seizure. In few days time the patient developed serious mental disturbances and high fever. The treatment with antibiotics was not successful. A day before her death she developed two epileptic fits and died in a coma due to circulatory and respiratory insufficiency. Clinical diagnosis was: Encephalitis? Brain tumor? Symptomatic epilepsy. General autopsy did not reveal any abnormalities in the internal organs and in the reticuloendothelial system.

Neuropathological examination. The brain appeared normal externally. On brain section several grey foci of demyelination were found in the white matter of both hemispheres. Microscopic examination revealed diffuse myelin pallor and the presence of demyelination foci of various size. Some of them were outlined sharply, whereas the others had blurred borders. In the cross section through the posterior part of the thalamus the focus of myelin damage in the centrum semiovale resembling demyelination of Baló type was visible with concentric demyelination of Baló type was visible with concentric



Fig. 1. Disseminated demyelination foci in the white matter of cerebral hemisphere. In centrum semiovale focus of myelin damage with concentric demyelination of Baló type. Diffuse myelin pallor in temporal region. Heidenhain.
Ryc. 1. Rozsiane ogniska demielinizacji w istocie białej półkul. W centrum semiovale ogniska z koncentryczną demielinizacją typu Baló. Rozlane zblednięcie mieliny w istocie białej płata skroniowego. Heidenhain.

zones of demyelination separated by bands of partially preserved myelin (Fig. 1). In the cerebellum diffuse myelin pallor was mostly pronounced in the region of dentate nucleus and in the brain stem within the pyramidal tracts.

Fibrous glia proliferation was rather scanty and unproportional to the intensity of the myelin damage. Proliferation of astroglia, especially

of the astrocytes was markedly pronounced in recent foci of myelin damage and on the periphery of the older ones. The hypertrophied astrocytes had sometimes bizarre shapes and frequently were bi- or multinuclear (Fig. 2a, b). Parallely with proliferative changes in the astroglia

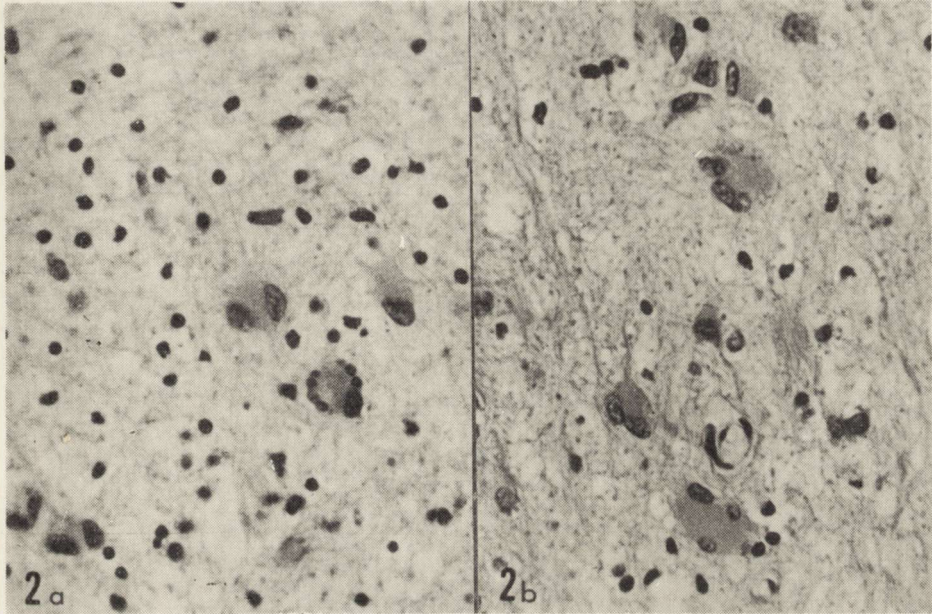


Fig. 2 a, b. Progressive changes in astroglia. Hypertrophied astrocytes of bizarre shape, frequently multinuclear. Nuclei of uneven size and irregular shape. Some of them stain strongly with hematoxylin. H.-E. x 400.

Ryc. 2 a, b. Progresywne zmiany w astrogleju. Przerosłe astrocyty o dziwnym kształcie, często wielojądrazste. Jądra różnej wielkości, o nieregularnym kształcie, niektóre nadbarwliwe. H.-E. Pow. 400 x.

there appeared oligodendroglia with large, hyperchromatic nuclei, especially numerous on the periphery of the demyelination foci and in the adjacent brain tissue. These oligodendroglial cells exhibited strong basophilic properties and their appearance was homogenous (Fig. 3). Sometimes they were surrounded by a narrow rim of cytoplasm. Occasionally inside their nuclei homogenous eosinophilic bodies resembling intranuclear inclusions were observed (Fig. 4). Foci of demyelination displayed sometimes spongy changes of high intensity accompanied by the destruction of the nervous fibres. A strong inflammatory reaction was observed predominantly inside the recent foci of demyelination in the form of lymphocytic, sometimes cuff-like infiltrations (Fig. 5). They were visible in walls of veins and in the adventitia of arteries as well as in the perivascular spaces.

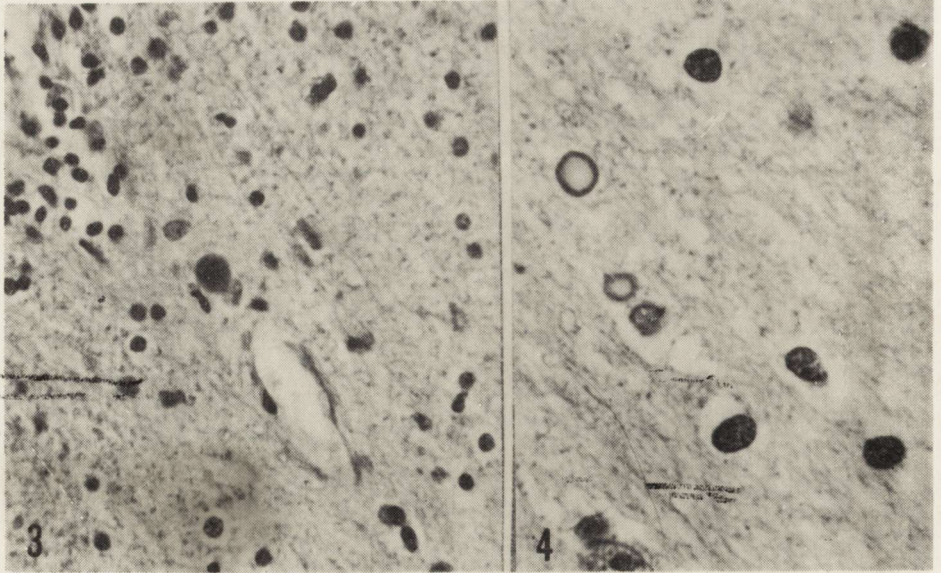


Fig. 3. Enlarged homogenous nuclei of oligodendroglia with pronounced basophilic properties. H.-E. x 400.

Ryc. 3. Powiększone, homogenne jądra oligodendrogleju o nasilonych właściwościach zasadochłonnych. H.-E. Pow. 400 x.

Fig. 4. Homogenous, eosinophilic bodies resembling intranuclear inclusions in oligodendrocytes. H.-E. x 1200.

Ryc. 4. Homogenne, kwasochłonne ciała przypominające wtręty śródjądrowe w oligodendrocytach. Pow. 1200 x.

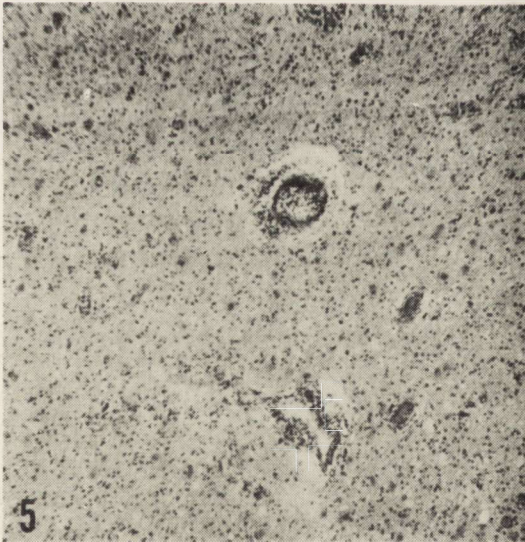


Fig. 5. Focus of fresh myelin damage. Profuse proliferation of cellular glia and progressive changes in astrocytes. Veins and arteries surrounded by inflammatory infiltrations. H.-E. x 60.

Ryc. 5. Ognisko wczesnej demielinizacji. Obfity rozplm komórek gleju, astrocyty zmienione progresywnie. Nacieki zapalne wokół żył i tętnic. H.-E. Pow. 60 x.

Diffuse neuronal loss was observed in all regions of the cerebral cortex, particularly in the 3rd and 5th cortical layers. Diminution in number and focal loss of neurons were also visible in Purkinje cells layer, in the dentate nuclei and in the olivary nuclei.

The presence of intranuclear inclusions, observed in the light microscope prompted us to further investigations in the electron microscope. For this purpose we had to use the only available paraffin-embedded material. These parts of the brain were chosen in which the light microscopic study revealed the largest accumulations of intranuclear eosinophilic inclusions. After deparaffination and hydration the tissue sections were stained with 2 percent osmium tetroxide and embedded in epon. Semithin sections were stained with methylene blue for identification of the nuclei examined. Ultrathin sections were cut on a Reichert ultramicrotome and inspected in a JEM 7A electron microscope. In semithin sections some oligodendroglial nuclei were enlarged and exhibited strong basophilic properties. On the electronograms, however, intranuclear inclusions could not be identified. A sporadic finding was the presence of fibrous structures 1000—1800 Å long and about 380 Å in diameter in a single axon. At higher magnifications their geometrical organization was noticeable (hexagonal cross section, on longitudinal sections outlined subunits).

Chemical investigations. After washing away the formalin the tissue was dried to constant weight and chloroform-methanol extracts 2:1 (volume%) were prepared according to Folch-Pi et al. (1957), separately from the white and grey matter. The extracts were placed quantitatively on chromatographic plates covered with standard silica gel (Merck). Neutral lipids were separated after Svennerholm (1964) (from the mixture: ethyl ether-petrol ether-glacial acetic acid (90:10:1) and determined according to the method of Sperry and Webb (1959). Phospholipids and cerebrosides were separated after Svennerholm from the mixture: chloroform-methanol-water (65:25:4) and estimated successive according to Bartlett (1959) and Radin et al. (1959). The particular lipids were visualized on the plates with iodine vapours. The spots were identified according to simultaneously separated standard substances and on the basis of specific staining of the plates with orcin, ninhydrin, perchloromolybdenic acid and Dragendorff's reagent.

Table I shows the lipid composition in the patient's brain as compared with that of brains of patient 16 and 50 years old serving for control purpose. In the PML case a decrease of all lipids content was noted in the cerebral white and grey matter.

Table 2 presents the ganglioside pattern in PML case and in the 16 year old patient. In the cerebral white matter, beside the presence of

Table 1. Lipid content in the cerebral grey and white matter in the case of progressive multifocal leukoencephalopathy and in control cases

Tabela 1. Zawartość lipidów w istocie szarej i białej mózgu w przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i w przypadkach kontrolnych

Lipids Lipidy	PML—31 yrs Bad. przyp. 31 l.		Control 16 yrs Kontrola 16 l.		Control 50 yrs Kontrola 50 l.	
	white matter	grey matter	white matter	grey matter	white matter	grey matter
	i. biała	i. szara	i. biała	i. szara	i. biała	i. szara
Cholesterol	5.21	3.30	11.60	5.50	11.60	5.70
Cholesterol esters Estry cholesterolu	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Phosphatidyl choline Fosfatydylocholina	0.97	0.87	3.30	1.93	2.80	1.43
Phosphatidyl serine Fosfatydyloseryna	1.75	1.37			9.75	4.18
Phosphatidyl ethanolamine Fosfatydyloetanolamina	0.41	0.22	3.30	1.40	3.25	1.37
Sphingomyelins Sfingomieliny	1.34	1.37	4.14	2.87	4.61	3.05
Cerebrosides Cerebrozydy	5.52	3.61	8.05	4.37	8.28	5.06
Sulphatides Sulfatydy	1.80	1.40	3.45	1.70	3.22	1.61
Cardiolipin Kardiolipina	0.09	0.06	0.00	0.00		

Table 2. Content of ganglioside fractions in the cerebral grey and white matter in the case of progressive multifocal leukodystrophy

Tabela 2. Zawartość frakcji gangliozydów w istocie białej i szarej mózgu w przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii

Ganglioside fraction Frakcja gangliozydów	Control brain (16 y) Mózg kontrolny (16 l)		Case examined (31 y) Przypadek badany (31 l)	
	white matter	grey matter	white matter	grey matter
	i. biała	i. szara	i. biała	i. szara
G ₃	0.0	5.1	5.5	0.6
G ₁	5.5	5.1	11.8	4.3
G ₂	9.3	7.7	8.2	2.2
G ₃	10.5	9.0	22.2	26.2
G ₄	49.0	47.4	52.9	56.0
G ₅	16.7	15.4	2.4	9.2
G ₆	11.1	10.6	0.1	1.5

Results are given in % of NANA
Wyniki podano w % NANA

fraction G_0 , an almost double amount of G_1 and G_3 was found. In the grey matter an increase in G_3 was observed. The content of fractions G_2 , G_5 , and G_6 was decreased both in the white and grey matter.

DISCUSSION

The diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy was based on the presence of multifocal demyelination in the cerebral white matter and characteristic abnormalities in astro- and oligodendroglia as described by Astrom et al. (1958) and Richardson (1961, 1970). These changes consists on considerable hypertrophy of astrocytes which resemble sometimes blastomatic glial forms and enlargement of the oligodendroglial nuclei, with homogenization of their structure, increased basophilia and sometimes homogenous intranuclear inclusions.

In the etiology of PML the viral factor may be considered as proved. The arguments are supplied by the results of electronmicroscopic investigation. In numerous PML cases the presence of intranuclear inclusions localized in the enlarged oligodendroglial cells was stated, corresponding morphologically to SV 40 virus of Papova group (Zurhein et al., 1965; Morecki et al., 1970; Dąmbaska et al., 1972). Moreover, in recent years viruses have been successfully isolated from tissue cultures infected with brain material from biopsy and autopsy cases of PML (Padgett et al., 1971; Weiner et al., 1972, 1973).

The accumulation of fibrous structures in a single axon, found in the electronmicroscopic examination of the presented case, in spite of the certain resemblance to the filamentous virus forms should be evaluated with great caution both on account of its sporadic occurrence and of the presence of advanced autolytic changes. The latter may have been a reason why virus-like particles were not found in the nuclei of oligodendroglia, although in the light microscope typical intranuclear inclusions were visible.

The results of biochemical investigations of the lipid composition do not differ essentially from those obtained in other typical demyelination processes. On the other hand, in the particular ganglioside fractions certain deviations were noted. These changes consisted in an increased content of the trisialoganglioside G_1 (G_{T1}) fraction in the white matter and disialoganglioside G_3 (G_{D1a}) in the white and grey substance, and a decrease in the monosialoganglioside G_5 (G_{M2}) fraction in both the grey and white matter. Disturbances in the ganglioside pattern in the presented PML case occurred probably owing to the infection with virus pathogenic for this disease, probably SV 40 of Papova group, affecting the metabolism of some components of cellular membranes.

The site of ganglioside synthesis is the neuronal body (Eichberg et al., 1964; Svennerholm, 1964a), from which they migrate by way of axonal transport, undergoing certain chemical transformations. On the basis of differences in the ganglioside pattern between the white and the grey cerebral matter it would seem that gangliosides undergo partial hydrolysis which results in partial splitting of N-acetylneuraminic acid or of carbohydrates. The search for the enzymes participating in the ganglioside metabolism should be performed on fresh material which was not available in our case. Nevertheless, the disturbances in the ganglioside pattern observed in spontaneous progressive multifocal leukoencephalopathy seem to point at the impairment of essential components of the axonal membranes both in the white and grey cerebral matter.

D. Markiewicz, Z. Adamczewska-Goncerzewicz, J. Dymecki, A. Gancerzewicz

PRZYPADK PIERWOTNEJ POSTACI POSTĘPUJĄCEJ WIELOOGNISKOWEJ LEUKOENCEFALOPATII Z KONCENTRYCZNĄ DEMIELINIZACJĄ TYPU BALÓ

Streszczenie

Autorzy przedstawiają przypadek pierwotnej postaci postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u 31-letniej kobiety. Choroba rozpoczęła się napadem padaczkowym typu grand mal; w dalszym około 8-miesięcznym przebiegu choroby dominowały zaburzenia psychiczne. Badanie neurologiczne nie wykazało objawów ogniskowych.

Obraz patomorfologiczny mózgu był typowy dla postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Szczególną cechą przypadku była obecność koncentrycznej, warstwowej demielinizacji w *centrum semiovale* oraz intensywny odczyn zapalny pod postacią licznych nacieków okołonaczyniowych. Badanie mikroskopowo-elektronowe nie wykazało obecności cząstek wirusopodobnych w oligodendrocytach mimo stwierdzenia w mikroskopie świetlnym w tych komórkach eozynofilnych wtrętów śródjądrowych. Badanie biochemiczne wykazało spadek zawartości lipidów w istocie białej i szarej mózgu, typowy dla procesów demielinizacyjnych.

Autorzy uważają, że intensywny odczyn zapalny jest wyrazem hyperergicznej reakcji tkanki nerwowej na czynnik uszkodzający.

Д. Маркевич, З. Адамчевска-Гонджевич, Я. Дымецки, А. Гонджевич

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ ФОРМЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С КОНЦЕНТРИЧЕСКОЙ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЕЙ ТИПА БАЛО

Резюме

Авторы представляют случай первичной формы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у женщины 31 года. Болезнь началась приступом типа grand mal, в дальнейшем приблизительно 8-месячном течении процесса преобладали психические нарушения. Морфологическая картина мозга была типичной для прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии. Характер-

ной чертой случая было присутствие очага концентрической демиелинизации типа Бало в *centrum semiovale*, а также интенсивная воспалительная реакция в виде многочисленных обильных периваскулярных инфильтратов. Электронно-микроскопическое исследование выявило присутствие вирусоподобных частиц в ядрах олигодендроглии, несмотря на обнаружение под световым микроскопом образований, напоминающих внутриядерные включения. Биохимическое исследование показало снижение содержания липидов в белом и сером веществе, типичное для процессов демиелинизации.

Авторы считают, что интенсивная воспалительная реакция является выражением гиперэргической реакции нервной ткани на действие поврежденного фактора.

PIŚMIENNICTWO

1. Astrom K. E., Mancall E. L., Richardson E. P. Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 1958, 81, 93—111.
2. Bartlett C.: Phosphorus assay in column chromatography. *J. Biol. Chem.*, 1959, 466—468.
3. Bolton C. F., Rozdilsky B.: Primary progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*, 1971, 21, 72—77.
4. D'Agostino A. N., Pease G. L., Kernohan J. W.: Cerebral demyelination associated with polycythemia vera. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1963, 22, 138—147.
5. Dąbwska M., Korthals J., Mossakowski M. J.: Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 545—554.
6. Eichberg J., Wittaker V., Dawson R.: Distribution of lipids in subcellular particles of guinea pig brain. *Biochem. J.*, 1964, 93, 91—100.
7. Ellison G. W.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. I. Investigation of the immunological status of a patient with lymphosarcoma and PML. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1969, 28, 501.
8. Fermaglich J., Hardman J. M., Earle K. E.: Spontaneous progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology (Minneapolis)*, 1970, 20, 479—484.
9. Folch-Pi J., Sloane-Stanley G.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, 226, 497—511.
10. Morecki R., Perre R. S.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. Identification of virions in paraffine embedded tissue. *Arch. Neurol.*, 1970, 22, 253—258.
11. Padgett B. L., Walker D. L., Zurhein S. M., Eckroade R. J., Dessel B. H.: Cultivation of Papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet*, 1971, 1, 1257—1260.
12. Radin N., Lavin F., Brown J.: Determination of cerebrosides. *J. Biol. Chem.*, 1959, 217, 789—796.
13. Richardson E. P. Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Eng. J. Med.*, 1961, 265, 815—823.
14. Richardson E. P. Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: *Handbook of clinical neurology*. Eds. P. J. Vinken, G. W. Bruyn, North Holland Publ. Co, Amsterdam, 1970, v. 9, 485—499.
15. Sperry W., Webb M.: A revision of the Shoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 97—106.

16. Svennerholm L.: The gangliosides. *J. Lipid Res.*, 1964a, 5, 145—155.
17. Svennerholm L.: The distribution of lipids in the human nervous system. *J. Neurochem.*, 1964b, 11, 839—853.
18. Weiner L. P., Herdon R. M., Narayan O., Johnson R. T., Shah K., Rubinstein L. J., Preziosi T. J., Conley F. K.: Isolation of virus related to SV40 from patients with progressive multifocal leucoencephalopathy. *New Eng. J. Med.*, 1972, 286, 385—390.
19. Weiner L. P., Narayan O., Panney J. B. et al.: Papova virus of JC type in progressive multifocal leucoencephalopathy. *Arch. Neurol.*, 1973, 29, 1—4.
20. Weinstein V. E., Wolf A. L., Meynell M. J.: Progressive multifocal leucoencephalopathy and primary hypersplenismus. *J. Chir. Path.*, 1963, 16, 405—418.
21. ZuRhein G. M., Chow S. M.: Particles resembling Papova viruses in human cerebral demyelinating disease. *Science*, 1965, 148, 1477—1479.

Adres autorów: Zakład Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego, Al. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa.

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, ROMAN GADAMSKI

WCZESNE ZMIANY NIEDOKRWIENNE W MÓZGU CHOMIKA
MONGOLSKIEGO (*MERIONES UNGUICULATUS*)
PO JEDNOSTRONNYM PODWIĄZANIU TĘTNICY SZYJNEJ
WSPÓLNEJ

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

Dobór właściwego modelu doświadczalnego w badaniach nad skutkami niedokrwienia mózgu stanowi zagadnienie o podstawowym znaczeniu. Znane z piśmiennictwa neuropatologicznego różnicowanie opinii co do dynamiki rozwoju zmian patologicznych, ich ewolucji, charakteru, natężenia i rozległości ma swoje źródło przede wszystkim w różnorodności stosowanych zwierzęcych modeli doświadczalnych oraz w trudności uzyskania powtarzalnych zmian w związku z funkcjonowaniem osobniczo różnicowanych układów krążenia obocznego.

Częściowym rozwiązaniem tych niedogodności jest stosowanie złożonych modeli doświadczalnych, w których niedrożność tętnic zaopatrujących w krew określone obszary mózgu uzupełniona jest działaniem dodatkowych czynników, takich na przykład jak obniżenie zawartości tlenu w powietrzu wdychanym (Levine, 1960; Kapuściński, 1976) lub obniżenie układowego ciśnienia krwi (Mchedlishvili, 1973). Niedogodności związane ze stosowaniem wybiórczej niedrożności określonych tętnic mózgowych wynikają z konieczności używania dużych zwierząt, co ogranicza ilościowo materiał doświadczalny oraz niezbędności wykonywania zabiegu neurochirurgicznego, mogącego w sposób istotny zmieniać uzyskiwane wyniki.

W roku 1966 Levine i Payan wprowadzili do badań nad skutkami niedokrwienia mózgu chomiki mongolskie (*Meriones unguiculatus*), które ze względu na genetycznie uwarunkowane zaburzenia w kształtowaniu pierścienia tętniczego podstawy mózgu, okazały się szczególnie dogodnym modelem do tego typu doświadczeń. U zwierząt tych, w przypadku istnienia wspomnianej nieprawidłowości w kształtowaniu tętnic podstawy mózgu dochodzi w sposób powtarzalny do uszkodzenia ho-

molateralnej półkuli mózgu po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej.

Jednoznaczna i powtarzalna symptomatologia kliniczna, opisana przez Kahna (1972) pozwala na przyżyciową selekcję zwierząt ze skutecznym niedokrwieniem mózgu. Na powyższym modelu przeprowadzono w Laboratory of Neuropathology and Neuromorphological Sciences, N.I.H, Bethesda, serię badań doświadczalnych, wzbogacających wiedzę o skutkach niedokrwienia mózgu o liczne, nowe i znaczące informacje (Klatzo, 1975). Z tego też laboratorium pochodzi szczegółowy opis zmian neuropatologicznych w mózgu (Ito i wsp., 1975), z którego wynika ścisła zależność ich natężenia i dynamiki od czasu trwania niedrożności tętnicy szyjnej wspólnej. Tę samą zresztą zależność wykazują zmiany w zachowaniu się mechanizmów barierowych krew—mózg oraz zaburzenia metabolizmu tkanki nerwowej (Ito i wsp., 1976; Mrsulja i wsp., 1975, 1976). Badania histopatologiczne Ito i wsp. (1975) obejmują różne okresy po niedokrwieniu, przy czym szczegółowe, systematyczne opracowanie obrazu neuropatologicznego dotyczy mózgow zwierząt z niedrożnością tętnicy szyjnej trwającą 15 minut i dłużej. Wydawało się przeto celowe przeprowadzenie systematycznej analizy obrazu patomorfologicznego mózgu zwierząt, u których niedrożność tętnicy trwała krócej niż 15 minut oraz prześledzenie dynamiki procesu patologicznego we wczesnych stadiach okresu poischemicznego, w których, jak wynika z doświadczeń przeprowadzonych na tym samym i innych modelach doświadczalnego niedokrwienia mózgu, zachodzą głębokie zaburzenia metabolizmu tkankowego (Mrsulja i wsp., 1975, 1976; Śmiałek, 1977; Mossakowski i wsp., 1968, Śmiałek i wsp., 1971; Pronaszko i wsp., 1971).

MATERIAŁ I METODY

Do doświadczeń użyto 39 chomików mongolskich, obu płci o ciężarze ciała od 69 do 80 g. Zwierzętom w lekkiej narkozie eterowej nacięto skórę w linii środkowej szyi i wyłaniano lewy pęczek naczyniowo-nerwowy. Izolowano tętnicę szyjną wspólną lewą, którą zaciskano w sposób atraumatyczny na okres 5, 10 i 15 minut. Następnie zacisk zwalniano, a ranę operacyjną zamykano szwem skórny. Po wyjściu z narkozy obserwowano zachowanie zwierząt, które w oparciu o obecność lub brak objawów klinicznych opisanych przez Kahna (1972) podzielono na grupę zwierząt objawowych i bezobjawowych. Zwierzęta wszystkich grup zabijano przez dekapitację po upływie 1, 3, 6, 12, 24 i 48 godzin od zdjęcia zacisku z tętnicy. Mózgi wyjmowano z jamy czaszki i utrwalano w 10% roztworze formaliny, następnie krojono w płaszczynie czołowej na bloki tkankowe, zawierające przedni odcinek

jąder podstawy, w pełni rozwinięte jądra podstawy z całkowitym przekrojem zawoju hipokampa oraz pień mózgu na wysokości opuszki z mózdzkiem. Skrawki parafinowe z nieciąglej serii barwiono hematoksyliną i eozyną oraz wg metody Klüvera-Barrery.

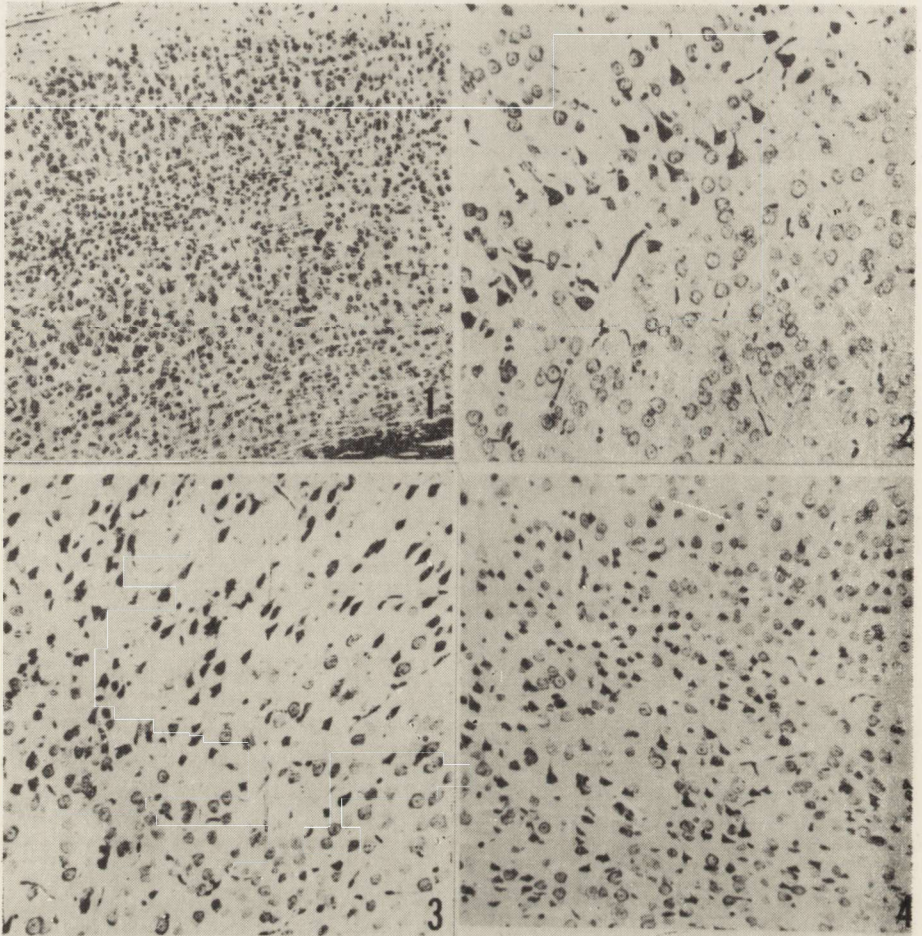
WYNIKI

Obserwacje kliniczne

U wszystkich zwierząt grupy objawowej obserwowano ruchy rotacyjne ciała. U większości spośród nich miały one charakter rotacji wzdłuż długiej osi ciała, a jedynie u 3 stwierdzono kręcenie się po obwodzie o średnicy około 20—30 cm. U dwóch spośród nich ruchy rotacyjne skierowane były w stronę podwiązanej tętnicy szyjnej, a u jednego w stronę przeciwną. U połowy zwierząt stwierdzono zwięźlenie szpary powiekowej po stronie lewej. Jedyne u dwóch chomików ptoza była obustronna. Zwierzęta bezobjawowe zachowywały się po wyjściu z narcozy jak zwierzęta nie poddane żadnym zabiegom doświadczalnym.

Obserwacje neuropatologiczne

Grupa zwierząt bezobjawowych. Zmiany patologiczne w niedokrwionej półkuli mózgu miały u wszystkich zwierząt podobny charakter. Wyrażały się one nieswoistym zwyrodnieniem komórek nerwowych. Przeważało obkurczenie cytoplazmy neuronów, często z korkociągowatym skruceniem szczytowych wypustek protoplazmatycznych oraz inkrustacją tzw. sieci zewnętrznej Golgiego. Rzadziej występowały komórki z cechami tzw. schorzenia ciężkiego, charakteryzujące się nierównomierną, plackowatą tigrolizą. Równie rzadko występowały neurony o obrazie schorzenia ischemicznego z silnie eozynochłonną cytoplazmą w barwieniu hematoksyliną-eozyną. Ten typ zmian ograniczał się niemal wyłącznie do komórek piramidowych sektora H₂ roku Amona. Lokalizacja zmian wykazywała stosunkowo dużą zmienność, przeważały jednak nieprawidłowości umiejscowione w nowej korze na wypukłości półkul w obszarze unaczynionym przez tętnicę środkową mózgu, w korze węchowej i w zawoju hipokampa. Spośród jąder podstawy najbardziej nasilone zmiany komórkowe występowały w przednim odcinku prążkowania. Nierzadko zwyrodnienie neuronów obserwowano w jądrach przegrody i w podwzgórzcu. Wzgórze było na ogół zaoszczędzone. W strukturach opuszki i mózdzku zmian nie spostrzegano. Zwracał uwagę charakterystyczny rozkład uszkodzeń komórkowych w korze mózgu. Przeważały tu kolumnowe układy zwyrodnień komórkowych, ciągnące się pio-



Ryc. 1. Prawidłowy obraz histologiczny kory mózgu, 1 godz. po 5-minutowym niedokrwieniu lewej półkuli mózgu. Klüver-Barrera. Pow. 100 x.

Fig. 1. Normal picture of the cerebral cortex, 1 h after 5 min ischemia of the left brain hemisphere. Klüver-Barrera. x 100.

Ryc. 2. Warstwowe zwyrodnienie komórek piramidowych kory mózgu półkuli lewej, 6 godz. po 5-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 2. Laminar degeneration of the pyramidal cells of the cerebral cortex, 6 h after 5 min ischemia of the left brain hemisphere. Klüver-Barrera. x 200.

Ryc. 3. Ostro odcinająca się od otoczenia grupa zwyrodniałych neuronów kory mózgu półkuli lewej, 24 godz. po 5-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 3. Sharply defined group of degenerated neurons in the cerebral cortex of left brain hemisphere, 24 h after 5 min ischemia. Klüver-Barrera. x 200.

Ryc. 4. Wymieszana populacja zwyrodnieniowo zmienionych i prawidłowych komórek nerwowych kory mózgu półkuli lewej, 48 godz. po 5-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 4. Mixed population of degenerating and normal neurons of the cerebral cortex in the left brain hemisphere, 48 h after 5 min ischemia. Klüver-Barrera. x 200.

nowo przez całą szerokość kory i obejmujące jej wszystkie warstwy. Ugrupowania komórek uszkodzonych i niezmiennych były od siebie ostro odgraniczone. Rzadziej spotykano warstwowe układy zwyrodnieniowych neuronów, a jeszcze rzadziej rozsiane, plackowate ogniska zmienionych komórek, położonych w różnych warstwach kory. Drugi typ stanowiło rozrzedzenie podłoża tkanki nerwowej, wyrażające się bądź jako rozległe obszary tkanki z drobnymi, gęsto ułożonymi jamkami w neuropilu bądź też jako ogniska zwyrodnienia gąbczastego. W żadnej grupie czasowej nie stwierdzono odczynu ze strony gleju.

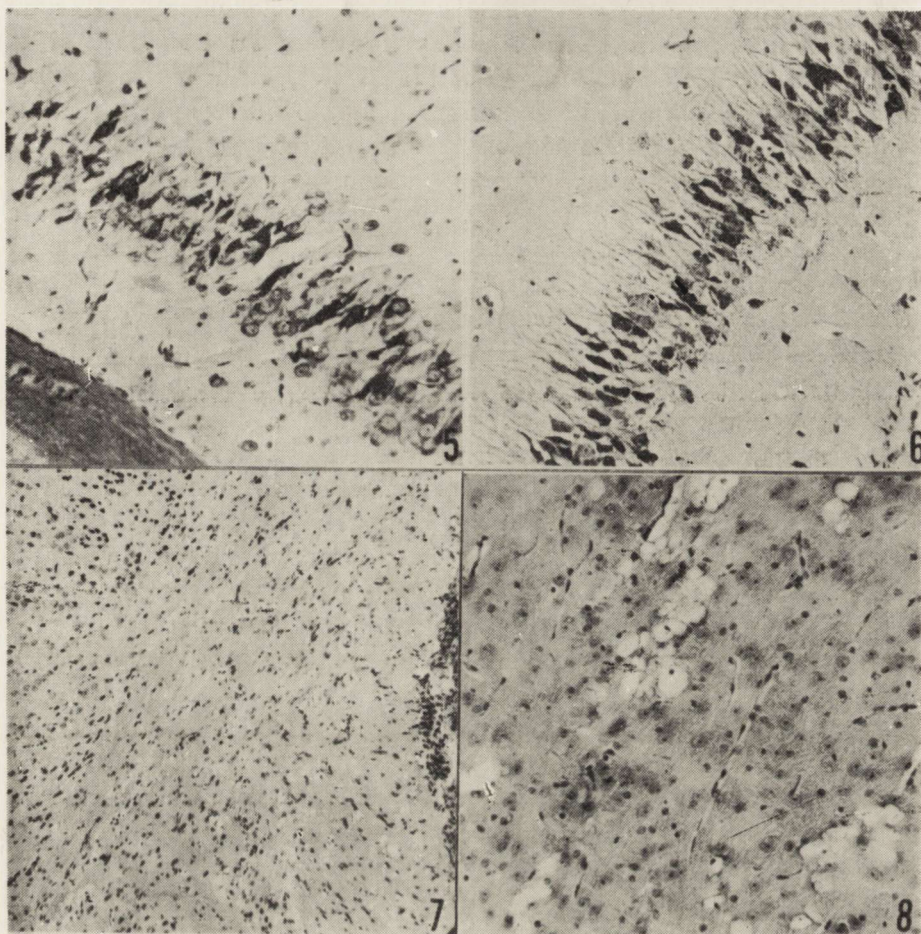
Intensywność uszkodzeń i ich rozległość oraz okres pojawiania się różniły się w zależności od czasu trwania niedokrwienia i przeżycia po zabiegu doświadczalnym.

U zwierząt z 5-minutowym zaciśnięciem tętnicy szyjnej w pierwszej godzinie nie stwierdzono uchwytnych mikroskopowych zmian w półkuli niedokrwionej (ryc. 1). Najwcześniejsze nieprawidłowości w postaci drobnych rozsianych skupień zwyrodniałych neuronów w korze mózgu i przednim odcinku prążkownia obserwowano w 3 i 6 godzinie po niedokrwieniu. W korze mózgu miały one charakter warstwowych uszkodzeń komórek piramidowych (ryc. 2).

W 12 i 24 godzinie nasilenie i rozległość zmian neuronalnych były większe. W korze mózgu występowały kolumnowe i plackowate gniazda zwyrodniałych neuronów ostro odcinające się od niezmiennych populacji komórkowej (ryc. 3). W korze amonalnej pojedyncze neurony lub ich grupy wykazywały obkurczenie cytoplazmy i akcentację obrysów szczytowych wypustek cytoplazmatycznych. W 48 godzinie, obok wymienionych nieprawidłowości, stosunkowo często spotykano pola kory mózgu z wymieszaną populacją zwyrodniałych i niezmiennych komórek nerwowych (ryc. 4). Do końca obserwacji w grupie tej nie stwierdzono obrazów zgąbczenia tkanki. W późniejszych okresach (24, 48 godz.) obserwowano delikatne zblednięcie osłonek mielinowych w centralnej części spoidła wielkiego. W półkulach przeciwległych do podwiązanej tętnicy szyjnej od 3 godziny po zwolnieniu zacisku występowały pojedyncze zwyrodniałe komórki nerwowe lub ich drobne ugrupowania o cechach morfologicznych identycznych jak w półkuli niedokrwionej. Umiejscowione były one na ogół w korze mózgu, nierzadko w sąsiedztwie szczeliny międzypółkulowej oraz w rogu Amona (ryc. 5).

W grupie zwierząt z 10-minutowym niedokrwieniem, zmiany komórkowe stwierdzono już w pierwszej godzinie po zwolnieniu zacisku. W kolejnych godzinach obserwacji ich nasilenie było większe. Zwracały uwagę odcinkowe uszkodzenia komórek piramidowych rogu Amona obecne już w 12 godzinie po niedokrwieniu (ryc. 6), a narastające w kolejnych godzinach obserwacji. W 24 godzinie po niedokrwieniu stwierdzono

obrazy zgębczenia tkanki nerwowej występujące w korze mózgu i w jądrach podstawy. Były one bardziej nasilone w 48 godzinie i występowały również w tkance, w której obraz morfologiczny komórek nerwo-



Ryc. 5. Zwyródnienie komórek piramidowych rogu Amona prawej półkuli mózgu, 3 godz. po 5-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 5. Degeneration of Ammon's horn cells in the right cerebral hemisphere, 3 h after left common carotid artery ligation. Klüver-Barrera. x 200.

Ryc. 6. Schorzenie ischemiczne komórek piramidowych sektora H₂ rogu Ammona półkuli lewej mózgu, 12 godz. po 10-minutowym niedokrwieniu. H.-E. Pow. 200 x.

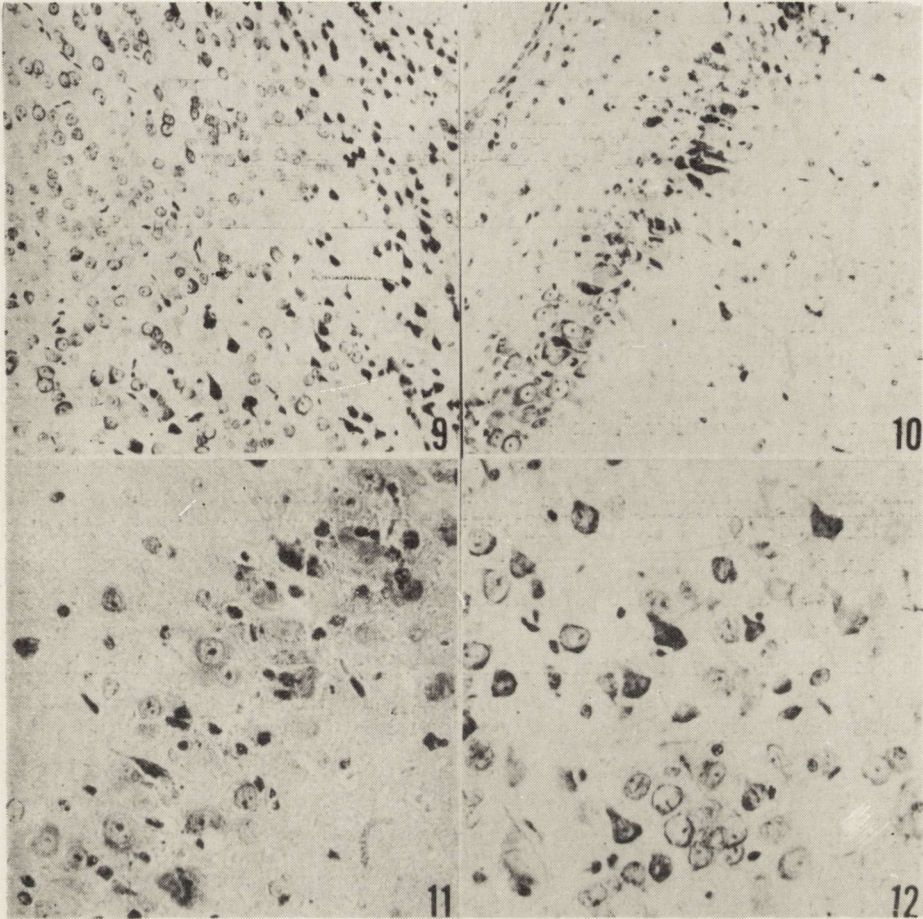
Fig. 6. Ischemic changes of Ammon's horn pyramidal neurons in the left brain hemisphere, 12 h after 10 min ischemia. H.-E. x 200.

Ryc. 7. Zgębczenie tkanki nerwowej prążkownia przy niezmienionym wyglądzie komórek nerwowych, 24 godz. po 10-minutowym niedokrwieniu. H.-E. Pow. 100 x.

Fig. 7. Tissue spongiosis of the left striatum with well preserved nerve cells, 24 h after 10 min ischemia. H.-E. x 100.

Ryc. 8. Zgębczenie utkania wzgórza lewej półkuli mózgu, 1 godz. po 15-minutowym niedokrwieniu. H.-E. Pow. 100 x.

Fig. 8. Spongiosis of the left thalamus, 1 h after 15 min ischemia. H.-E. x 100.



Ryc. 9. Ostra granica kolumny zwyrodniałych komórek nerwowych kory mózgu półkuli lewej. Widoczne warstwowe zwyrodnienie dużych komórek piramidowych, 24 godz. po 15-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 9. Sharply delineated column of degenerated neurons within cerebral cortex of the left brain hemisphere. Laminar degeneration of pyramidal neurons also present, 24 h after 15 min ischemia. Klüver-Barrera. x 200.

Ryc. 10. Rozpad komórek piramidowych sektora H_2 rogu Amona półkuli mózgu lewej. Widoczne obrzmienie pojedynczych komórek sektora H_3 , 48 godz. po 15-minutowym niedokrwieniu. Klüver-Barrera. Pow. 200 x.

Fig. 10. Breakdown of pyramidal neurons in sector H_2 and swelling of some others in sector H_3 of the left hippocampus, 48 h after 15 min ischemia. Klüver-Barrera. x 200.

Ryc. 11. Zwyrodnienie kwasochłonne komórek sektora H_2 rogu Amona półkuli mózgu lewej, 48 godz. po 15-minutowym niedokrwieniu. H.-E. Pow. 400 x.

Fig. 11. Eosinophilic degeneration of sector H_2 neurons in left hippocampus, 48 h after 15 min ischemia. H.-E. x 400.

Ryc. 12. Warstwowe zwyrodnienie dużych komórek piramidowych kory mózgu półkuli prawej u zwierzęcia bezobjawowego, 12 godz. po 15-minutowym zaciśnięciu lewej tętnicy szyjnej wspólnej. Klüver-Barrera. Pow. 400 x.

Fig. 12. Laminar degeneration of large pyramidal neurons in the right cerebral hemisphere in asymptomatic animal, 12 h after 15 min ligation of the left common carotid artery. Klüver-Barrera. x 400.

wych był niezmienny (ryc. 7). Od 12 godziny stwierdzono zblednięcie osłonek mielinowych w środkowej części spoidła wielkiego. Podobnie jak w grupie poprzedniej, w półkuli przeciwległej do niedrożnej tętnicy szyjnej od pierwszej godziny obserwacji stwierdzano zwyrodnienie pojedynczych komórek nerwowych lub ich niewielkich ugrupowań w korze nowej i amonalnej.

W grupie zwierząt z 15 minutowym niedokrwieniem półkuli lewej zgąbczenie tkanki stwierdzono już w 1 godzinie po zabiegu doświadczalnym; obejmowało ono korę nową i amonalną, jądra podstawy i wzgórza (ryc. 8). Zmiany komórkowe o natężeniu i rozległości jak w poprzedniej grupie występowały we wszystkich okresach obserwacji. Zwracają uwagę pionowe układy pasm uszkodzonych komórek, którym towarzyszyły warstwowe układy uszkodzeń (ryc. 9). Odrębnego omówienia wymagają zmiany komórek piramidowych rogu Amona. Od 12 godziny obserwacji neurony sektora H_3 wykazywały zaokrąglenie zarysów, a w 48 godzinie niektóre z nich charakteryzowały się oznakami centralnej tigrilozji. Neurony sektora H_2 od 24 godziny wykazywały cechy komórek ischemicznych z wyraźną akcentacją zarysów wypustek szczytowych, a w 48 godzinie ich rozpad prowadził do przerwania ciągłości pasma komórek piramidowych rogu Amona (ryc. 10). Liczne spośród nich zdradzały cechy zwyrodnienia kwasochłonnego (ryc. 11). Od 3 godziny po niedokrwieniu osłonki mielinowe centralnej części spoidła wielkiego były blade. W półkuli przeciwległej do podwiązanej tętnicy szyjnej przez cały okres obserwacji stwierdzano drobne ogniska zwyrodnień neuronalnych, a w późniejszych okresach (24 i 48 godzin) również ubytków komórkowych. W niezmiennym pod względem cytologicznym wzgórzu w 1 i 6 godzinie po zabiegu operacyjnym stwierdzono drobne ogniska zgąbczenia tkanki.

Grupa zwierząt bezobjawowych. We wszystkich grupach czasowych po zabiegu doświadczalnym stwierdzono obustronne nieliczne ugrupowania komórek nerwowych z cechami zwyrodnienia. Charakteryzowały się one warstwowym rozkładem (ryc. 12), a ich nasilenie i zależność czasowa w stosunku do podwiązania tętnicy szyjnej przypominały nieprawidłowości stwierdzane w półkuli prawej u zwierząt objawowych.

OMÓWIENIE

Przedstawione powyżej spostrzeżenia wskazują, że w przypadku chomików mongolskich krótkotrwałe niedokrwienie półkuli mózgu prowadzi do powstania wczesnych uszkodzeń tkanki nerwowej, o charakterystycznym powtarzalnym obrazie morfologicznym i rozmieszczeniu. Czas ujawnienia się zmian strukturalnych wykazuje zależność od długotrwa-

łości wyłączenia krążenia w skutecznie niedokrwionej półkuli mózgu. Im krócej trwa niedokrwienie tym później pojawiają się zmiany patologiczne w tkance i tym mniejsze jest ich nasilenie. Zjawisko to najwyraźniej zaznacza się w przypadku zgąbczenia tkanki nerwowej, określonego przez Klatzo (1975) jako zwyrodnienie wodniczkowe neuropilu i uznanego za wykładnik narastającego cytotoksycznego obrzęku mózgu. W grupie zwierząt z 5-minutowym niedokrwieniem zmian tego typu nie obserwowano w ogóle, u zwierząt z 10-minutowym niedokrwieniem stwierdzono je w 24 godziny po zdjęciu zacisku, podczas gdy w 15-minutowym niedokrwieniu obecne było już w pierwszej godzinie. Ito i wsp. (1975) obserwowali je bezpośrednio po zdjęciu zacisku. Podobne zależności czasowe, acz słabiej wyrażone dotyczą również pojawienia się zmian zwyrodnieniowych neuronów. Na podkreślenie zasługuje brak zwyrodnienia komórek nerwowych w 1 godzinie i ich pojawienie się w 3 godzinie po niedokrwieniu. Opóźnienie pojawienia się morfologicznych wykładników uszkodzenia tkanki w zależności od ciężkości (czasu trwania) epizodu niedokrwienego Klatzo (1975) wiąże z opisanym przez siebie „zjawiskiem dojrzewania procesu patologicznego”, uwarunkowanego prawdopodobnie dwufazowym przebiegiem zaburzeń metabolicznych spowodowanych niedokrwieniem. Wydaje się jednak, że w stosunku do wczesnych zmian strukturalnych, zamykających się w przedziale czasowym 1—48 godzin, nie można wyłączyć patogenetycznej roli zaburzeń mikrokrążenia mózgu w okresie niedokrwienym i po niedokrwieniu, których występowanie i związek z uszkodzeniami morfologicznymi tkanki wykazano w przypadku hipoksji krążeniowej (Mossakowski, Zelman, 1975).

Charakterystyczny rozkład topograficzny uszkodzeń komórkowych, stwierdzony w naszym materiale, sugeruje, że warunkują go przynajmniej trzy grupy czynników. Do pierwszej z nich zaliczyć należy czynnik naczyniowy. Ito i wsp. (1975) wyłączają związek z naczyniami kolumnowych obszarów zwyrodnień komórkowych kory mózgu, w oparciu o brak ich przestrzennych powiązań z pniami naczyniowymi. W naszym materiale udało się w szeregu przypadków wykazać to powiązanie topograficzne. Poza tym na udział czynnika naczyniowego wskazują rozsiane, plackowate ogniska zwyrodnień komórkowych oraz ich nasilenie w obszarach kory mózgu, które przez analogię z innymi zwierzętami uznać można za strefy graniczne między unaczynieniem przez poszczególne tętnice mózgu. Ten właśnie mechanizm „ostatniej łączki” przy równoczesnym spadku układowego ciśnienia krwi, uwzględniają również Ito i wsp. (1975). Drugim czynnikiem, którego działanie należy brać w rachubę jest czynnik metaboliczny, uwarunkowany zróżnicowanym zużyciem tlenu przez poszczególne ugrupowania neuronów. Jest on

prawdopodobnie odpowiedzialny za zróżnicowaną reakcję komórek piramidowych sektora H_2 i H_3 rogu Amona, co wykazał w swoich badaniach mikrochemicznych Śmiałek (1977). Z nim również wiązać zapewne można zmiany zwyrodnieniowe neuronów poszczególnych warstw kory mózgu. Obrazy wymieszanej populacji zwyrodnieniowo zmienionych i prawidłowych komórek nerwowych w tych samych obszarach kory mózgu sugerują udział również trzeciego czynnika — czynnościowego. Jest faktem znanym od dawna, że stan czynnościowy poszczególnych neuronów w momencie niedokrwienia może dodatkowo warunkować ich wrażliwość na niedostatek tlenu i substratów energetycznych.

Porównanie naszych spostrzeżeń z obserwacjami Ito i wsp. (1975) jest możliwe jedynie w odniesieniu do zwierząt z 15-minutowym niedokrwieniem. Opisane przez nich „zmiany reaktywne” neuronów sektora H_3 rogu Amona o obrazie przypominającym zwyrodnienie osiowe w materiale naszym występowały później i były słabiej wyrażone. Być może różnice te są związane z liczbą przebadanych przypadków. W grupie zwierząt z 15-minutowym niedokrwieniem wymienieni wyżej autorzy nie podają liczby zwierząt ani ich proporcji, u których obserwowali charakterystyczne zmiany komórek sektora H_3 . U zwierząt z 5-minutowym niedokrwieniem, których mózgi badano w 7 i 14 dniu, zaledwie u kilku Ito i wsp. (1975) stwierdzali zmiany zwyrodnieniowe komórek nerwowych i ich ubytki, ograniczone wyłącznie do sektora H_2 rogu Amona. Nie wspominają oni natomiast o stanie komórek nerwowych w innych obszarach kory mózgu, w których obserwowano nieprawidłowości strukturalne w naszym materiale.

Na odrębne omówienie zasługują zmiany neuronalne stwierdzane w półkuli przeciwległej do podwiązanej tętnicy szyjnej u zwierząt objawowych i w obu półkulach w grupie zwierząt bezobjawowych. Znajdują one swoje analogie w badaniach biochemicznych Mrsulji i wsp. (1975, 1976) oraz Śmiałka (1977). Ich mechanizm nie jest dostatecznie wyjaśniony. Klatzo (1975) skłonny jest w przypadku zwierząt objawowych traktować je jako zmiany wtórne w stosunku do obrzęku półkuli skutecznie niedokrwionej. Nie wyjaśnia to jednak analogicznych zmian u zwierząt bezobjawowych. Bardziej prawdopodobna w obu przypadkach wydaje się rola odruchowych zaburzeń mechanizmów autoregulacyjnych naczyń. Tę właśnie możliwość sugerują nie publikowane spostrzeżenia własne dotyczące mikrokrążenia mózgowego u chomików mongolskich w identycznych warunkach doświadczalnych.

М. Я. Моссаковски, Р. Гадамски

РАННИЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГУ МОНГОЛЬСКОГО ХОМЯКА
(*MERIONES UNGUICULATUS*) ПОСЛЕ ОДНОСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКИ
ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Резюме

Проведены исследования ранних патоморфологических изменений в мозгах монгольских хомяков после кратковременной перевязки левой общей сонной артерии. Продолжительность перевязки артерии составляла 5, 10 и 15 минут, время переживания после ишемии 1, 3, 6, 12, 24 и 48 часов.

Установлено, что структурные изменения при эффективной ишемии мозгового полушария во всех экспериментальных группах имели сходный характер и близкую локализацию. Они выражались дегенерацией нервных клеток, локализованной, главным образом, в новой коре, узле аммониева рога, и в переднем участке узлов основания. В группах с 10- и 15-минутной перевязкой артерии наступало, кроме того, губкообразование ткани со сходной локализацией.

Степень повреждений, их широта и время появления отличались в зависимости от продолжительности ишемии и времени переживания после операции. Степень повреждений была тем большей и обширней и появлялись они тем раньше, чем большей была продолжительность ишемии. Эта зависимость нашла наиболее убедительное выражение в случае губчатого вырождения ткани, признанного в качестве структурного показателя цитотоксического отека. У животных с 5-минутной перевязкой сонной артерии оно вообще не возникало, у животных с 10-минутной перевязкой оно появлялось через 12 часов после освобождения от зажима, а у животных с 15-минутной перевязкой оно наступало уже через 1 час после окончания операции.

Локализация и характер клеточных изменений предполагали их зависимость от трех факторов — сосудистого, метаболического и функционального.

Наличие рассеянных патологических изменений в полушарии, противоположном перевязанной артерии, а также в обоих полушариях при неэффективной перевязке связывалось с рефлекторными сосудодвигательными нарушениями вследствие операции.

M. J. Mossakowski, R. Gadamski

EARLY ISCHEMIC CHANGES IN THE BRAIN OF MONGOLIAN GERBILS
(*MERIONES UNGUICULATUS*) FOLLOWING UNILATERAL LIGATION
OF COMMON CAROTID ARTERY

Summary

Analysis of early pathomorphological changes in the brains of Mongolian gerbils, due to short lasting left common carotid artery ligation, was carried out. Ligation time lasted 5, 10 and 15 min. Animals were sacrificed 1, 3, 6, 12, 24 and 48 h after ischemic incident.

Structural abnormalities in efficiently ischemic hemisphere were similar in nature and localization in all experimental groups. Neuronal degeneration located within neocortex, hippocampus and in anterior portion of basal ganglia was the most common pathological feature. This was accompanied by spongy tissue dege-

neration, identically localized but occurring exclusively in experimental animals with 10 and 15 min carotid ligation.

Intensity of structural abnormalities, their extent and appearance varied depending upon the duration of ischemic incident and survival time after ischemia. They were more intense and extensive and appeared earlier in animals with longer duration of ischemia. This relationship found the most evident expression in time sequences of appearance of tissue spongiosis, considered as a pathomorphological exponent of cytotoxic brain edema. In animals with 5 min ligation spongious foci were not a feature, in those with 10 min occlusion they appeared at 12 h after release of carotid ligation while in those with 15 min ischemia they were present already at 1 h.

Location and nature of neuronal changes suggested their pathogenetic dependence on three main factors — vascular, metabolic and functional. Occurrence of spread of pathological changes in contralateral hemisphere and in both cerebral hemispheres in cases of inefficient brain ischemia has been attributed to the reflectory vasomotor abnormalities accompanying surgical procedure.

PIŚMIENNICTWO

1. Ito U., Spatz M., Walker Jr., J. T., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in Mongolian Gerbils. I. Light microscopic observations. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1975, 32, 209—223.
2. Ito U., Go K. G., Walker Jr., J. T., Spatz M., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in Mongolian Gerbils. III. Behaviour of the blood-brain barrier. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1976, 34, 1—6.
3. Kahn K.: The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil. *Neurology* 1972, 22, 510—515.
4. Kapuściński A.: Badania nad ischemiczno-hipoksyjnym obrzękiem mózgu przy użyciu metod izotopowych. *Neuropat. Pol.*, 1976, 14, 137—142.
5. Klatzo I.: Pathophysiological aspects of cerebral ischemia. In: *Nervous System. Vol. 1. The Basic Neurosciences*. Ed.: D. B. Tower, Raven Press. New York, 1975 pp. 313—322.
6. Levine S.: Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Am. J. Path.*, 1960, 36, 1—17.
7. Levine S., Payan H.: Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (*Meriones Unguiculatus*). *Exper. Neurol.*, 1966, 16, 255—262.
8. Mchedlishvili G. I.: Experimental model of controllable circulatory hypoxia (ischemia) of cerebral hemispheres. *Neuropat. Pol.*, 1973, 11, 249—262.
9. Mossakowski M. J., Long D. M., Myers R. E., Rodriguez H., Klatzo I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1968, 27, 500—516.
10. Mossakowski M. J., Zelman I.: Dynamics of microcirculation disorders in experimental circulatory hypoxia (ischemia). *Proc. VII Internat. Congress Neuropath. Budapest 1—7 September 1974. Excerpta Med. Amsterdam 1975.* pp. 573—576.

11. Mrsulja B. B., Mrsulja B. J., Ito U., Walker Jr. J. T., Spath M., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in Mongolian Gerbils. II. Changes in Carbohydrates. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1975, 33, 91—103.
12. Mrsulja B. B., Mrsulja B. J., Ito U., Spatz M., Klatzo I.: Experimental cerebral ischemia in Mongolian Gerbils. IV. Behaviour of biogenic amines. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1976, 36, 1—8.
13. Pronaszko-Kurczyńska A., Mossakowski M. J., Ostenda M., Korthals J.: Zmiany zawartości glikogenu w mózgu w doświadczalnej ischemii. *Neuropat. Pol.*, 1971, 9, 281—296.
14. Śmiałek M., Sikorska M., Bicz W., Mossakowski M. J.: UDP glucose: α -4-glucosyltransferase and α -1-4-glucan orthophosphateglucosyltransferase activity in rat brain in experimental ischemia. *Acta neuropath. (Berl.)*, 1971, 19, 242—248.
15. Śmiałek M.: Aktywność oddechowa w układzie askorbinian-cytochrom c neuronów kory amonalnej chomika mongolskiego (*Meriones unguiculatus*) w doświadczalnym niedokrwieniu mózgu. *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 169—181.

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

IRMINA B. ZELMAN

PATOMORFOLOGIA MÓZGU SZCZURA
W DOŚWIADCZALNYM ZATRUCIU FOSFOROORGANICZNYM
PESTYCYDEM DICHLORFOSEM (DDVP)

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

Coraz powszechniejsze stosowanie pestycydów w rolnictwie, gospodarstwie domowym oraz higienie sanitarnej stwarza potencjalne możliwości zatruc dla populacji ludzkiej i zwierząt domowych. Stanowi to przesłankę dla podejmowania badań, których wyniki mogą mieć istotne znaczenie dla racjonalnego stosowania środków owadobójczych oraz dla zapobiegania niepożądanym skutkom ich działania i bardziej efektywnego leczenia.

Badania metabolicznych skutków działania insektycydów fosforoorganicznych, prowadzone w ubiegłym pięcioleciu przez Zakład Metabolizmu Leków Instytutu Biofarmacji AM w Warszawie wykazały szereg zaburzeń zarówno po ostrym jak i przewlekłym zatruciu zwierząt doświadczalnych. I tak np. stwierdzono, że związki te działają hamująco na aktywność acetylocholinesterazy oraz powodują zmiany aktywności fosfatazy kwaśnej i zasadowej (Pachecka i wsp. 1975) przy czym nasilenie nieprawidłowości zależy od dawki i czasu podawania pestycydu, ponadto zaburzą przemianę węglowodanowo-energetyczną (Sitkiewicz, Zalewska 1975) prowadząc między innymi do zmian w zawartości glikogenu w mózgu (Biczowa i wsp. 1975).

Wykazanie toksycznego wpływu fosforoorganicznych insektycydów na ośrodkowy układ nerwowy, znajdujące wykładnik biochemiczny w zaburzeniu przemiany w oun, skłoniło nas do podjęcia doświadczeń mających na celu ustalenie, czy związki te powodują również zmiany strukturalne, dostrzegalne w mikroskopie świetlnym.

Do doświadczeń wybrano dichlorfos, uprzednio przebadany w aspekcie biochemicznym w Zakładzie Metabolizmu Leków oraz przyjęto podobny układ doświadczalny uzależniając dalsze ukierunkowanie badań

oraz modyfikację warunków eksperymentalnych od uzyskanych wyników.

MATERIAŁ I METODY

Doświadczenie przeprowadzono na 2 miesięcznych szczurach, samcach szczepu Wistar. Dichlorfos (DDVP), uzyskany z Instytutu Chemii Organicznej PAN, zwierzęta otrzymywały w dawkach 2% i 50% LD₅₀. Dawkę LD₅₀ przyjęto jako równą 80 mg/kg wagi ciała (Rusiecki 1973). Pestycyd podawano szczurom sondą dożołądkowo w 0,5 ml roztworu oleju jadalnego. Kontrolę doświadczenia stanowiły szczury, które otrzymywały w takich samych warunkach olej jadalny bez dodatku DDVP.

Badania przeprowadzono w 2 grupach. Zwierzęta pierwszej grupy otrzymywały dichlorfos w dawce 2% LD₅₀ jednorazowo oraz 10, 14 i 21 razy w ciągu kolejnych dni z wyjątkiem niedziel. Druga grupa zwierząt otrzymywała pestycyd przez taki sam okres czasu w dawce 50% LD₅₀.

W 24 godziny po zatruciu jednorazowym i po podaniu ostatniej dawki przy wielokrotnym zatruciu szczury uśmiercano wykonując w płytkiej narkozie eterowej przezsercową perfuzję z 10% formaliny w roztworze soli fizjologicznej. Po zakończeniu perfuzji zwierzęta dekapitowano i pozostawiano czaszkę w 10% roztworze formaliny. Następnego dnia mózg wraz z pniem i mózdzkiem wyjmowano z jamy czaszkowej i krojono w płaszczyźnie czołowej na bloczki grubości około 2 mm. Część materiału przeprowadzano w sposób standardowy do parafiny a preparaty barwiono hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, wg metody Klüver-Barrera i Heidenhaina oraz Kanzler-Arendta. Z pozostałej części materiału sporządzano skrawki mrozikowe, które impregnowano wg metody Bielschowsky'ego i Cajala.

WYNIKI

Grupa 1. Dichlorfos podawany zwierzętom jednorazowo i wielokrotnie w dawce 2% LD₅₀ nie powodował żadnych zmian strukturalnych dostrzegalnych na poziomie mikroskopu świetlnego.

Grupa 2. Wśród szczurów, które otrzymały DDVP w dawce 50% LD₅₀ śmiertelność zwierząt była bardzo znaczna, zwłaszcza we wczesnym okresie doświadczenia. Spośród ogólnej liczby zwierząt tej grupy 50% padło i zostało wyłączone z badania.

Jednorazowe podanie szczurom DDVP w dawce 50% LD₅₀ nie prowadziło do powstania strukturalnych uszkodzeń w oun. W preparatach

barwionych met. Heidenhaina mielina sprawiała niekiedy wrażenie bledszej, trudno było jednak zmiany tego typu ocenić jednoznacznie.

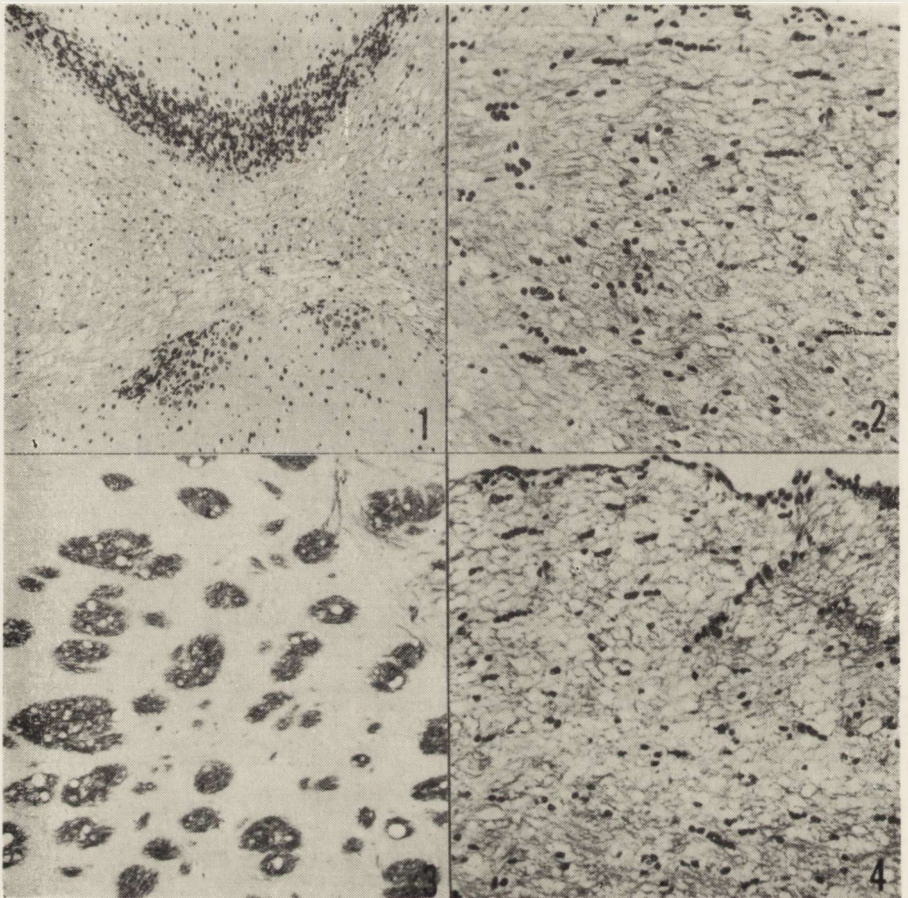
U szczurów poddanych wielokrotnemu działaniu wysokich dawek dichlorfosu stwierdzono nieprawidłowości w istocie białej, przy braku wyraźnych cech uszkodzenia komórek nerwowych w obrębie całego ośrodkowego układu nerwowego. Nieprawidłowości te zwiększały się w miarę wydłużania czasu zatruwania zwierząt i były najbardziej nasilone u szczurów, które otrzymały dawkę 50% LD₅₀ 21 razy. W preparatach barwionych met. Heidenhaina zwracało uwagę zblednięcie mieliny. Gorsza barwliwość osłonek występowała zarówno w istocie białej półkul mózgu i mózdzku jak również we włóknach spoidła, układach pęczkowych i szlakach wstępujących i zstępujących. Pojedyncze osłonki wydawały się poszerzone, o zatartych zarysach, ulegające niekiedy drobnoziarnistemu rozpadowi, zwłaszcza w korze półkul mózgowych, w obrębie której widać było wyraźne przerzedzenie i zanik włókien mieliniowych.

Przestrzenie okołonaczyniowe były poszerzone, ale należy to odnieść raczej do artefaktycznego obkurczenia tkanki, ponieważ u żadnego z badanych szczurów nie stwierdzono przesieków okołonaczyniowych, rozluźnienia struktury wokół naczyń ani przynaczyniowego odczynu glejowego zarówno ze strony astrocytów protoplazmatycznych jak i włóknienkowych. Ściany naczyń tętnicznych, żylnych i włosowatych przedstawiały się prawidłowo.

W całej istocie białej zwracała uwagę obecność pustych, zwykle okrągłych, rzadziej owalnych jamek, niekiedy zlewających się w pojedyncze większe egzemplarze. Bardziej licznie występowały one w istocie białej mózdzku (ryc. 1), w zewnętrznych częściach spoidła (ryc. 2), w obrębie korarów i niektórych układach długich dróg. Widoczne były także w pęczkach przeszywających zwoje podstawy (ryc. 3) a także w głębokich warstwach kory półkul mózgowych. Niekiedy w otoczeniu komór obserwowano rozluźnienie struktury podłoża lub nawet wyraźne zgębczenie tkanki (ryc. 4 i 5). W barwieniach przeglądowych widoczny był obrzęk oligodendrogleju (ryc. 6), natomiast zmiany w astrocytach ograniczały się jedynie do niewielkiego pobudzenia tych komórek. Aksony były stosunkowo dobrze zachowane. Nie udało się w żadnej z użytych metod barwienia wykazać związku mikrowakuoli z jakimkolwiek elementem komórkowym. Pomimo wyraźnych różnic w nasileniu zmian pomiędzy zwierzętami, które otrzymały taką samą dawkę pestycydu, można było zauważyć zwiększanie się liczby wakuoli w miarę przedłużania czasu doświadczenia.

W żadnej ze struktur nie stwierdzono ubytków komórek nerwowych ani wyraźnych cech uszkodzenia neuronów.

Również wyściółka układu komorowego, spłot naczyńiówkowy i opony przedstawiały się prawidłowo.



Ryc. 1. Mikrowakuolizacja istoty białej mózdzku po 14 dniach podawania pestycydu w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 100 x.

Fig. 1. Microvacuolation of the cerebellar white matter after 14 days intoxication with 50% LD₅₀ of DDVP. Heidenhain. x 100.

Ryc. 2. Zgąbczenie tkanki w brzeźnej części spoidła wielkiego po 21 dniach podawania DDVP w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 100 x.

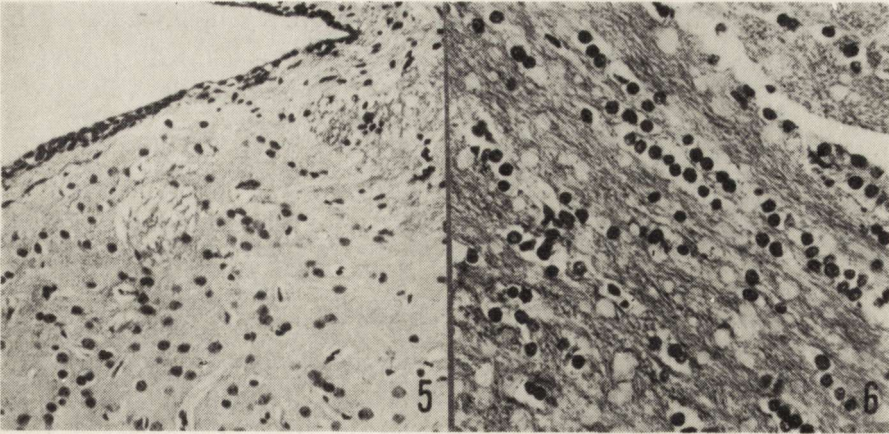
Fig. 2. Sponginess of the external part of corpus callosum after 21 days intoxication with 50% LD₅₀ of DDVP. Heidenhain. x 100.

Ryc. 3. Wakuolizacja w pęczkach włókien w zwojach podstawy po 14 dniach podawania pestycydu w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 100 x.

Fig. 3. Vacuolation in bundles of fibers in basal ganglia after 14 days of pesticide administration in a dose of 50% LD₅₀. Heidenhain. x 100.

Ryc. 4. Zgąbczenie tkanki w okolicy podwyściółkowej komory bocznej po 21 dniach podawania pestycydu w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 100 x.

Fig. 4. Spongy changes in subependymal area of lateral ventricle after 21 days of DDVP administration in a dose of 50% LD₅₀. Heidenhain. x 100.



Ryc. 5. Mikrowakuolizacja w okolicy podwyściółkowej IV komory po 14 dniach podawania DDVP w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 200 x.

Fig. 5. Microvacuolation in subependymal area of IVth ventricle after 14 days of pesticide administration in a dose of 50% LD₅₀. Heidenhain. x 200.

Ryc. 6. Obrzęk oligodendrogleju w spoidle wielkim po 21 dniach podawania DDVP w dawce 50% LD₅₀. Heidenhain. Pow. 400 x.

Fig. 6. Swelling of oligodendroglia after 21 days of pesticide administration in a dose of 50% LD₅₀. Heidenhain. x 400.

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania wykazały, że dichlorfos działa uszkodzająco na ośrodkowy układ nerwowy, przy czym nasilenie nieprawidłowości strukturalnych zależy od użytej dawki i okresu zatruwania zwierząt doświadczalnych. Toksyczne działanie DDVP na tkankę nerwową prowadzi do rozwoju obrzęku mózgu bez strukturalnych wykładników zwiększonej przepuszczalności układu naczyniowego. Wskazuje na to rozlane zblednięcie mieliny i obrzęk oligodendrocytów, zmiany, które stanowią dwa podstawowe elementy tzw. obrzmienia mózgu (Jacob 1967). Do wspomnianych zmian Jacob dodał jeszcze drobnoziarnisty rozpad osłonek w korze mózgu. Obecność wszystkich trzech elementów w badanych przez nas materiale wskazuje na podstawowy charakter procesu patologicznego po zatruciu DDVP wyznaczając równocześnie kierunek dalszego rozwoju zmian strukturalnych. Gromadząca się nadmierna ilość wody w tkance nerwowej prowadzi do tworzenia się mikrowakuoli, które zlewając się tworzą większe jamki i powodują zgębczenie tkanki. Patomechanizm powstawania tych zmian po zatruciu DDVP jest niejasny. Dichlorfos wykazujący powinowactwo do lipidów (Lancaster 1972, Silver 1974) może działać bezpośrednio na mielinę powodując zmianę jej właściwości fizyko-chemicznych i wzrost hydrofilności osło-

nek. Zróżnicowanie mechanizmów patogenetycznych prowadzących do powstania cytotoksycznego obrzęku i zgębczenia tkanki nerwowej znajduje wykładnik w gromadzeniu się płynu i powstawaniu wakuoli w różnych elementach strukturalnych tkanki nerwowej (Gonatas 1970, Jellinger 1970): pomiędzy blaszkami osłonki mielinowej w zatruciu trójetylkami cyny, w askonach w encefalopatii cyjanowej, w dendrytach postsynaptycznych w doświadczalnej kwasicy oddechowej, w perikariach, aksonach i dendrytach w doświadczalnej Kuru, w astrocytach w doświadczalnej encefalopatii ouabainowej i w zatruciu hydrazylem kwasu izonikotynowego itp. W większości przypadków ściśle określenie lokalizacji strukturalnej wakuoli jest możliwe dopiero w oparciu o badanie mikroskopowo-elektronowe, co zresztą i tak nie wyjaśnia patomechanizmu powstania zaburzeń.

Jest rzeczą oczywistą, że tego typu zmiany strukturalne nie miały wpływu na wyniki badań biochemicznych wspomnianych uprzednio autorów. Nie znalazły one również odpowiednika w badaniu histochemicznym Szumańskiej i Gadamskiego, przeprowadzonym na mózgach szczurów zatrutowanych dichlorfosem. Okres zastosowany przez tych autorów w badaniu skutków ostrego zatrucia nie przekraczał 48 godzin, a przy wielokrotnym zatruciu użyto znacznie niższą dawkę DDVP (10% LD₅₀). Szumańska i Gadamski wykazali natomiast zmiany histoenzymatyczne w strukturach szarych, jednak krótkotrwały charakter i stosunkowo niewielkie nasilenie nieprawidłowości w pełni tłumaczą brak zmian strukturalnych wykrywalnych w mikroskopie świetlnym.

Na marginesie uzyskanych wyników warto zwrócić uwagę na podkreślane w podręcznikach neuropatologii klasycznej uszkodzenie mieliny obwodowego układu nerwowego po zatruciach związkami fosforoorganicznymi. Również w warunkach doświadczalnych uzyskano przy użyciu związków fosforoorganicznych demielinizację nerwów obwodowych oraz dróg wstępujących w rdzeniu kręgowym szerzącą się aż do poziomu opuszki. Wskazuje to na wysokie powinowactwo organicznych pochodnych kwasu fosforowego do układu mielinowego i wskazuje na kierunek dalszych badań nad skutkami działania pestycydów na układ nerwowy.

Interesujący wydaje się również problem dalszego „losu” zaobserwowanych zmian. Obserwacja zwierząt z dłuższym przeżyciem po zatruciu mogłaby wyjaśnić sprawę odwracalności uszkodzeń wywołanych przez DDVP.

И. Б. Зелман

ПАТОМОРФОЛОГИЯ МОЗГА КРЫСЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ОТРАВЛЕНИИ ФОСФООРГАНИЧЕСКИМ ПЕСТИЦИДОМ ДИХЛОРОФОСОМ
(ДДВФ)

Резюме

Исследования проводили на взрослых крысах линии Вистар, которым вводили внутривентрикулярно ДДВФ в растворе пищевого масла в дозе 2% и 50% LD₅₀ однократно, а также в течение 7, 10 и 14 очередных дней (доза LD₅₀ для крысы 80 мг/кг веса тела).

Показано, что однократное отравление не вызывает у экспериментальных животных заметных структурных изменений, также как и использование маленькой дозы пестицида. Многократная дача ДДВФ в дозе 50% LD₅₀ приводит к побледнению миелина и микровакуолизации белого вещества, степень которых возрастает по мере отравления животных.

В связи с известным сродством фосфоорганических соединений к липидам миелиновой оболочки следует считать, что наблюдаемые изменения являются проявлением цитотоксического отека мозга в результате действия ДДВФ или его метаболитов на миелин.

I. B. Zelman

PATHOMORPHOLOGY OF THE RAT BRAIN AFTER EXPERIMENTAL
INTOXICATION WITH PHOSPHOROORGANIC PESTICIDE DICHLORVOS
(DDVP)

Summary

The study was performed on adult Wistar rats which were intoxicated by a single or repeated (during 7, 10 and 14 consecutive days) administration of Dichlorvos in a 2% or 50% LD₅₀ dose. LD₅₀ for a rat is 80 mg/kg of body weight.

It was demonstrated that a single administration of the drug does not cause in the brains of experimental animals any structural changes just as in the rats receiving low repeated doses of pesticide. Repeated administration of 50% LD₅₀ doses causes the pallor of myelin and microvacuolation of the white matter. The intensity of changes depends on the duration of the experiment.

Observed changes can be possibly considered as the exponents of cytotoxic brain edema, an effect of DDVP or its metabolites action on the myelin lipids which to phosphoroorganic compounds exhibit a special affinity.

PIŚMIENICTWO

1. Biczowa B., Sikorska M., Bicz W., Pachecka J., Suliński A.: Poziom glikogenu, glikoliza, oddychanie oraz stężenia ATP, ADP, i AMP w mózgu szczura w następstwie zatrucia fosforoorganicznym insektycydem dichlorfossem. *Neuropat. Pol.*, 1975, 13, 259—272.
2. Gonatas N. K.: Comparative study of status spongiosus in human and experimental toxic encephalopathies. *Proc. Intern Congress Neuropath.*, Paryż, 1970.
3. Jacob H.: The course and sequelae of brain edema. W: *Brain edema*. Eds. I. Klatzo, F. Seitelberger. Springer Verlag, Heidelberg, New York, 1967.

4. Jellinger K., Seitelberger F.: Spongy degeneration of the central nervous system in infancy. W: Current topics in pathology. Ergebnisse der Pathologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1970.
5. Lancaster R.: Inhibition of acetylcholinesterase in the rat brain and diaphragm of rats by a tertiary organophosphorus anticholinesterase and its quaternary analogue; in vivo and in vitro studies. *J. Neurochem.*, 1972, 19, 2587—2597.
6. Pachecka J., Suliński A., Ziółkowska G.: The activities of some esterases of the rat brain after intoxication by organophosphate insecticides: dichlorvos and trichlorphon. *Neuropat. Pol.*, 1975, 13, 455—462.
7. Rusiecki W.: Toksykologia środków ochrony roślin. PZWŁ, Warszawa, 1973.
8. Silver A.: The biology of cholinesterases. North-Holland Res. Monographs, Frontiers of Biology, Amsterdam, 1974.
9. Sitkiewicz D., Zalewska Z.: Aktywność oksydazy cytochromowej i dehydrogenazy bursztynianowej w mózgu szczura po zatruciu fosforoorganicznymi insektycydami dichlorfosem i trichlorfonem. *Neuropat. Pol.*, 1975, 13, 273—281.
10. Szumańska G., Gadamski R.: Obraz histochemiczny mózgu szczura po zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP). *Neuropat. Pol.*, 1977, 15.

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

GRAŻYNA SZUMAŃSKA, ROMAN GADAMSKI

OBRAZ HISTOCHEMICZNY MÓZGU SZCZURA
W ZATRUCIU FOSFOROORGANICZNYM PESTYCYDEM
(DICHLORFOS, DDVP)

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

W obszernym piśmiennictwie dotyczącym toksycznego wpływu pestycydów fosforoorganicznych na ośrodkowy układ nerwowy wykazano między innymi, że związki te powodują zaburzenia aktywności niektórych mitochondrialnych enzymów oksydacyjno-redukcyjnych (Sitkiewicz, Zalewska 1975) jak również wywołują zmiany w zawartości glikogenu w mózgu, przy braku zmian w glikolizie homogenatów mózgowych, zarówno w warunkach tlenowych jak i w beztlenowych (Biczowa i wsp. 1975, Sikorska i wsp. 1975). Powyższe obserwacje, jak również wyniki badań wskazujące na występowanie innych zaburzeń metabolicznych w mózgu w następstwie działania fosforoorganicznych pestycydów (Heidker, Pardini 1972, Biczowa i wsp. 1976, Zalewska i wsp. 1976, Sitkiewicz, Bicz 1976) skłoniły nas do podjęcia badań histochemicznych mających na celu ustalenie lokalizacji zmian w aktywności wybranych enzymów i rozmieszczeniu glikogenu w określonych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, rozwijających się w następstwie zatrucia fosforoorganicznym pestycydem — dichlorfosem.

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto 22, 6-tygodniowe szczury szczepu Wistar, samce, o ciężarze ciała od 180 do 200 g. Przy wyborze i ustaleniu modelu doświadczalnego kierowano się danymi z badań wykonywanych w Zakładzie Metabolizmu Leków Instytutu Biofarmacji AM. Badania obejmowały dwie grupy doświadczalne odpowiadające dwóm rodzajom zatrucia: jednorazowego ostrego i podostrego. Zwierzęta pierwszej grupy otrzymywały dichlorfos — DDVP (0,0-dwumetylo-0-dwuchlorowinylofosforan) w jednorazowej dawce wynoszącej 50% LD₅₀. Mózgi do badań pobierano po upływie 2, 4, 6, 24 i 48 godzin od podania pestycydu. Każ-

da podgrupa czasowa składała się z trzech zwierząt. Zwierzęta drugiej grupy doświadczalnej otrzymywały DDVP w dawce stanowiącej 10% LD₅₀ codziennie przez okres kolejnych 14 dni, a materiał do badań pobierano po upływie 4 godzin od podania ostatniej dawki pestycydu.

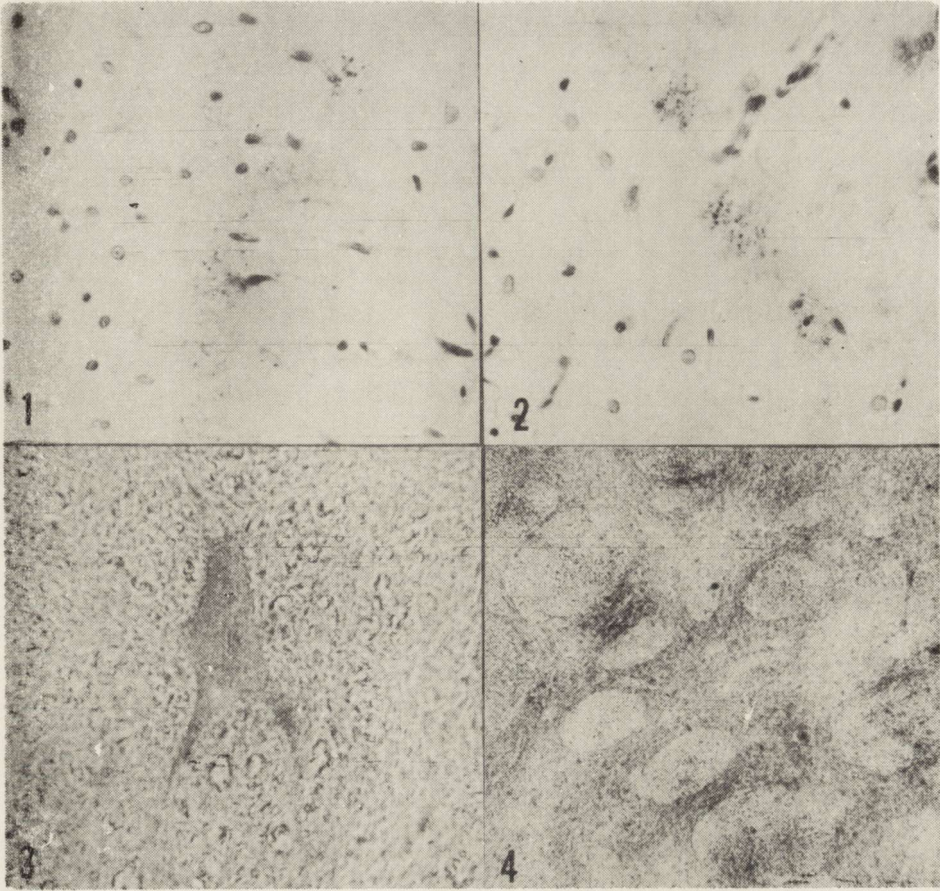
Dichlorfos podawano sondą dożołądkową, w roztworze oleju jadalnego w ilości 0,5 ml. Dawkę LD₅₀ dla DDVP w stosunku do szczurów samców przyjęto jako równą 80 mg/kg ciężaru ciała (Rusiecki 1973).

Kontrolę dla obu grup doświadczalnych stanowiły szczury, którym podawano sondą dożołądkową 0,5 ml oleju jadalnego. Wszystkie zwierzęta uśmiercano przez dekapitację bez stosowania narkozy. Wyjęte bezpośrednio po dekapitacji mózgi, cięto w płaszczyźnie czołowej na bloki obejmujące półkule mózgu, mózdzku i rdzeń przedłużony. Bloki tkanekowe zamrażano w suchym lodzie i cięto w kriostacie w temp. -15°C na skrawki grubości 14 μ. Odczyny histochemiczne obejmowały oznaczanie glikogenu metodą PAS-dimedon wg Bulmera (1959), oraz reakcje enzymatyczne ujawniające aktywność: glukozylotransferazy UDPglukoza-glikogen (UDPG-g) wg Takeuchi i Glennera (1961), fosforylasy a oraz a+b wg Takeuchi i Kuriaki (1955) w modyfikacji Godlewskiego (1963), dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu wg Hessa i wsp. (1958), dehydrogenazy bursztynianowej (SDH) wg Novikoff'a (1963), oraz oksydazy cytochromowej wg Burstona (1962). Celem łatwiejszego określenia topografii odczynów histochemicznych wykonano dodatkowo standardowe barwienie fioletem krezyłu.

WYNIKI

Glikogen. U zwierząt kontrolnych, nieliczne drobnoziarniste złogi glikogenu występowały w drobinowej warstwie kory bezpośrednio pod oponą miękką oraz pod wyściółką komór bocznych i komory IV. Znacznie obfite nagromadzenie wielocukru obserwowano w komórkach splotu naczyniastego.

W 2 godziny po jednorazowym podaniu DDVP, złogi glikogenu pod wyściółką komór były wyraźnie obfite w porównaniu do kontroli przy braku ich gromadzenia się w innych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Między 6 a 24 godziną przeżycia obserwowano narastające gromadzenie się glikogenu w warstwie splotowej guzka węchowego (ryc. 1) oraz w *nucleus dorsalis nervi vagi* i *nucleus prepositus hypoglossi* rdzenia przedłużonego. W 48 godzinie po zatruciu ilość i lokalizacja złogów glikogenowych nie różniła się od obrazu stwierdzanego u zwierząt kontrolnych. U zwierząt z wielokrotnym zatruciem ziarniste złogi wielocukru, rozmieszczone wyłącznie w guzku węchowym, były podobnie obfite jak w grupie z 24-godzinnym przeżyciem po jednorazowym zatruciu ostrym (ryc. 2).



Ryc. 1. Ziarnistości glikogenu w warstwie spłotowej guzka węchowego w 24 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 400 x.

Fig. 1. Glycogen grains in the plexiform layer of olfactory node 24 h after single DDVP administration. x 400.

Ryc. 2. Ziarnistości glikogenu w warstwie spłotowej guzka węchowego po wielokrotnym zatruciu DDVP. Pow. 400 x.

Fig. 2. Glycogen grains in the plexiform layer of olfactory node after multiple DDVP administration. x 400.

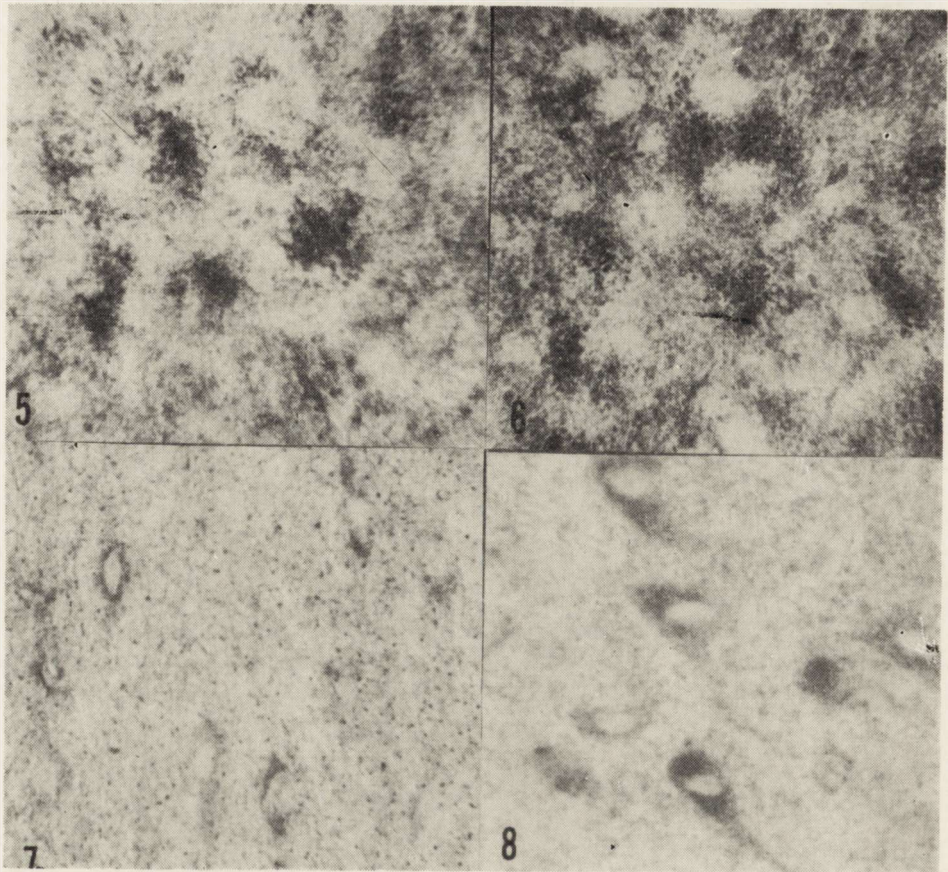
Ryc. 3. Aktywność UDPg-transferazy w cytoplazmie i przykomórkowej części wypustek neuronu jądra czerwienego w 24 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 600 x.

Fig. 3. UDPg-transferase activity in the cytoplasm and proximal part of neuronal processes in the nerve cell of red nucleus 24 h after single DDVP administration. x 600.

Ryc. 4. Niska aktywność fosforylaza a+b w neuropilu jądra ogoniastego. Szczur kontrolny. Pow. 200 x.

Fig. 4. Low phosphorylase a+b activity in the neuropil of caudate nucleus. Control rat. x 200.

Glukozylotransferaza UDPg glukoza-glikogen. W mózgzach zwierząt kontrolnych aktywność enzymu była niska i ograniczała się do tych obszarów, w których stwierdzano obecność ziaren glikogenu. Zarówno ostre i wielokrotne zatrucie DDVP powodowało nieznaczny wzrost aktywności UDPG-g transferazy, zwłaszcza w tych oko-



Ryc. 5. Silna aktywność fosforylazy całkowitej w neuropilu jądra ogoniastego w 24 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

Fig. 5. Strong total phosphorylase activity in the neuropil of caudate nucleus 24 h after single DDVP administration. x 200.

Ryc. 6. Silna aktywność fosforylazy całkowitej w warstwie splotowej guzka węchowego po wielokrotnym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

Fig. 6. Strong total phosphorylase activity in the plexiform layer of olfactory node after multiple DDVP administration. x 200.

Ryc. 7. Umiarkowana aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w cytoplazmie komórek piramidowych kory mózgowej. Szczur kontrolny. Pow. 400 x.

Fig. 7. Moderate G-6-P dehydrogenase activity in the cytoplasm of cortical pyramidal cells. Control rat. x 400.

Ryc. 8. Umiarkowana aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w cytoplazmie komórek nerwu podjęzykowego. Szczur kontrolny. Pow. 400 x.

Fig. 8. Moderate G-6-P dehydrogenase activity in the cytoplasm of nervus hypoglossus neurons. Control rat. x 400.

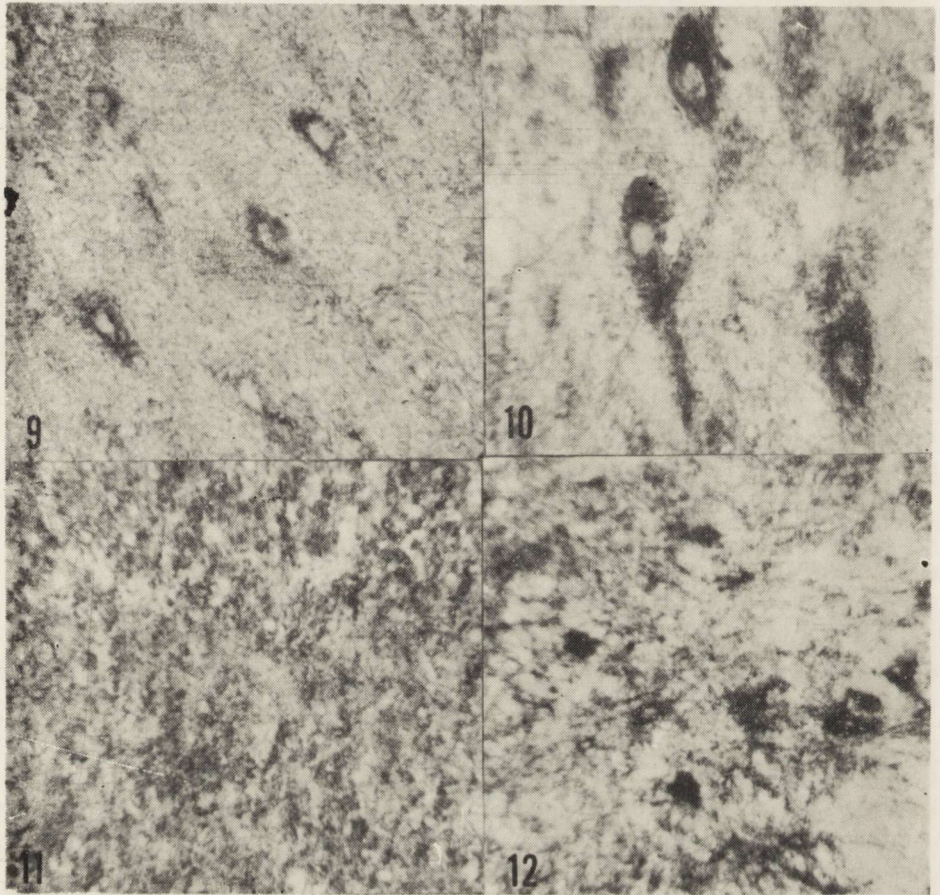
licach układu nerwowego, w których obserwowano zwiększone gromadzenie glikogenu. W 2 godzinie po zatruciu ostrym nasilał się odczyn enzymatyczny pod wyściółką komór, a w 4, 6 i 24 godzinie aktywność enzymu obserwowano w warstwie splotowej guzka węchowego oraz w pojedynczych neuronach jąder położonych na dnie komory IV (ryc. 3). U zwierząt, które przeżyły 48 godzin po zatruciu aktywność UDPG-g transferazy nie różniła się od opisanej w materiale kontrolnym. Nasilenie i umiejscowienie aktywności enzymu w grupie zwierząt, którym podawano DDVP w dawce 10% LD₅₀ przez 14 dni przypominały zmiany występujące w 6 i 24 godzinie przeżycia zwierząt po zatruciu ostrym.

Fosforylaza. W mózgach zwierząt kontrolnych aktywność fosforylazy a, w większości formacji szarych i białych mózgu, była śladowa z wyjątkiem spoidła wielkiego oraz pęczków włókien torebki wewnętrznej i zewnętrznej, w których aktywność enzymu była nieco silniejsza. Odczyn histochemiczny ujawniający aktywność fosforylazy a+b był znacznie silniejszy w strukturach szarych, a zwłaszcza w korze mózgu. Różnice w intensywności odczynu fosforylazy a i a+b wskazywały, że struktury szare zawierały enzym przede wszystkim w postaci nieczynnej b, uczynnianej przez specyficzną kinazę, która z kolei aktywowana jest przez cykliczny adenozylo 3',5'-monofosforan. Intensywny odczyn barwny wykazywały neurony i neuropil kory mózgu, neuropil jądra ogoniastego (ryc. 4) i guzka węchowego, a także włókna nerwowe i glej w istocie białej. Szczególnie wysokie nasilenie odczynu enzymatycznego obserwowano w komórkach nerwowych rogu Amona oraz we włóknach spoidła wielkiego.

U zwierząt doświadczalnych w 2, 4 i 6 godzinie po jednorazowym podaniu DDVP nie stwierdzono istotnych różnic w aktywności badanych fosforylaz w stosunku do kontroli. Natomiast w 24 i 48 godzinie po zatruciu aktywność fosforylazy a+b była nieznacznie silniejsza w szarych strukturach mózgu przy niezmienionej wobec kontroli aktywności fosforylazy a. Wzrost aktywności tych enzymów był najwyraźniejszy w jądrze ogoniastym (ryc. 5) i w komórkach warstwy ziarnistej mózdzku. Podobnie wyższą aktywność enzymów w porównaniu do kontroli obserwowano u zwierząt poddanych wielokrotnemu zatruciu pestycydem (ryc. 6).

Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa. Aktywność enzymu u szczurów kontrolnych była umiarkowana i wyrażała się delikatnym odczynem w korze mózgu (ryc. 7) i jeszcze słabszym w istocie białej, gdzie zlokalizowana była w komórkach glejowych. Podobną reakcję enzymatyczną obserwowano w korze i istocie białej mózdzku. Silniejszy natomiast odczyn stwierdzano w jądrach podstawy i w neuronach niektórych jąder rdzenia przedłużonego (ryc. 8).

U zwierząt doświadczalnych w 2 godziny po podaniu DDVP w dawce 50% LD₅₀ aktywność enzymu ulegała wyraźnemu nasileniu (ryc. 9, 10). Wzmocniony odczyn histoenzymatyczny utrzymywał się do 4 godziny



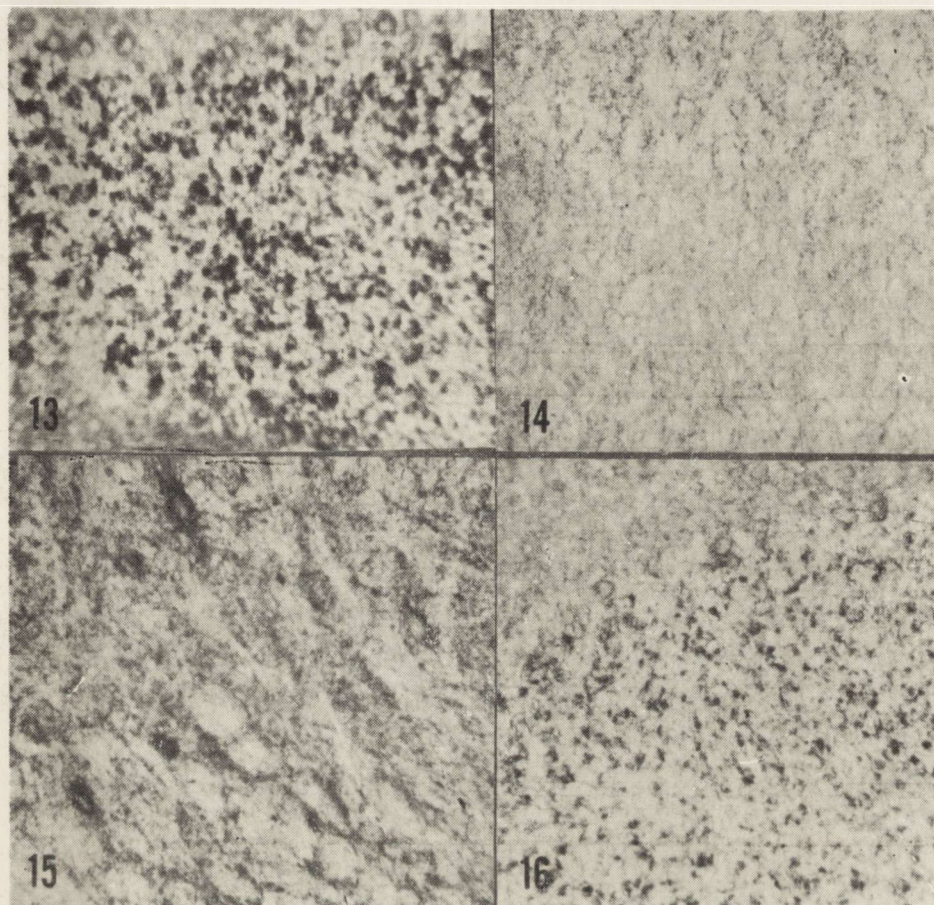
Ryc. 9. Wzrost aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w komórkach piramidowych kory mózgu w 2 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 400 x.
Fig. 9. Increase of G-6-P dehydrogenase activity in cerebral pyramidal cells 2 h after single DDVP administration. x 400.

Ryc. 10. Wysoka aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej w neuronach jądra nerwu podjęzykowego w 2 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 400 x.
Fig. 10. Strong G-6-P dehydrogenase activity in neurons of nervous hypoglossus 2 h after single DDVP administration. x 400.

Ryc. 11. Wysoka aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w neuropilu kory mózgowej. Szczur kontrolny. Pow. 200 x.
Fig. 11. Strong succinic dehydrogenase activity in the neuropil of cerebral cortex. Control rat. x 200.

Ryc. 12. Wysoka aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w komórkach jądra Deitersa. Szczur kontrolny. Pow. 200 x.
Fig. 12. Strong succinic dehydrogenase activity in neurons of Deiters nucleus. Control rat. x 200.

przeżycia po zatruciu. W kolejnej grupie czasowej obserwowano stopniowy spadek aktywności, która u zwierząt z 24- i 48-godzinnym przeżyciem nie różniła się od stwierdzonej w materiale kontrolnym. Podwyższona aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu występowała



Ryc. 13. Wysoka aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w komórkach warstwy ziarnistej mózdzku. Szczur kontrolny. Pow. 200 x.

Fig. 13. Strong succinic dehydrogenase activity in cerebellar granular layer. Control rat. x 200.

Ryc. 14. Niska aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w neuropilu kory mózgu w 4 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

Fig. 14. Low succinic dehydrogenase activity in the neuropil of cerebral cortex 4 h after DDVP administration. x 200.

Ryc. 15. Słaba aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w neuronach jądra Deitersa w 4 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

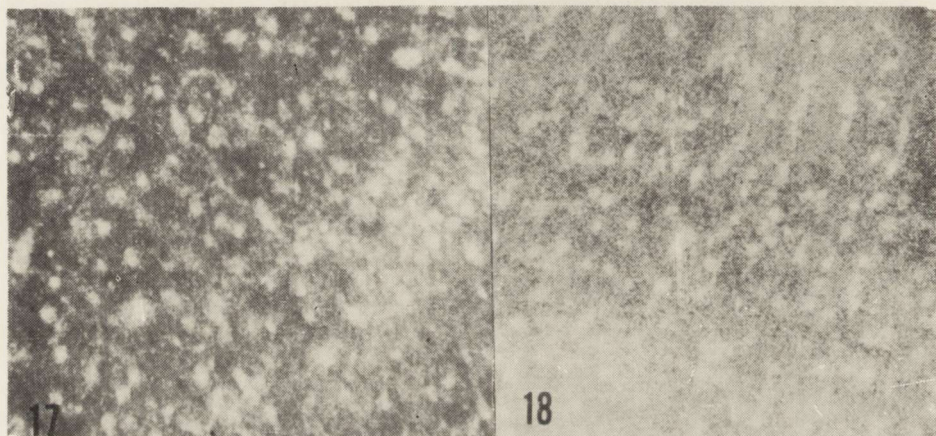
Fig. 15. Weak succinic dehydrogenase activity in neurons of Deiters nucleus 4 h after single DDVP administration. x 200.

Ryc. 16. Słaba aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w komórkach warstwy ziarnistej mózdzku w 4 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

Fig. 16. Weak succinic dehydrogenase activity in neurons of cerebellar granular layer 4 h after single DDVP administration. x 200.

również w mózгах zwierząt poddanych wielokrotnemu zatruciu. W tej grupie doświadczalnej zarówno nasilenie jak i lokalizacja odczynu histochemicznego były identyczne jak u zwierząt z 2-godzinnym przeżyciem po zatruciu ostrym.

Dehydrogenaza bursztynianowa. Wysoka aktywność enzymu w mózgu szczurów kontrolnych była zlokalizowana we wszystkich formacjach szarych (ryc. 11). Znaczne nagromadzenie produktu końcowego reakcji obserwowano w jądrach podstawy, w jądrach pola przegrodowego i rdzenia przedłużonego (ryc. 12), a także w komórkach warstwy ziarnistej mózdzku (ryc. 13) i w guzku węchowym. W korze mózgu wysoka aktywność dehydrogenazy bursztynianowej występowała głównie w neuropilu. Słabsze nasilenie odczynu histoenzymatycznego obserwowano w spidle wielkim oraz we włóknach szlaku węchowego bocznego.



Ryc. 17. Wysoka aktywność oksydazy cytochromowej w neuropilu kory. Szczur kontrolny. Pow. 200 x.

Fig. 17. High cytochrome oxidase activity in the neuropil of cerebral cortex. Control rat. x 200.

Ryc. 18. Słaba aktywność oksydazy cytochromowej w neuropilu kory w 2 godz. po jednorazowym zatruciu DDVP. Pow. 200 x.

Fig. 18. Weak cytochrome oxidase activity in the neuropil of cerebral cortex 2 h after single DDVP administration. x 200.

Znaczne obniżenie aktywności dehydrogenazy bursztynianowej obserwowano już w 2 godzinie i było najwyraźniejsze w 4 godzinie po zatruciu ostrym. Dotyczyło ono wszystkich badanych struktur mózgowia, a w szczególności neuropilu kory (ryc. 14), neuronów jądra Deitersa (ryc. 15), guzka węchowego i komórek ziarnistych mózdzku (ryc. 16). W grupie zwierząt z 6-godzinnym przeżyciem obserwowano stopniowy wzrost aktywności enzymu, aż do pełnego powrotu do normy w 24 i 48

godzinie przeżycia. Podawanie DDVP w dawce 10% LD₅₀ przez okres 14 dni powodowało również obniżenie aktywności odczynu histoenzymatycznego, jednakże w mniejszym stopniu niż zatrucie ostre.

Oksydaza cytochromowa. Aktywność oksydazy cytochromowej u zwierząt kontrolnych wykazywała podobną lokalizację do aktywności dehydrogenazy bursztynianowej. Nasilenie odczynu histochemicznego ujawniającego aktywność oksydazy cytochromowej było wyższe w neuropilu (ryc. 17), niż w perikariach komórek nerwowych, co wiąże się prawdopodobnie z jej wysoką aktywnością w dendrytach, aksonach i zakończeniach synaptycznych.

W grupie zwierząt z 2-godzinnym przeżyciem po ostrym zatruciu obserwowano najwyraźniejszy spadek aktywności oksydazy cytochromowej zwłaszcza w neuropilu kory mózgu (ryc. 18), a nieco mniejszy w innych jego strukturach. Osłabienie odczynu histochemicznego aczkolwiek mniej wyraźne utrzymywało się również w 4 godzinie przeżycia. U zwierząt poddanych wielokrotnemu zatruciu odczyn histochemiczny, ujawniający aktywność enzymu był w zasadzie podobny jak w grupie kontrolnej, chociaż w niektórych strukturach rdzenia przedłużonego i mózdzku nagromadzenie produktu końcowego reakcji było wyższe od spotykanego u zwierząt nie poddanych zatruciu.

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań wskazują, że zatrucie dichlorfossem prowadzi do głębokich, w większości przejściowych, nieprawidłowości w obrazie histochemicznym układu nerwowego, stanowiących wykładnik zaburzeń metabolizmu tkanki nerwowej. W pracach innych autorów (Heidker, Pardini 1972, Silver 1974, Sitkiewicz, Zalewska 1975, Pacheca i wsp. 1975) wykazano, że fosforoorganiczne insektycydy, poza hamowaniem aktywności acetylocholinesterazy, wywołują zaburzenia w szeregu torów metabolicznych tkanki nerwowej. Znane wysokie powinowactwo pestycydów do lipidów (Bajgar 1972, Lancaster 1972, Silver 1974) sugeruje, że związki te zdolne są do wiązania się z komponentą lipidową błon mitochondrialnych, co w konsekwencji może uszkadzać czynność mitochondriów. Znajduje to wyraz w obrazie histochemicznym aktywności obydwu badanych enzymów mitochondrialnych. Zarówno dehydrogenaza bursztynianowa jak i oksydaza cytochromowa wykazywały znaczny spadek aktywności już w 2 i 4 godzinie ostrego zatrucia. Aktywność obu enzymów powracała do wartości kontrolnych w okresie między 24 i 48 godziną po zatruciu. U zwierząt poddanych wielokrotnemu zatruciu, przy użyciu niższych dawek insektycydu, aktywność

dehydrogenazy bursztynianowej była również obniżona, jednakże osłabienie odczynu histochemicznego było mniejsze niż w zatruciu ostrym. Zwraca jednak uwagę fakt, że aktywność oksydazy cytochromowej w tej grupie zwierząt w niektórych obszarach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak rdzeń przedłużony i mózdzek była wyższa niż u zwierząt kontrolnych. Nieco inne wyniki uzyskano w badaniach biochemicznych we frakcjach mitochondrialnych z półkul mózgowych (Sitkiewicz, Zalewska 1975), w których zaobserwowano obniżenie aktywności oksydazy cytochromowej w następstwie podawania wysokich dawek dichlorfosu, przy niezmienionej aktywności dehydrogenazy bursztynianowej. Być może różnice te należy odnieść do zróżnicowania regionalnego reakcji tkanki na działanie insektycydu, wyraźnego w topograficznych badaniach histochemicznych, a nieuchwytnego w badaniach biochemicznych prowadzonych na homogenatach tkankowych. Wykładnikiem zróżnicowanej wrażliwości poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego na dichlorfos w naszym materiale jest między innymi wzrost aktywności oksydazy cytochromowej w formacjach rdzenia przedłużonego i mózdzku u zwierząt z wielokrotnym zatruciem, przy niezmienionej w stosunku do kontroli aktywności enzymu w półkulach mózgu. Zjawisko to, któremu można by przypisywać rolę kompensacyjną w warunkach powtarzanego zatruwania niskimi dawkami insektycydu, nie było uchwytnie w badaniach biochemicznych ograniczonych do oceny aktywności enzymu w homogenatach z półkul mózgu.

Podobne rozbieżności dotyczą oceny aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu. W badanym materiale już w 2 i 4 godzinie po jednorazowym podaniu DDVP stwierdzono wzrost aktywności enzymu i jej powrót do wartości kontrolnych w 24 i 48 godzinie po zatruciu. Podwyższoną aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu wykazano również w mózgach zwierząt poddawanych wielokrotnemu zatruciu. W badaniach biochemicznych prowadzonych w tym samym modelu doświadczalnym Zalewska i wsp. (1976) obserwowali spadek aktywności tego enzymu w następstwie jednorazowego zatrucia dichlorfosem. Mechanizm stwierdzonej przez nas stymulacji aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej jest nie wyjaśniony. Rozbieżność między obserwacjami histochemicznymi i wynikami badań biochemicznych być może należy wiązać z faktem uwalniania substratu dla tego enzymu (glukozy-6-fosforanu) w uszkodzonych błonach komórkowych, prowadzącego do wzrostu jego aktywności uchwytnego w badaniach histoenzymatycznych. Zjawisko to nie jest natomiast uchwytnie w badaniach biochemicznych, w których sam proces izolowania struktur subkomórkowych powoduje ich uszkodzenie.

Odrębnego omówienia wymaga przejściowe gromadzenie się glikogenu w ośrodkowym układzie nerwowym zaobserwowane zarówno po jednorazowym jak i wielokrotnym zatruciu insektycydem. Odkładanie się wielocukru występuje już w 2 godzinie po jednorazowym zatruciu, a jest najsilniejsze w okresie między 4 i 24 godziną. Podobne w swojej intensywności i umiejscowieniu odkładanie się glikogenu zaobserwowano w mózgach zwierząt po wielokrotnym zatruciu pestycydem w dawce stanowiącej 10% LD₅₀. Zjawisku temu towarzyszył równoczesowy wzrost aktywności syntetazy glikogenu występujący w początkowym okresie zatrucia oraz wzrost aktywności fosforylaz — enzymów degradujących wielocukier, pojawiający się w późniejszym okresie tj. w 24—48 godzin po intoksykacji. Typ odkładania się glikogenu oraz sekwencje czasowe reakcji enzymów uczestniczących w jego metabolizmie wykazują analogie, ze zmianami stwierdzanymi w różnych rodzajach doświadczalnego niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego (Mossakowski i wsp. 1968, Śmiałek i wsp. 1971). Wydaje się, że można również dopatrywać się pewnych analogii w mechanizmach prowadzących do nagromadzenia glikogenu w mózgu. Fosforoorganiczne insektycydy obniżają bowiem aktywność oddechową niektórych narządów i upośledzają sprawność łańcucha oddechowego, co wykazali Sitkiewicz i wsp. (1975), a potwierdzają własne spostrzeżenia histochemiczne. Biczowa i wsp. (1975) oraz Sikorska i wsp. (1975) wykazali wzrost zawartości glikogenu w mózgu szczurów zarówno po podaniu DDVP jak i dipterexu, stwierdzając, że przyrost poziomu wielocukru wykazuje prostą zależność od dawki insektycydu. Przyrost ten jest tym większy im wyższa jest dawka substancji toksycznej. Jednakże Biczowa i wsp. (1975) stwierdzili równocześnie, że dawki DDVP, które powodują wzrost zawartości glikogenu, pozostają bez wpływu na aktywność glikolityczną i oddechową homogenatów mózgowych. Pomimo licznych opracowań i hipotez dokładny mechanizm gromadzenia się glikogenu w ośrodkowym układzie nerwowym zarówno w warunkach niedotlenienia jak i zatrucia fosforoorganicznymi insektycydami pozostaje nadal nie wyjaśniony.

Przedstawione wyniki badań wykazują jednak, że fosforoorganiczne insektycydy mogą prowadzić do zaburzeń w procesach metabolizmu węglowodanowo-energetycznego w ośrodkowym układzie nerwowym, potwierdzając w tym względzie poprzednie obserwacje uzyskane w badaniach biochemicznych.

Autorzy dziękują doc. dr med. W. Biczowi oraz Zespołowi Pracowników Zakładu Metabolizmu Leków za pomoc i uwagi z zakresu toksykologii i biochemii.

Г. Шуманьска, Р. Гадамски

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА МОЗГА КРЫСЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ
ФОСФООРГАНИЧЕСКИМ ПЕСТИЦИДОМ (ДИХЛОРОФОС, ДДВФ)

Резюме

Исследования проводили на 6-недельных крысах линии Вистар. Они охватывали две экспериментальные группы, соответствующие двум видам отравления: однократному острому и многократному. Первая группа получала ДДВФ в однократной дозе, составляющей 50% ЛД₅₀, вторая группа получала 10% ЛД₅₀ в течение 14 очередных дней. Материал для исследований брали по истечении 2, 4, 6, 24 и 48 часов после однократной дачи инсектицида и по истечении 4 часов при 14-дневном отравлении.

Показано преходящее накопление гликогена (между 2 и 24 часом переживания) и сопровождающее его возрастание активности гликогенсинтетазы (у животных с 2-часовым переживанием) и фосфоорилазы (в более поздний период: 24—48 часов). Наблюдалось возрастание активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы во 2 и 4 часу после дачи 50% ЛД₅₀, а также в группе, подвергавшейся многократному отравлению. Ферментативная активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы значительно снижалась под действием пестицида, что сильнее всего проявлялось в группе с 2- и 4-часовым переживанием.

G. Szumańska, R. Gadamski

HISTOCHEMICAL STUDY OF THE RAT BRAIN AFTER INTOXICATION
WITH PHOSPHOROORGANIC PESTICIDE DICHLORVOS (DDVP)

Summary

Investigations were carried out on 6 weeks old Wistar rats subjected to a single or repeated intoxication. The rats belonging to the first group were given a single dose of DDVP, i.e. 50% LD₅₀; the second group received 10% LD₅₀ dose during 14 consecutive days. The material was studied in 2, 4, 6, 24 and 48 h after a single administration of insecticide and in 4 h after 14 days intoxication.

The transient accumulation of glycogen (between 2—24 h of survival) with concomitant increased glycogen synthetase activity (in animals with 2 h survival) and increased phosphorylase activity (in animals with 24—28 h survival) has been demonstrated. The increase of G-6-P dehydrogenase activity has been observed in animals in 2—4 h after administration of 50% LD₅₀ dose and also in the group of animals subjected to repeated intoxication.

Pesticide administration caused marked decrease of succinic dehydrogenase and that of cytochrome oxidase activity, particularly in animals with 2 and 4 h survival.

PIŚMIENNICTWO

1. Bajgar J.: Time course of acetylcholinesterase inhibition in the medulla oblongata of the rat by O-ethyl S-(2-dimethylaminoethyl) methylphosphorothioate in vivo. *Brit. J. Pharmacol.* 1972, 45, 363—371
2. Biczowa B., Sikorska M., Bicz W., Pachecki J., Suliński A.: Poziom glikogenu, glikoliza, oddychanie oraz stężenie ATP, ADP, AMP w mózgu szczura w następstwie zatrucia fosforoorganicznym insektycydem dichlorofosem (DDVP). *Neuropat Pol.* 1975, 13, 259—272

3. Biczowa B., Sikorska M., Zalewska Z., Bicz W.: Effect of a thiophosphoric insecticide-fenclorfos on the glycogen level, glycolysis and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in rat brain. *Neuropat. Pol.* 1976, 14, 381—388
4. Heidker J. C., Pardini R. S.: Inhibition of mitochondrial elektron transport by guthion, some related insecticides and degradative products. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1972, 8, 141—146
5. Lancaster R.: Inhibition of acetylcholinesterase in the brain and diaphragm of rats by a tertiary organophosphorus anticholinesterase and its quaternary analogue; in vivo and in vitro studies. *J. Neurochem.* 1972, 19, 2587—2597
6. Mossakowski M. J., Long D. N., Meyers R. E., de Curet H. R., Klatzo I.: Early histochemical changes in perinatal asphyxia. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1968, 27, 500—516
7. Pachecka J., Biczowa B., Suliński A., Bicz W.: Wpływ fosforoorganicznych środków owadobójczych na oddychanie i glikolizę ośrodkowego układu nerwowego szczura i kury w badaniu in vitro. *Rocznik PZH*, 1975, 26, 347—356
8. Rusiecki W.: Toksykologia środków ochrony roślin. *PZWL*, W-wa, 1973, 75—103
9. Silver A.: The biology of cholinesterases. *North-Holland Res. Monographs, Frontiers of Biology.* Amsterdam, Oxford 1974, 36
10. Sikorska M., Biczowa B., Bicz W., Skonieczna M.: Glycogen content glycolytic and respiratory activity and ATP, ADP and AMP concentrations in rat brain following trichlorphon (Dipterex) intoxication. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 447—454
11. Sitkiewicz D., Zalewska Z.: Effect of organophosphate insecticides on some oxidoreductase in rat brain mitochondria. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 463—469
12. Sitkiewicz D., Konecka A. M., Skonieczna M., Śliwińska W.: Wpływ insektycydów fosforoorganicznych na utlenianie bursztynianu i aktywność oksydazy cytochromowej wątroby szczura. *Rocznik PZH*, 1975, 26, 357—364.
13. Sitkiewicz D., Bicz W.: Bioenergetyka mózgu w aspekcie zatruc pestycydami fosforoorganicznymi. XIV Ogólnopolskie Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, Poznań 26—28.V.1976. Streszczenia referatów, 48—49
14. Szumańska G.: Obraz histochemiczny mózgu szczura w ostrym zatruciu tlenkiem węgla. *Neuropat. Pol.* 1973, 11, 301—314
15. Śmiałek M., Sikorska M., Bicz W., Mossakowski M. J.: UDP-glucose glycogen α -4-glucosyltransferase (EC 2.4.1.11) and α -1,4-glucan: orthophosphate glucosyltransferase (EC 2.4.1.1) activity in rat brain in experimental ischemia. *Acta neuropath. (Berl.)* 1971, 19, 242—248
16. Zalewska Z., Jurkiewicz G., Wenzel E.: Fosforylacja oksydacyjna i aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej mózgu szczura w następstwie zatrucia Trichlorfonem i Dichlorfosem. 1976, w przygotowaniu do druku.

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

WSKAZÓWKI DLA AUTORÓW

Neuropatologia Polska zamieszcza prace z zakresu neuropatologii klinicznej i doświadczalnej oraz dziedzin pokrewnych (neuroonkologii, neuroanatomii, neurochemii itp.).

Redakcja pisma przyjmuje do druku prace oryginalne i doniesienia kazuistyczne; prace poglądowe — przygotowane wyłącznie na zaproszenie Redakcji.

Neuropatologia Polska przyjmuje do druku prace w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim.

Warunkiem przyjęcia pracy jest oświadczenie autora, że praca nie była drukowana w innym czasopiśmie oraz pisemna zgoda kierownika placówki/ek na jej opublikowanie.

Objętość pracy oryginalnej nie powinna przekraczać wraz z pełną dokumentacją (streszczenie, piśmiennictwo, tabele, wykresy, ryciny itp.) 20 stron, pracy kazuistycznej — 10 stron.

Prace należy przysyłać w 2 egzemplarzach w znormalizowanym maszynopisie (4-cm margines z lewej strony, 30 wierszy na stronę z zachowaniem podwójnego odstępu, bez odręcznych poprawek i podkreśleń).

Wykaz piśmiennictwa, ułożony alfabetycznie, powinien obejmować wyłącznie pozycje cytowane w pracy. W wykazie piśmiennictwa podaje się nazwiska i inicjały wszystkich autorów, tytuł pracy, nazwę czasopisma, rok, tom, pierwszą i ostatnią stronę publikacji. W przypadku źródeł książkowych — nazwisko(a) i inicjał(y) autorów, tytuł książki (ew. rozdziału), wydawcę, miejsce i rok wydania. W tekście należy podać nazwisko autora(ów) oraz rok publikacji. W przypadku, gdy autorów cytowanej pozycji jest więcej niż dwóch, należy podać nazwisko pierwszego autora ze skrótem „i wsp.”.

Ryciny ograniczone do niezbędnych powinny być oznaczone kolejnymi numerami. Wskazane jest zestawienie rycin w tablice zbiorcze o wymiarach 12,5 × 19 cm.

Redakcja prosi o nadsyłanie objaśnień i podpisów do tabel, schematów i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania koniecznych poprawek stylistycznych i zmniejszania ilości rycin bez porozumienia z autorem.

Redakcja nie zwraca maszynopisów nadesłanych prac.

Redakcja prosi autorów o dokładne sprawdzenie tekstów apelując o zwięzłość, przejrzysty układ pracy oraz staranne przygotowanie materiału ilustracyjnego.

Autorzy otrzymują pierwszą korektę pracy. W korekcie Redakcja uwzględni jedynie błędy literowe oraz poprawki pomyłek drukarskich.

Autorzy prac zamieszczonych w *Neuropatologii Polskiej* otrzymują honorarium wg ustalonych stawek oraz 25 odbitek na koszt autora.

ROMAN GADAMSKI, GRAŻYNA SZUMAŃSKA

WPŁYW ZATRUCIA FOSFOROORGANICZNYM INSEKTYCYDEM —
DICHLORFOSEM (DDVP) NA AKTYWNOŚĆ
ACETYLOCHOLINESTERAZY (AChE) W MÓZGU SZCZURAZespół Neuropatologii, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: prof. dr M. J. Mossakowski

Szeroko stosowane w rolnictwie pestycydy fosforoorganiczne są częstym powodem zatruc ludzi i zwierząt. Ich działanie prowadzi do szeregu zaburzeń metabolicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (Heidker, Pardini 1972, Pachecka i wsp. 1975, Sitkiewicz, Zalewska 1975), zwłaszcza do hamowania aktywności acetylocholinesterazy (Namba 1971, Kornak, Colin 1974, Silver 1974). W ostatnich trzydziestu latach wybiórczy hamujący wpływ pestycydów na aktywność AChE był przedmiotem wielokierunkowych badań biochemicznych, farmakologicznych, fizjologicznych i toksykologicznych. Uzyskane wyniki pozwoliły zaliczyć pestycydy, pochodne związków fosforoorganicznych i karbaminianowych do grupy środków chemicznych, wykazujących działanie antycholinesterazowe (Heath 1961, O'Brien 1967). Obok szczegółowo poznanych mechanizmów toksycznego wpływu pestycydów fosforoorganicznych na organizmy stałocieplne, w dalszym ciągu pozostaje niejasne czy bardziej toksycznie działają same związki, czy też ich metabolity. Brak również danych odnośnie przechodzenia tych związków (ewentualnie ich metabolitów) przez barierę krew—mózg, oraz stopnia wrażliwości poszczególnych struktur mózgowych na dwa podstawowe typy zatrucia: ostre i przewlekłe. Fakty te skłoniły nas do przesłедzenia wpływu fosforoorganicznego insektycydu-dichlorfosu na aktywność acetylocholinesterazy w wybranych strukturach mózgu szczura.

MATERIAŁ I METODA

Przy wyborze i ustaleniu modelu doświadczalnego posłużono się danymi z prac wykonywanych w Zakładzie Metabolizmu Leków AM w Warszawie. Badania przeprowadzono na 6-tygodniowych szczurach

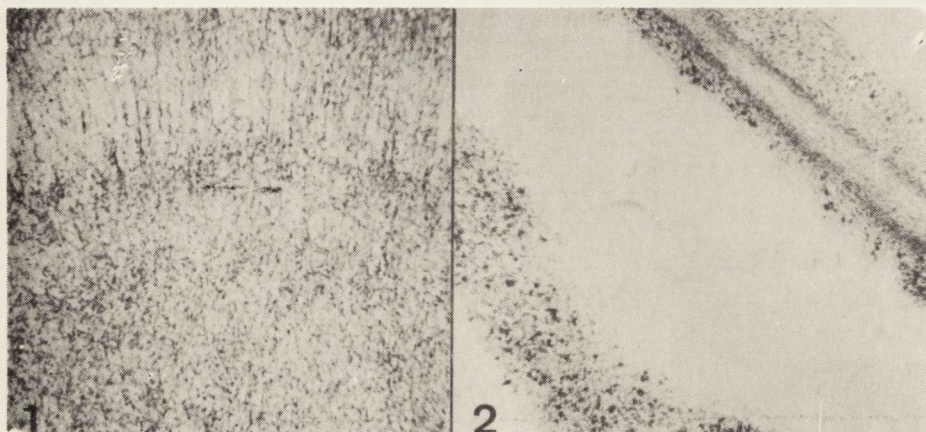
szczepu Wistar, samcach o ciężarze ciała od 180—200 g. Badania obejmowały dwie grupy doświadczalne odpowiadające dwóm rodzajom zatrucia: ostrego i wielokrotnego.

Pierwszej grupie zwierząt podawano dichlorfos — DDVP (0,0-dwumetylo-0-dwuchlorowinylofosforan) w jednorazowej dawce wynoszącej 50% LD₅₀. Materiał do badań pobierano po upływie 2, 4, 6, 24 i 48 godzin od podania insektycydu. Każdą grupę czasową reprezentowały 4 szczury. Zwierzęta drugiej grupy doświadczalnej otrzymywały dawki DDVP wynoszące 10% LD₅₀ przez okres kolejnych 14 dni, a materiał pobierano po 4 godz. od podania ostatniej dawki. Przez cały okres podawania insektycydu zwierzęta otrzymywały standaryzowaną paszę granulowaną oraz wodę *ad libitum*. Po upływie tygodnia od rozpoczęcia zatrucia szczury powtórnie ważono i w zależności od przyrostu ciężaru ciała zwiększano odpowiednio dawkę insektycydu. Dichlorfos podawano sondą dożołądkową w roztworze oleju jadalnego w ilości 0,5 ml. Dawkę LD₅₀ dla DDVP w stosunku do szczurów samców przyjęto jako równą 80 mg/kg ciężaru ciała (Rusiecki 1973). Kontrolę w stosunku do obu grup doświadczalnych stanowiło 6 szczurów, którym w zależności od rodzaju zatrucia podawano sondą dożołądkową odpowiednią ilość oleju jadalnego. Wszystkie zwierzęta uśmiercano przez dekapitację bez stosowania narkozy. Wyjęte bezpośrednio po dekapitacji mózgi krojono w płaszczyźnie czołowej na bloki obejmujące półkule mózgu, mózdzek i rdzeń przedłużony i zamrażano je w suchym lodzie. Tkankę krojono w kriostacie w temp. —15°C na skrawki grubości 14 μ, w których oznaczano histochemicznie aktywność acetylocholinesterazy wg metody El-Badawi i Schenka (1967). Mieszanina inkubacyjna zawierała substrat w postaci jodku acetylotiocholiny (f-my Chemapol, Czechosłowacja) oraz iso-OMPA (cztero-monoizopropylowo-cztero-amid kwasu pirofosforowego, f-my Koch-Light LTD) jako swoisty inhibitor niespecyficznej cholinesterazy. W celu dokładniejszego określenia topografii odczynu histoenzymatycznego wykonano dodatkowo barwienie skrawków kriostatowych fioletem krezyłu.

WYNIKI

U zwierząt kontrolnych poszczególne struktury mózgu wykazywały różnicowanie aktywności acetylocholinesterazy a także jej odmienną lokalizację. Intensywny odczyn histoenzymatyczny stwierdzono w neuropilu jądra ogoniastego, skorupy, guzka węchowego, jądra pęczka smukłego Golla i klinowatego Burdacha. Podobnie intensywnie wybarwiały się neurony większości jąder rdzenia przedłużonego, komórki warstwy ziarnistej mózdzku (ryc. 1), oraz niektóre neurony jądra Deitersa,

jąder pola przegrodowego i pasma przekątnego Broca. Słabą lub śladową aktywność AChE obserwowano w spidle wielkim, spidle przednim,



Ryc. 1. Umiarkowana aktywność AChE w strefie podoponowej warstwy drobinowej i w komórkach piramidowych kory mózgu. W pozostałych warstwach aktywność słaba lub śladowa. Szczur kontrolny. Pow. 60 x.

Fig. 1. Control rat. Cerebral cortex — moderate AChE activity in subpial zone of molecular layer and in pyramidal cells. In other cortical layers slight or trace enzyme activity. x 60.

Ryc. 2. Intensywny odczyn histoenzymatyczny w mózdzku w komórkach warstwy ziarnistej. Szczur kontrolny. Pow. 60 x.

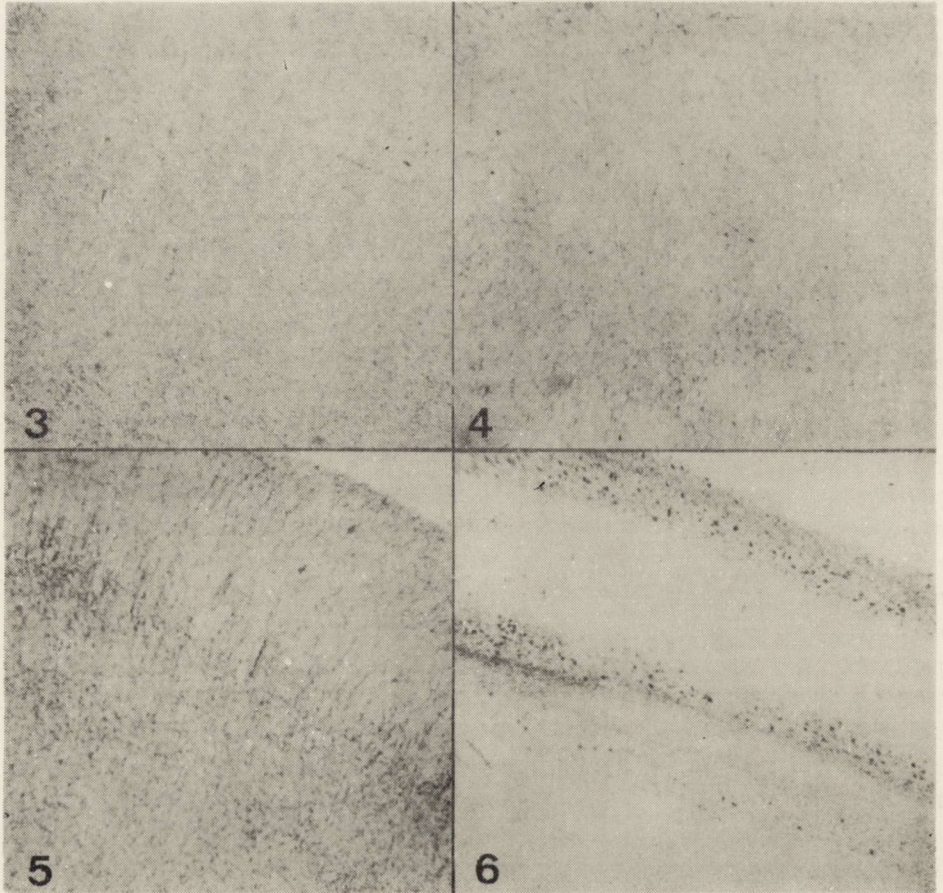
Fig. 2. Control rat. Marked histoenzymatic reaction in cerebellar granular layer. x 60.

istocie białej podkorowej, szlaku samotnym i węchowym bocznym oraz w pęczkach włókien torebki wewnętrznej i zewnętrznej. W korze mózgu umiarkowany odczyn histoenzymatyczny występował w podoponowej strefie warstwy drobinowej i w komórkach piramidowych (ryc. 2). Pozostałe warstwy kory wykazywały aktywność słabą lub śladową.

U zwierząt doświadczalnych, którym podawano DDVP jednorazowo w dawce wynoszącej 50% LD₅₀ hamujący wpływ pestycydu na aktywność acetylocholinesterazy zaznaczał się już w 2 godzinie i był najwyraźniejszy w 4 i 6 godzinie po zatruciu. Spośród wszystkich badanych struktur spadek aktywności acetylocholinesterazy obserwowano głównie w korze mózgu (ryc. 3), a zwłaszcza w tych jej elementach, w których u zwierząt kontrolnych aktywność enzymu była silniejsza. Nieco mniej wyraźne obniżenie intensywności odczynu histoenzymatycznego występowało również u zwierząt, które otrzymywały przez 14 dni dichlorfos w dawce stanowiącej 10% LD₅₀ (ryc. 4). Homogenne wybarwienie się poszczególnych elementów kory, występujące w obu rodzajach zatrucia dawało obraz całkowitego zatarcia jej warstwowej budowy. W 24 godzinie przeżycia po zatruciu ostrym aktywność AChE

w korze mózgowej wzrastała (ryc. 5) i w 48 godzinie była podobna do występującej u zwierząt kontrolnych.

Podobnie wyraźne osłabienie intensywności odczynu histoenzymatycznego, występujące równocześnie ze zmianami aktywności enzymu w



Ryc. 3. Spadek aktywności AChE w korze mózgu w 4 godz. po podaniu DDVP w dawce 50% LD₅₀. Pow. 60 x.

Fig. 3. Decrease of enzyme activity in cerebral cortex 4 h after intoxication of the rat with 50% LD₅₀ dose. x 60.

Ryc. 4. Spadek aktywności AChE w korze mózgu po 14-dniowym podawaniu DDVP w dawkach wynoszących 10% LD₅₀. Pow. 60 x.

Fig. 4. Decrease of AChE activity in cerebral cortex after intoxication of the rat with 10% LD₅₀ dose. x 60.

Ryc. 5. Zaznaczający się powrót do normy aktywności AChE w korze mózgu w 24 godz. po zatruciu ostrym. Pow. 60 x.

Fig. 5. Reappearing AChE activity in cerebral cortex 24 h after acute intoxication of the rat. x 60.

Ryc. 6. Spadek aktywności AChE w komórkach warstwy ziarnistej kory mózdzku po 14 dniach zatrucia DDVP dawkami wynoszącymi 10% LD₅₀. Pow. 60 x.

Fig. 6. Decrease of AChE activity in cerebellar granular layer after 14 days intoxication of the rats with 10% of LD₅₀ dose. x 60.

korze mózgu, obserwowano w komórkach warstwy ziarnistej mózdzku (ryc. 6) i w tworze siatkowatym rdzenia przedłużonego. Pozostałe struktury mózgowe, bez względu na rodzaj zatrucia, nie wykazywały istotnych różnic w intensywności odczynu i jego tkankowej lokalizacji w stosunku do zwierząt kontrolnych.

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań wskazują, że dichlorfos podobnie jak inne pestycydy fosforoorganiczne, wywiera toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy szczurów, wyrażający się między innymi osłabieniem aktywności acetylocholinesterazy, szczególnie zaznaczonym w niektórych formacjach mózgowia, takich jak kora mózgu i mózdzku, a mniej wyraźnym w jądrach tworu siatkowatego pnia mózgowego. Identyczne w swojej intensywności i umiejscowieniu zmiany obserwuje się zarówno w jednorazowym ostrym zatruciu jak i w przypadku wielokrotnego zatruwania niższymi dawkami dichlorfosu. Zjawisko to wiąże się w sposób oczywisty z antyacetylocholinesterazowym działaniem pestycydów fosforoorganicznych (Heath 1961, O'Brien 1967), jakkolwiek pozostaje sprawą otwartą czy obniżenie aktywności acetylocholinesterazy w mózgu jest skutkiem działania samego dichlorfosu, czy też produktów jego wewnątrzustrojowego metabolizmu, którego dokładny schemat przedstawiono w pracy Hodgsona i Casida (1962). Wyższa toksyczność powstających w ustroju metabolitów niż związku wyjściowego jest znanym zjawiskiem. Klasycznym jego przykładem są malation i paration, wykazujące stosunkowo niską toksyczność, podczas gdy ich metabolity — malaokson i paraokson wywierają silny wpływ antychoolinesterazowy (Murphy 1967). Stosowany w doświadczeniu dichlorfos należy do grupy insektycydów stosunkowo szybko rozkładanych i wydalanych z ustroju. Jednakże badania Kugaczewskiej i wsp. (1972) wykazały współistnienie toksycznego działania związku macierzystego z cytotoksycznym wpływem jego metabolitów. Brak jest natomiast danych co do przechodzenia samego dichlorfosu i produktów jego degradacji poprzez barierę krew—mózg, warunkującego jego uszkadzające działanie na tkankę nerwową. O ich penetracji przez błony biologiczne decydować mogą zarówno wielkość cząsteczki jak i stopień jej spolaryzowania. Stwierdzenie obniżenia aktywności acetylocholinesterazy w mózgu szczurów w następstwie podawania dichlorfosu wskazuje na przejście jego lub jego metabolitów poprzez barierę krew—mózg do tkanek ośrodkowego układu nerwowego. Lipofilność dichlorfosu może stanowić istotny czynnik sprzyjający jego przechodzeniu przez naczyniowo-tkankowe układy barierowe.

Na szczególne podkreślenie zasługuje wybiórcze obniżenie aktywności acetylocholinesterazy, ograniczone do kory mózgu i mózdzku, a w mniejszym stopniu również do jąder tworzącego siatkowatego pnia mózgowego. Wybiórczość ta nie wykazuje związku z wyjściową intensywnością odczynu histochemicznego ujawniającego aktywność enzymu w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy dotyczyło zarówno kory mózgu, wykazującej u zwierząt kontrolnych umiarkowaną aktywność enzymu, jak i kory mózdzku, charakteryzującej się w normie jego wysoką aktywnością. Pozostałe struktury mózgowia, cechujące się u zwierząt kontrolnych zarówno wysoką jak i niską aktywnością acetylocholinesterazy pozostawały niezmienione przy ostrym i wielokrotnym zatruciu insektycydem. Podobnie nie udało się wykazać związku między bogactwem unaczynienia badanych struktur cholinergicznymi a stopniem zahamowania w nich aktywności acetylocholinesterazy.

Wydaje się przeto, że wybiórcze zahamowanie aktywności enzymatycznej można tłumaczyć istnieniem specyficznych różnic we właściwościach mechanizmów barierowych, które w pewnych obszarach ośrodkowego układu nerwowego są bardziej, a w innych mniej przepuszczalne w stosunku do dichlorfosu lub produktów jego wewnątrzustrojowej degradacji. Za istnieniem tego rodzaju różnic przemawiają spostrzeżenia Bajgara (1972), który wykazał, że szybkość penetracji polarnej cząsteczki inhibitora nie jest jednakowa we wszystkich obszarach mózgu. Ponadto różna zawartość lipidów, związana między innymi z bogactwem zmielinizowanych włókien nerwowych, w poszczególnych strukturach cholinergicznymi, przy wysokiej lipofilności dichlorfosu może mieć również istotny wpływ na stwierdzone przez nas zróżnicowane hamowanie aktywności acetylocholinesterazy w mózgu szczura. Za tą ewentualnością przemawiają wyniki badań prowadzonych przez Kiełducką (1976).

Na marginesie powyższych spostrzeżeń na podkreślenie zasługuje wysokie zróżnicowanie intensywności i rozmieszczenia aktywności acetylocholinesterazy w ośrodkowym układzie nerwowym u szczurów kontrolnych, nie poddawanych żadnym zabiegom doświadczalnym. Podobne zjawisko występuje również u innych zwierząt doświadczalnych. Znane są również gatunkowe odmienności rozmieszczenia struktur cholinergicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym u różnych zwierząt doświadczalnych, dotyczące przede wszystkim mózdzku, a znacznie słabiej wyrażone w korze mózgowej (Silver 1974). Fakty te mają istotne znaczenie przy ocenie obrazów histochemicznych dotyczących zmian w aktywności acetylocholinesterazy w mózgu pod wpływem różnorod-

nych czynników uszkadzających, w tym również wywołanych fosforoorganicznymi pestycydami.

Autorzy dziękują doc. dr hab. med. W. Biczowi i pracownikom kierowanego przez niego Zakładu Metabolizmu Leków AM w Warszawie za konsultacje z zakresu toksykologii i biochemii.

Р. Гадамски, Г. Шуманьска

ВЛИЯНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФООРГАНИЧЕСКИМ ИНСЕКТИЦИДОМ ДИХЛОРОФОСОМ (ДДВФ) НА АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗЫ (АХЭ) В МОЗГУ КРЫСЫ

Резюме

Исследование проведено на 6-недельных крысах линии Вистор, которым внутрижелудочно давали фосфоорганический инсектицид — дихлорофос (ДДВФ). Опыты ставили на двух группах животных, первые получали однократную дозу инсектицида, равную 50% ЛД₅₀, а животные второй группы получали инсектицид в дозе 10% ЛД₅₀ в течение 14 очередных дней. Доза ЛД₅₀ ДДВФ для крыс принята равной 80 мг/кг веса тела.

Гистохимическую активность АХЭ определяли на замороженных срезах по методу Ел-Бадави и Шенка (1967) через 2, 4, 6, 24 и 48 часов переживания после острого отравления и на 14 день многократной дачи пестицида.

У контрольных животных наблюдали значительные различия в интенсивности и тканевой локализации гистоферментативной реакции в отдельных структурах мозга. Снижение активности АХЭ у животных с обоими видами отравления касалось коры мозга и мозжечка, а в меньшей степени — клеток и волокон ретикулярной формации продолговатого мозга. В остальных структурах мозга не наблюдалось существенных различий в активности ацетилхолинэстеразы как после однократной, так и после многократной дачи дихлорофоса.

R. Gadamski, G. Szumańska

EFFECT OF INTOXICATION WITH PHOSPHOROORGANIC INSECTICIDE DICHLORVOS (DDVP) ON THE ACETYLCHOLINESTERASE (ACHE) ACTIVITY OF THE RAT BRAIN

Summary

The experiment was performed on two groups of 6 weeks old Wistar rats which received DDVP through the stomach tube. The animals of the first group were given a single dose of insecticide (50% LD₅₀) whereas the second group — a 10% LD₅₀ dose during 14 consecutive days. LD₅₀ dose of DDVP for rats was equal 80 mg/kg of body weight.

The histoenzymatic activity of AChE was studied in cryostat sections according to El-Badawi and Shenk method (1967) after 2, 4, 6, 24, 48 h of survival (acute intoxication) and on the 14th day after repeated administration of pesticide.

Control animals exhibited marked differences in the intensity and localization of enzymatic reaction in various brain structures. The decrease of AChE activity in animals of both groups was stated in the cerebral and cerebellar cortex; to minor degree also in the cell bodies and processes of brain stem reticular formation. Other cerebral structures did not exhibit essential differences in AChE activity, neither after a single nor after repeated DDVP administration.

PIŚMIENNICTWO

1. Bajgar J.: Time course of acetylcholinesterase inhibition in the medulla oblongata of the rat by 0-ethyl S-/2-dimethylaminoethyl/methylphosphonothioate in vivo. *Brit. J. Pharmacol.* 1972, 45, 368—371.
2. El-Badawi A., Schenk E. A.: Histochemical methods for separate, consecutive and simultaneous demonstration of acetylcholinesterase and norepinephrine in cryostat sections. *J. Histochem. Cytochem.* 1967, 15, 580—588.
3. Heath D. F.: Organophosphorus poisons. Anticholinesterases and related compounds. Pergamon Press. Oxford 1961.
4. Heidkher J. C., Pardini R. S.: Inhibition of mitochondrial electron transport by guthion, some related insecticides and degradative products. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1972, 8, 141—146.
5. Hodgson E., Casida J.: Mammalian enzymes involved in the degradation of DDVP. *J. Agr. Food Chem.* 1962, 10, 208—214.
6. Kiełducka A.: Lipidy jako czynniki ochraniające enzymy łańcucha oddechowego. *Kwart. Akad. Med. Warszawa.* 1976, Nr 1, 88—90.
7. Korniak R. E., Collin W. J.: The susceptibility to selected insecticides and acetylcholinesterase activity in a laboratory colony of minge larvae hironomus tetans (diptera hironomidae). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1974, 12, 62—69.
8. Kugaczewska M., Piekarski L., Szutowski M., Trzaskowski J., Ziemiński R.: Cytotoksyczne działanie dipterexu i DDVP oraz produktów rozpadu. *Brom. Chem. Toks.* 1972, 5, 473—481.
9. Murphy S. D.: Malathion inhibition of esterases as a determinant of malathion toxicity. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 1967, 156, 352—365.
10. Namba T.: Cholinesterase inhibition by organophosphorus compounds and clinical effects. *Bull. Wld. Hlth Org.* 1971, 44, 289—296.
11. O'Brien R. D.: Insecticides: Action and metabolism. Academic Press. New York, 1967.
12. Pachecka J., Biczowa B., Sulińska A., Bicz W.: Wpływ fosforoorganicznych środków owadobójczych na oddychanie i glikolizę ośrodkowego układu nerwowego szczura i kury w badaniach in vitro. *Rocz. PZH.* 1975, 26, 347—356.
13. Rusiecki W.: Toksykologia środków ochrony roślin. PZWL, Warszawa, 1973.
14. Silver A.: The biology of cholinesterases. North-Holland Research Monographs, *Frontiers of Biology*, vol. 36, Amsterdam, Oxford, 1974.
15. Sitkiewicz D., Zalewska Z.: Effect of organophosphate insecticides on some oxidoreductases in brain mitochondria. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 463—469.

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

LUBOMIRA DYDYK, MICHAŁ RUTCZYŃSKI

ULTRASTRUCTURE OF THE BRAIN OF NEWBORN RABBIT AFTER TRANSPLACENTAL ACTION OF PHENOBARBITAL

Laboratory of Developmental Neuropathology, Medical Research Centre,
Polish Academy of Sciences, Warsaw

Head: Ass. Prof. M. Dąbbska

Department of Pathophysiology, Institute of Physiological Sciences,
Medical School, Warsaw

Head: Prof. Z. Kaleta

Phenobarbital in the human and animal organism is metabolized from lipid soluble into water soluble compounds and excreted by kidneys. The studies of many authors proved a stimulating effect of phenobarbital on synthesis and activity of the liver microsomal enzymes. Hart et al. (1962) reported that phenobarbital administrated to pregnant rabbits stimulated also microsomal enzymes of fetal liver. The impossibility to excrete ionized metabolites of this drug through the placenta creates great danger to the fetus including its central nervous system. The study of Maślińska et al. (1974) showed delayed maturation of rabbit brain offspring from the does treated with phenobarbital during the last decade of pregnancy.

In relation to the above mentioned study, a direct aim of our work was to investigate histological and ultrastructural changes in the brain of newborn rabbits after transplacental action of phenobarbital.

MATERIAL AND METHODS

The study was carried out on 32 one day old newborn rabbits born from 8 does. Seventeen newborn rabbits were born of 3 does which during the last 10 days of pregnancy received orally, once a day 0.1 or 0.05 LD₅₀ of phenobarbital (LD₅₀ of phenobarbital for rabbit is 185 mg/1 kg of body weight). The remaining 4 newborn rabbits, born of does which did not receive phenobarbital constituted a control group.

Material for examination was obtained from the cerebral motoric cortex and from the brain stem of one day old newborn rabbits, after

perfusion with glutaraldehyde. Slices for histological examination were embedded in paraffin and stained with hematoxylin-eosin and cresyl violet. Tissue for ultrastructural examination was fixed in 3 percent glutaraldehyde in cacodylate buffer, dehydrated in ethanol and acetone and embedded in Epon 812. The blocks were cut on LKB ultramicrotome and semi-thin sections were stained with toluidine blue and examined in light microscope. Ultra-thin sections were stained with uranyl acetate and lead citrate and examined in Tesla-BS-500 electron microscope.

RESULTS

Histological and ultrastructural examination of the cortex and the brain stem of newborn rabbits from mothers treated with 0.05 LD₅₀ of phenobarbital daily did not reveal any differences as compared with a control group.

The group of newborn rabbits from the does treated once a day with 0.1 LD₅₀ of the drug revealed in the cerebral cortex less distinct layer structure than the control ones (Figs. 1, 2). No changes were found in the brain stem.

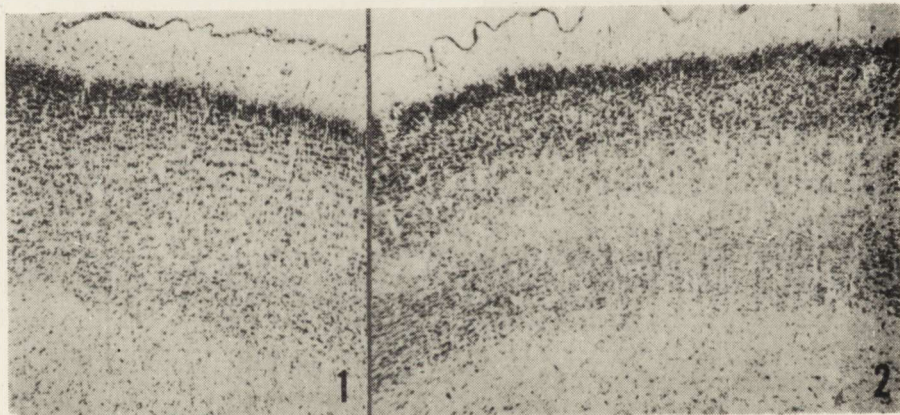


Fig. 1. Motor cortex of one-day old experimental newborn rabbit after transplacental action of 0.1 LD₅₀ of phenobarbital. Delayed development of the layer structure of the cortex. x 60.

Ryc. 1. Kora ruchowa jednodniowego noworodka królika po transłożyskowym działaniu 0,1 DL₅₀ luminalu. Opóźniony rozwój budowy warstwowej kory. Pow. 60 x.

Fig. 2. Motor cortex of one-day old newborn rabbit. Control. x 60.

Ryc. 2. Kora ruchowa mózgu jednodniowego noworodka królika. Kontrola. Pow. 60 x.

Ultrastructural examination of this group showed: In the cerebral cortex — the most prominent changes consisted of proliferation and dilation of the rough and smooth endoplasmic reticulum channels, obser-

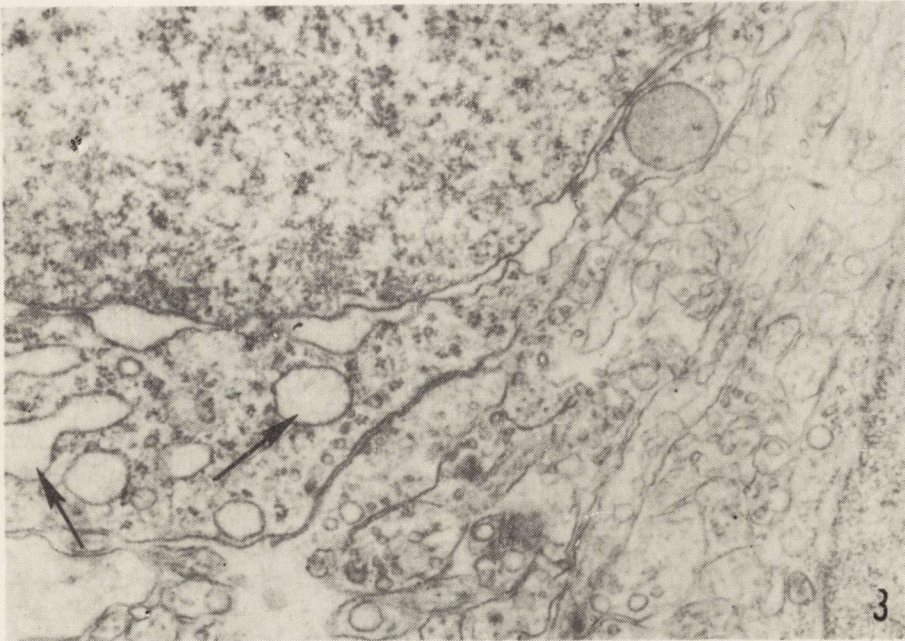


Fig. 3. Fragment of the cortical nerve cell (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). Proliferation and dilation of endoplasmic reticulum channels (arrows). x 24 000.

Ryc. 3. Fragment komórki nerwowej kory mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Proliferacja i poszerzenie kanałów siatki endoplazmatycznej (strzałki). Pow. 24 000 x.

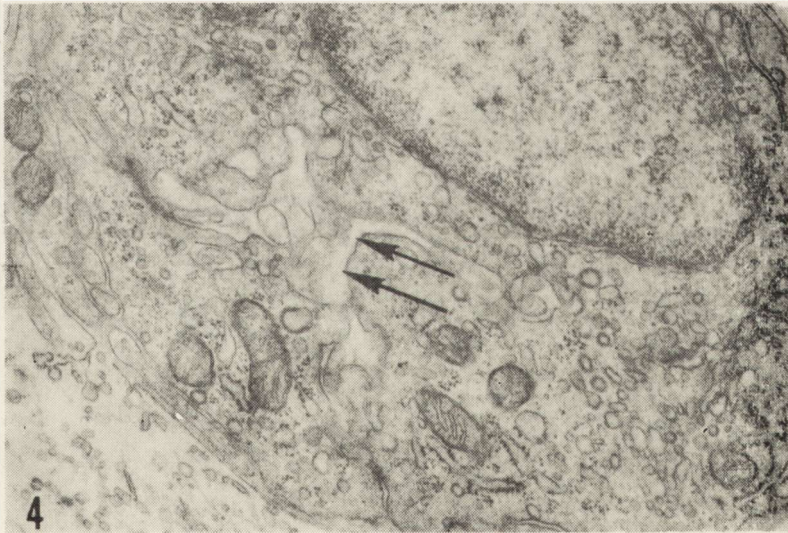


Fig. 4. Fragment of the cortical oligodendroglial cell (0.1 LD₅₀ phenobarbital). Proliferation and dilation of the channels of endoplasmic reticulum (arrows). x 24 000.

Ryc. 4. Fragment komórki oligodendrogleju kory mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Proliferacja i poszerzenie kanałów siatki endoplazmatycznej (strzałki). Pow. 24 000 x.



Fig. 5. Fragment of the cortical oligodendroglial cell (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). Proliferation and dilation of the endoplasmic reticulum channels (arrows) and a large lysosome-like body. x 36 000.

Ryc. 5. Fragment komórki oligodendrogleju kory mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Proliferacja i poszerzenie kanałów siatki endoplazmatycznej (strzałki) i duże ciało lizosomopodobne. Pow. 36 000 x.

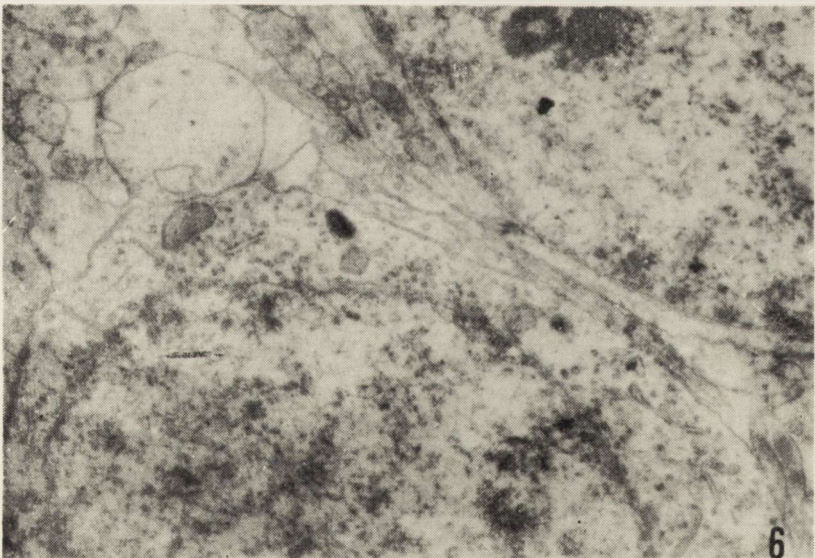


Fig. 6. Cortical nerve cells with features of delayed development (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). x 18 000.

Ryc. 6. Opóźnione w rozwoju komórki nerwowej kory mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Pow. 18 000 x.

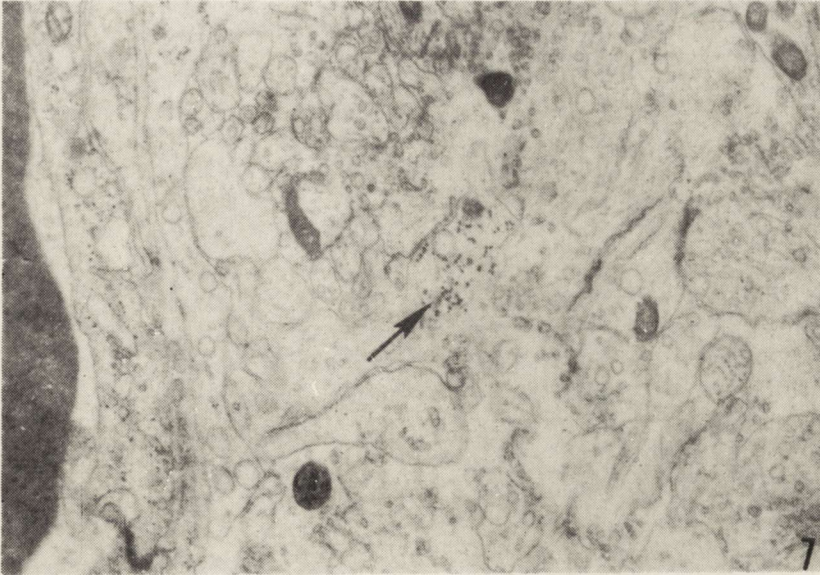


Fig. 7. Neuropil of the cerebral cortex (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). Glycogen granules in astrocytic process. x 18 000.

Ryc. 7. Neuropil kory mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Ziarna glikogenu w wypustce astrocytarnej. Pow. 18 000 x.

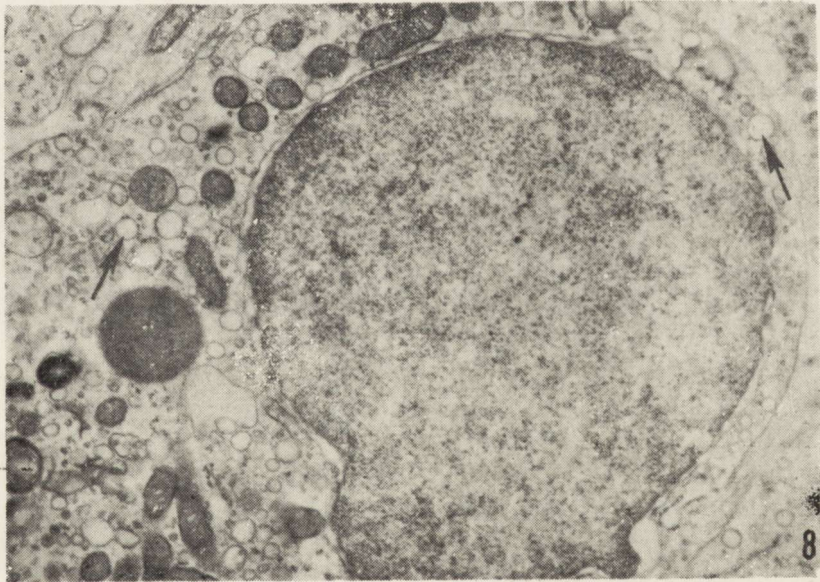


Fig. 8. Oligodendroglial cell in the brain stem (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). Proliferation and dilation of endoplasmic reticulum channels (arrows) and lysosome-like body. x 14 000.

Ryc. 8. Komórka oligodendrogleju w pniu mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Proliferacja i poszerzenie kanałów siatki endoplazmatycznej (strzałki) i ciało lizosomopodobne. Pow. 14 000 x.

ved in the neurons (Fig. 3), in undifferentiated glial cells and in oligodendroglia (Fig. 4). Other cellular organelles were unchanged. The cytoplasm of these cells often contained dense bodies, resembling lysosomes (Fig. 5). The changes were more intensive in the vicinity of the blood vessels. Additionally some neurons with features of delayed development were present. The cytoplasm of these neurons formed a narrow rim and contained scanty channels of endoplasmic reticulum (Fig. 6). Glycogen particles were found in the processes of perivascular astrocytes (Fig. 7).

In the brain stem — proliferation and dilation of endoplasmic reticulum channels appeared most distinctly in oligodendrocytes (Fig. 8). In other cells it was moderate. More intensive dilation of the channels of endoplasmic reticulum was observed in oligodendroglia situated perivascularly (Fig. 9).

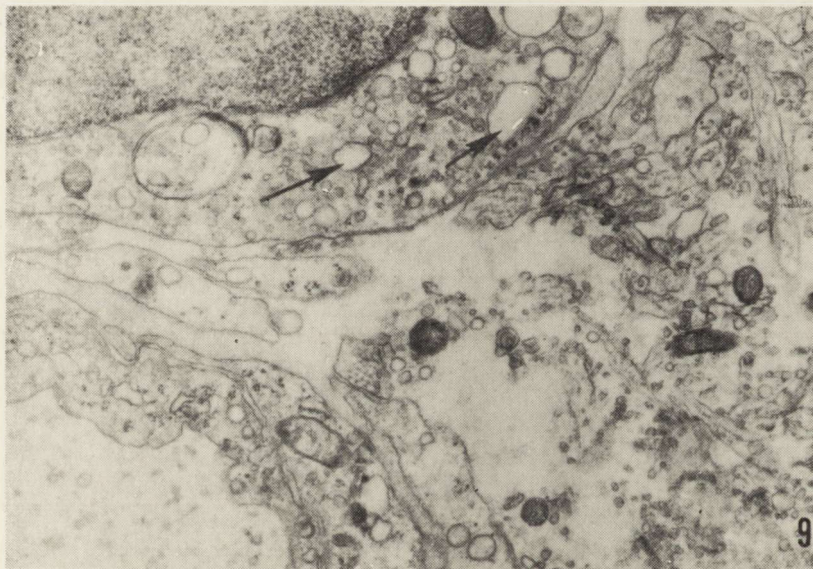


Fig. 9. Fragment of perivascular oligodendroglial cell in the brain stem (0.1 LD₅₀ of phenobarbital). Proliferation and prominent dilation of endoplasmic reticulum channels (arrows). x 18 000.

Ryc. 9. Fragment przynaczyniowej komórki oligodendrogleju w pniu mózgu (0,1 DL₅₀ luminalu). Proliferacja i znaczne poszerzenie siatki endoplazmatycznej (strzałki). Pow. 18 000 x.

DISCUSSION

The above reported results show two types of cerebral changes following transplacental action of phenobarbital. The most prominent change is a proliferation of endoplasmic reticulum of neurons and glial cells.

The second type of changes is manifested by delayed development of cerebral cortex.

Proliferation and dilation of endoplasmic reticulum channels observed in glial and nerve cells, should be considered as an effect of phenobarbital action. This interpretation is supported by the lack of endoplasmic reticulum proliferation in control material, and after smaller doses of phenobarbital as well as by increased cellular changes in the vicinity of the blood vessels.

Similar changes were observed in the liver cells after administration of phenobarbital (Orrenius et al., 1965; Staubli et al. 1969). Chedid and Nair (1974) observed that proliferation of microsomal membranes takes place after phenobarbital administration only if endoplasmic reticulum already exists. The attempt to stimulate earlier appearance of endoplasmic reticulum in fetal liver cells with phenobarbital did not succeed. This study showed close correlation between proliferation of the endoplasmic reticulum and activity of drug-metabolizing enzymes in liver cells under the influence of phenobarbital.

The studies of Martin et al. (1940), Gould and Shideman (1952) and Cooper and Brodie (1957) showed that metabolism of barbiturates takes place in the kidneys, heart muscle, intestinal wall, the spleen and the brain. On the basis of these data one can assume that endoplasmic reticulum of glial cells and even neurons participates in the process of phenobarbital metabolism very much alike as endoplasmic reticulum of liver cells.

Less intensive changes of endoplasmic reticulum of brain stem neurons as compared with the cerebral cortex may be related to a different period of their maturation. During the last 10 days of fetal life all cells of rabbit brain cortex are in the phase of intensive maturation. In this period, the nerve cells in the brain stem display already high degree of maturation. According to Ferngren (1969) phenobarbital penetration to various brain structures during their maturation is indirectly proportional to the degree of myelination and development of the blood-brain barrier. Proliferation of endoplasmic reticulum limited in the brain stem almost exclusively to oligodendrocytes may be due to a great activity of these cells, which at this period intensively participate in the process of myelination. Greater sensitivity of the nervous tissue to the drugs in the period of myelination was established by Suzuki and De Paul (1971).

The other type of the observed changes is manifested by histological and ultrastructural features of delayed maturation of the cerebral cortex. These observations confirm the results obtained by Maślińska et al. (1974), and correspond to the observations of Swaiman and Stright

(1973) who found out that in immature brain phenobarbital exerts an inhibitory effect on protein synthesis.

The presence of glycogen in astrocytic processes of the cerebral cortex could be explained by a decline of neuronal activity and diminished catecholamines secretion to intercellular spaces (Phelpe 1972). Diminished amount of catecholamines leads to a decline of adenyl cyclase activity and a decline of inhibitory effect of AMP on glycogen synthesis.

The presence of great number of lysosome-like dense bodies with well preserved mitochondria and lack of any cellular abnormalities is a phenomenon difficult for interpretation. Mulder (1971) stated a decline of liver lysosomal enzymes following phenobarbital administration, and Adcock and Gilbert (1972) showed a stabilizing effect of phenobarbital on acid phosphatase activity in cerebral lysosomes. Establishing a correlation between biochemical changes and ultrastructural appearance would need further investigations.

CONCLUSION

1. After transplacental action of phenobarbital brain cortex of one-day old newborn rabbits display histological and ultrastructural features of delayed maturation.
2. Administration of phenobarbital of pregnant rabbits in the third decade of pregnancy causes in the brain of the off-spring the proliferation of endoplasmic reticulum of glial and nerve cells, suggesting that these cells participate in metabolism of phenobarbital.

L. Dydyk, M. Rutczyński

OBRAZ ULTRASTRUKTURALNY MÓZGU NOWORODKA KRÓLIKA PO TRANSŁOŻYSKOWYM DZIAŁANIU LUMINALU

Streszczenie

Pracę wykonano na mózgach 32 jednodniowych noworodków króliczych, których matki w ostatniej dekadzie ciąży otrzymywały luminal w dawce 0.1 LD₅₀ lub 0.05 LD₅₀ dziennie. Przeprowadzone badania morfologiczne kory mózgu i pnia noworodków króliczych wykazały po zastosowaniu dawki 0,1 LD₅₀ opóźnienie dojrzewania kory mózgu. W mikroskopie świetlnym stwierdzono mniej wyraźne zróżnicowanie warstwowe kory; w mikroskopie elektronowym pojedyncze komórki nerwowe wykazywały więcej cech niedojrzałości. Ponadto stwierdzono rozplem i poszerzenie kanałów siatki endoplazmatycznej komórek glejowych i nerwowych kory mózgu i pnia, co sugeruje udział tych komórek w procesie metabolizowania luminalu.

Л. Дыдык, М. Рутчиньски

УЛЬТРАСТРУКТУРА МОЗГА НОВОРОЖДЕННОГО КРОЛИКА
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАЦЕНТАРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЮМИНАЛА

Резюме

Работа выполнена на мозгах 32 новорожденных кроликов, матери которых в последней декаде беременности получали люминал в дозе 0,1 ЛД₅₀ или 0,05 ЛД₅₀ в день. Проведенные морфологические исследования мозговой коры и ствола новорожденных кроликов выявили задержку созревания мозговой коры после применения дозы 0,1 ЛД₅₀. При помощи светового микроскопа обнаружена менее выраженная дифференциация слоев коры; под электронным микроскопом отдельные нервные клетки проявляли больше признаков недоразвития. Кроме того, установлено расширение каналов эндоплазматической сети глиозных и нервных клеток мозговой коры и ствола, что предполагает участие этих клеток в процессе метаболического превращения люминала.

PIŚMIENICTWO

1. Adcock J. J., Gilbert J. C.: Effects of phenobarbitone and leptazol on rat brain lysosomes. *Br. J. Pharmacol.*, 1972, 44, 337—338.
2. Chedid A., Nair V.: Ontogenesis of cytoplasmic organelles in rat hepatocytes and the effects of prenatal phenobarbital on endoplasmic reticulum development. *Developmental Biology* 1974, 39, 49—62.
3. Cooper J. R., Brodie B. B.: Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 120, 75—83.
4. Ferngren H.: Brain and blood levels of phenobarbital-2-C¹⁴ during postnatal development in the mouse. *Acta Pharmacol. Suecica* 1969, 6, 331—338.
5. Gould T. C., Shideman F. E.: The in vitro metabolism of thiopental by a fortified cell-free tissue preparation of the rat. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, 104, 427—438.
6. Hart L. G., Adamson R. H., Dixon R., Fouts J. R.: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 137, 103—106.
7. Martin S. J., Herzlich H. C., Clark B. R.: The effect of various tissues on the detoxication of Evipan in the dog. *Anesthesiology* 1940, 1, 153—158.
8. Maślińska D., Dąbska M., Brylko J.: The effects of phenobarbital on the development of the rabbit fetus brain. *Proceedings of VIIth Internat. Congress of Neuropathology — Budapest. September 1974*, Eds. S. Környey, S. Tariska, S. Gosztonyi, *Excerpta Medica, Amsterdam, Akademiai Kiado, Budapest* 1975.
9. Mulder G. J.: Effect of phenobarbital treatment on lysosomal enzyme activity in rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, 1328—1331.
10. Orrenius S., Ericsson J. L. E., Ernster L.: Phenobarbital-induced synthesis of the microsomal drug-metabolizing enzyme system and its relationship to the proliferation of endoplasmic membranes. *J. Cell Biol.*, 1965, 25, 627—639.
11. Orrenius S., Ericsson J. L. E.: Enzyme — membrane relationship in phenobarbital induction of synthesis of drug-metabolizing enzyme system and proliferation of endoplasmic membranes. *J. Cell Biol.*, 1966, 28, 181—198.

12. Phelps C. H.: Barbiturate-induced glycogen accumulation in brain. An electron microscopic study. *Brain Res.*, 1972, 39, 225—234.
13. Staübli W., Hess R., Weibel E. R.: Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. *J. Cell Biol.*, 1969, 42, 92—112.
14. Suzuki K., De Paul L.: Cellular degeneration in developing c.n.s. of rats produced by hypocholesterolemic drug AY 9944. *Lab. Invest.* 1971, 25, 546—555.
15. Swaiman K. F., Stright P. L.: The effects of anticonvulsants on in vitro protein synthesis in immature brain. *Brain Res.*, 1973, 58, 515—518.

Authors address: Laboratory of Developmental Neuropathology Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, 3 Pasteur Str., 02-093 Warsaw, Poland.

KAZIMIERZ GROTTTEL, MIROSLAW B. KOZIK

ZANIK KOLCÓW NA DENDRYTACH SZCZYTOWYCH U SZCZURÓW PODDANYCH DZIAŁANIU SUBLIMATU *)

Zakład Anatomii Prawidłowej AM w Poznaniu

Kierownik: doc. dr hab. W. Woźniak

Samodzielna Pracownia Patologii Układu Nerwowego i Narządów Zmysłów
AM w Poznaniu

Kierownik: doc. dr hab. M. B. Kozik

We wcześniejszych pracach dotyczących zmian histoenzymatycznych w ośrodkowym układzie nerwowym (oun) rozwijających się w następstwie ostrego zatrucia sublimatem (Kozik i wsp., 1977) oraz kalomelem (Kozik i wsp., 1977) zaobserwowano wyraźny spadek aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w neuropilu. Wysunięto wtedy przypuszczenie, że przyczyną obniżenia aktywności AChE w doświadczalnej encefalopatii sublimatowej oraz kalomelowej może być m. in. uszkodzenie strefy synaptycznej dendrytów. Jednym z elementów tej strefy są kolce dendrytyczne, które w elektronogramach odpowiadają zakończeniom postsynaptycznym (Peters, Keiserman-Abramof, 1970). W technice mikroskopowo-elektronowej nie można jednak prześledzić liczby kolców na poszczególnych dendrytach lub ich odcinkach. Możliwość taką stwarza impregnacja dendrytów solami srebra i dlatego wybór metody impregnacyjnej dla oceny zawartości kolców dendrytycznych na odpowiednich odcinkach dendrytu szczytowego wydaje się bardziej właściwy niż zastosowanie badań ultrastrukturalnych.

MATERIAŁ I METODY

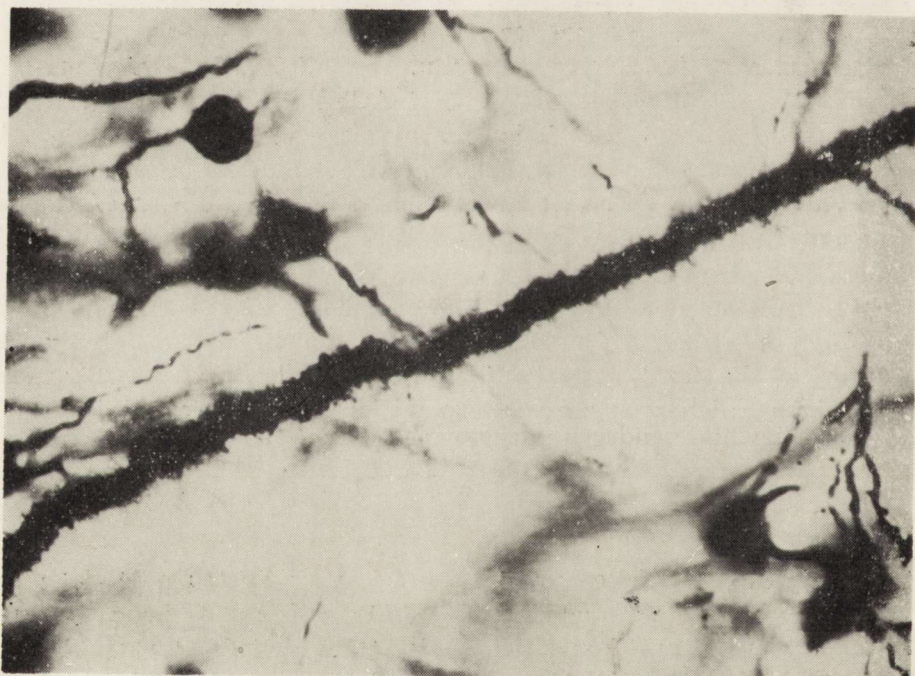
Badania przeprowadzono na 8 szczurach rasy Wistar dojrzałych samcach i samicach, o ciężarze ciała 150—170 g, które podzielono na grupę doświadczalną i grupę kontrolną. Zwierzęta doświadczalne poddawano ostrej intoksykacji sublimatem wprowadzonym kaniulą dożołądkowo przez 4 dni w dawce po 6 mg każdorazowo. Szczury uśmiercano przez

*) Praca wykonana w ramach problemu węzłowego 10.4.2.02.

dekapitację, a następnie pobierano mózgowie, które utrwalano w 10% formalinie przez 24 godziny. Po utrwaleniu materiału wycinano bloczki tkankowe z płata ciemieniowego i poddawano je procesowi impregnacji solami srebra według szybkiej metody Golgiego zmodyfikowanej przez Matsushitę (1969). Następnie bloczki tkankowe krojono na skrawki grubości 100 μ i montowano je w balsamie kanadyjskim na szkiełkach podstawowych. Świeżo sporządzone preparaty oceniano w mikroskopie świetlnym, posługując się mikrometrem okularowym dla ustalenia długości poszczególnych segmentów dendrytu szczytowego. Obliczano kolce na dendrytach komórek piramidowych V warstwy kory ciemieniowej.

WYNIKI

W grupie zwierząt kontrolnych kolce dendrytyczne (ryc. 1) występują we wszystkich dendrytach szczytowych neuronów V warstwy. Liczba tych kolców nie jest jednak taka sama w poszczególnych odcinkach dendrytu szczytowego. W pierwszym odcinku o długości 25 μ , zaczynającym



Ryc. 1. Kolce na dendrycie szczytowym komórki piramidowej w V warstwie kory ciemieniowej. Grupa kontrolna. Impregnacja srebrowa. Pow. 1300 x.

Fig. 1. Spines of the topical dendrite of the pyramidal neuron in the V layer of parietal cortex. Control group. Silver impregnation. x 1300.

się 25 μ od odejścia dendrytu od perikarionu, liczba kolców wynosi przeciętnie 22 (średnia ze 100 badanych komórek). W drugim odcinku dendrytu o długości 50 μ , mierzonym w połowie przebiegu dendrytu szczy-



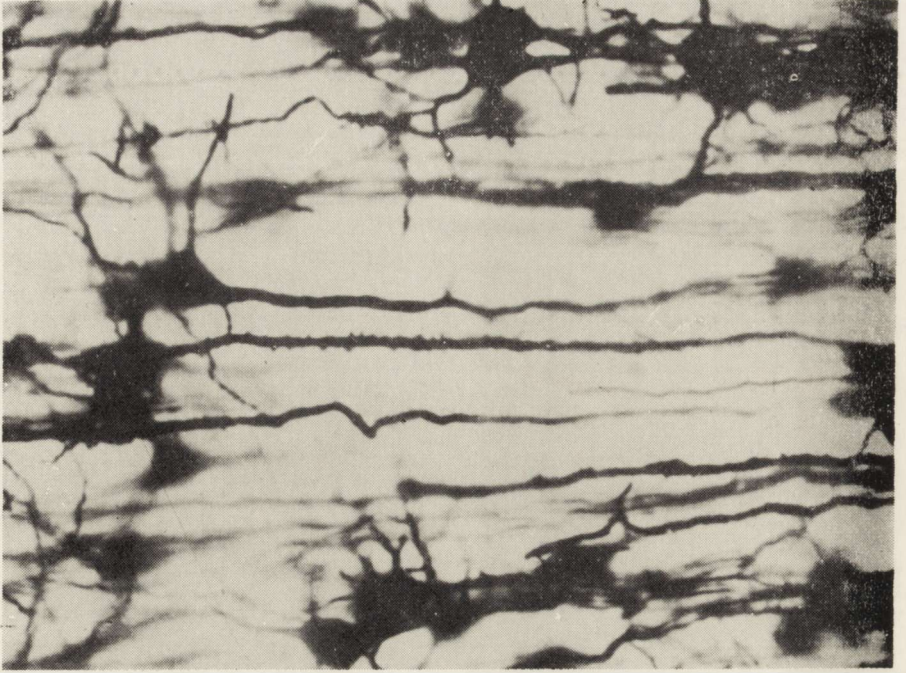
Ryc. 2. Zanik kolców dendrytycznych na szczytowych dendrytach neuronów kory ciemieniowej w przebiegu ostrej encefalopatii sublimatowej. Impregnacja srebrwa. Pow. 1000 x.

Fig. 2. Atrophy of dendritic spines of topical dendrites of the parietal cortical neurons in the course of acute mercuric chloride encephalopathy. Silver impregnation. x 1000.

towego przez IV warstwę kory, liczba kolców wynosi przeciętnie 70. Na trzecim odcinku długości 50 μ , znajdującym się w II warstwie kory poniżej rozgałęzienia dendrytu szczytowego, liczba kolców wynosi średnio 35.

Ostre zatrucie sublimatem prowadzi do wyraźnego zmniejszenia liczby kolców na poszczególnych dendrytach szczytowych, a często nawet do ich całkowitego zaniku (ryc. 2). W niektórych miejscach, obok neuronów pozbawionych kolców dendrytycznych, można zaobserwować dendryty komórek piramidowych posiadające wyraźne kolce (ryc. 3), jednak ich liczba jest znacznie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną.

Ilościowa ocena kolców w 100 dendrytach szczytowych pozwala wykazać, że przeciętna liczba kolców na jeden dendryt szczytowy w pierw-



Ryc. 3. Tylko dendryt szczytowy centralnie położonej komórki piramidowej posiada jeszcze wyraźnie zachowane kolce. Grupa doświadczalna. Impregnacja srebrowa. Pow. 800 x.

Fig. 3. Only topical dendrite of the centrally situated pyramidal neuron exhibits distinct, still well preserved spines. Experimental group. Silver impregnation. x 800.

szym odcinku wynosi 13, w drugim odcinku 22, zaś w trzecim 7. W omawianych zatem warunkach doświadczalnych ma miejsce znaczny ubytek kolców dendrytycznych obejmujący 41% dla odcinka pierwszego, 68,5% dla odcinka drugiego i 80% w odcinku trzecim.

OMÓWIENIE

Z przeprowadzonych badań wynika, że ostre zatrucie sublimatem prowadzi u szczurów do znacznego zaniku kolców dendrytycznych w komórkach piramidowych V warstwy kory mózgu. Ubytek kolców na dendrytach szczytowych jest prawdopodobnie związany z obserwowanym w badaniach histoenzymatycznych obniżeniem aktywności AChE w przebiegu encefalopatii wywołanej sublimatem (Kozik i wsp., 1977). Zanik kolców dendrytycznych nie jest jednak procesem swoistym. Podobne zmiany, aczkolwiek mniej nasilone, obserwowano u szczurów w procesie fizjologicznego starzenia się (Feldman, Dowd, 1975). Frotsher i wsp. (1975) stwierdzili również znaczny spadek liczby kolców

dendrytycznych w polu CA1 rogu Ammona u szczurów przetrzymywanych w ciemności przez 15 dni po urodzeniu.

Mimo nieswoistości zaniku kolców dendrytycznych, na uwagę zasługuje znaczny spadek ich liczby w przebiegu zatrucia sublimatem, zwiększający się w miarę oddalania dendrytu szczytowego od perikarionu.

WNIOSKI

1. Ostre zatrucie sublimatem prowadzi do znacznego ubytku kolców na dendrytach szczytowych neuronów V warstwy kory ciemieniowej.

2. Odsetek zanikłych kolców dendrytycznych wzrasta w miarę oddalania się dendrytu szczytowego od perikarionu.

K. Гроттел, М. В. Козик

АТРОФИЯ ШИПОВ НА ВЕРШИННЫХ ДЕНДРИТАХ У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ДЕЙСТВИЮ СУБЛИМАТА

Резюме

Проведены исследования числа шипов дендритов в пирамидальных клетках V слоя теменной коры у крыс, подвергнутых острому отравлению сублиматом.

Установлено, что вызванная сублиматом энцефалопатия приводит к значительной атрофии шипов на вершинных дендритах исследованных клеток. Потеря эта составляет от 41% вблизи перикариона до 80% в дистальных участках вершинного дендрита.

K. Grottel, M. B. Kozik

ATROPHY OF SPINES OF APICAL DENDRITES IN RATS TREATED WITH MERCURIC CHLORIDE

Summary

The study concerns the number of dendritic spines of the pyramidal neurons of the V layer of parietal cortex in rats submitted to acute intoxication with mercuric chloride.

It was established that mercuric chloride encephalopathy results in marked atrophy of spines of apical dendrites. The loss of spines is 41% in main stem of apical dendrite (near perikarion) whereas 80% in distal zone of apical dendrite.

PIŚMIENNICTWO

1. Feldman M. L., Dowd C.: Loss of dendritic spines in aging cerebral cortex. *Anat. Embryol.*, 1975, 148, 279—301.
2. Frotscher M., Mannsfeld B., Wenzel J.: Umweltabhängige Differenzierung der Dendritenspines an Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA1) der Ratte. *J. Hirnforsch.*, 1975, 16, 443—450.

3. Kozik M. B., Sosiński E., Szczech J.: Aktywność fosfataz i esteraz w mózgu w następstwie ostrego zatrucia sublimatem. *Folia Histochem. et Cytochem.*, 1977, w druku.
4. Kozik M. B., Szczech J., Sosiński E.: Zmiany histoenzymatyczne w mózgu w przebiegu doświadczalnej intoksykacji kalomelem. *Neuropat. Pol.*, 1977, 15,
5. Matsushita M.: Some aspects of the interneuronal connections in cats spinal gray matter. *J. comp. Neurol.*, 1969, 136, 57—80.
6. Peters A., Kaiserman-Abramof I.: The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Amer. J. Anat.*, 1970, 127, 321—326.

Adres autorów: Zakład Anatomii Prawidłowej Akademii Medycznej, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.

JOLANTA KICZKA-WOJCZUK, MARIAN SOŚNIERZ, BOGDAN BIAŁAS,
CZESŁAWA WAŻNA-BOGUŃSKA

ZMIANY POPROMIENNE W MÓZGU SZCZURA. OBSERWACJE W MIKROSKOPIE ŚWIETLNYM I ELEKTRONOWYM SKANINGOWYM

Klinika Neurologii Instytutu Chorób Układu Nerwowego i Narządów Zmysłów
AM, Katowice

Kierownik: doc. dr hab. A. Musioł

Zakład Cytodiagnostyki Instytutu Patologii AM, Katowice

Kierownik: prof. dr hab. M. Luciak

Patogenne działanie promieniowania jonizującego na organizm ludzki jest od dawna znane. Komórki i tkanki żywego ustroju wykazują różny stopień wrażliwości na napromieniowanie zgodnie z zasadą Bergonie i Tribondeau (cyt. wg Zgliczyńskiego 1970). Powszechnie uważa się, że tkanka nerwowa jest najmniej promienioczuła (Trzetrzewiński 1965, Vasculescu 1970, Zgliczyński 1970, Wittkowski 1972), a występujące w niej zmiany wybiórczo charakterystyczne. Zmiany popromienne występują nie tylko w neuronach i gleju, ale także w komórkach wyściółki. Tym ostatnim przypisuje się obecnie szereg właściwości neurosekrecyjnych. Z tego powodu zmiany strukturalne komórek wyściółki mogą stanowić pomocniczy czynnik do poznania źródeł zaburzeń neuropatologicznych. Do badania komórek wyściółki obecnie używa się coraz częściej mikroskopu odbiciowego (skaningowego) (Bruni, Montemurro 1972, Scott, Kinge 1970, Scott i wsp. 1972).

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto 50 białych samic szczurzych szczepu Wistar, w wieku 6 tygodni. Przeciętna waga doświadczalnego zwierzęcia wynosiła 200 g. Szczury żywiono standardowo, wodę podawano bez ograniczeń. Zwierzęta podzielono na 5 grup, każda po 10 zwierząt; 4 grupy poddano działaniu promieniowania jonizującego, 10 zwierząt stanowiło grupę kontrolną.

Zwierzęta unieruchamiano owijając je paskami blachy ołowianej grubości 3 mm i szerokości 25 cm. Blachę ołowianą nakładano w ten spo-

sób, że spod opaski wystawała jedynie głowa i ogon zwierzęcia. Źródłem promieniowania był rentgenowski aparat terapeutyczny typu THX-250, produkcji WRL. Szczury otrzymywały jednorazowo na okolicę głowy w czasie 20 minut ekspozycji dawkę 1000 R przy napięciu 200 kV, natężeniu 15 mA HVL-1, 5 Cu z odległości 50 cm. Zwierzęta zabijano po 30 min., 6 i 24 godzinach oraz 7 dniach po napromienieniu. Pięć zwierząt z każdej grupy uśmiercano stosując przezsercową perfuzję 3% roztworem aldehydu glutarowego w buforze fosforanowym o pH 7,3. Po wypreparowaniu mózgu odsłaniano komorę III i obie komory boczne. Z okolicy wzgórz i rogów Amona pobierano wycinki, które dotrwalano w 3% roztworze aldehydu glutarowego w buforze fosforanowym o pH 7,3 przez 4 godziny w temperaturze $+4^{\circ}\text{C}$. Utrwalone wycinki odwadniano w serii acetonów, suszono na powietrzu oraz napyłano w próżni węglem i złotem. Tak przygotowane preparaty oglądano w elektronowym mikroskopie odbiciowym PSM-Si produkcji JEOL. Pozostałe 5 zwierząt z każdej grupy dekapitowano, a mózgi po wyjęciu z jamy czaszkowej utrwalano w 10% roztworze zobojętnionej formaliny. Utrwalone mózgi dzielono w płaszczyźnie czołowej w połowie długości na 2 części, które przeprowadzano do parafiny. Skrawki barwiono hematoksyliną-eozyną i fioletem krezyłu oceniając je w mikroskopie świetlnym.

WYNIKI

W grupie kontrolnej obraz mikroskopowo-skaningowy przedstawia wyściółkę komór mózgu jako dość monotonną i gładką powierzchnię. W małych powiększeniach spostrzega się bruzdy odpowiadające układem przebiegowi naczyń krwionośnych (ryc. 1). Spotyka się też pofałdowane obszary, które ukształtowaniem powierzchni przypominają zakrety kory mózgowej, oddzielone dobrze wykształconymi rowkami (ryc. 2). Stosując większe powiększenie można wyraźnie dostrzec obrysy komórek wyściółki wraz ze wzniesieniami jądrowymi (nuclear area), które mają nieregularne kształty (ryc. 3). Granice komórek są słabo widoczne. Powierzchnia komór mózgowych posiada naturalną „ciągłość” i „szczelność”. Spotyka się również pojedyncze, słabo urzęsione komórki (ryc. 4).

W I grupie doświadczalnej powierzchnia wyściółki komór ma cechy morfotyczne zbliżone do obserwowanych w grupie kontrolnej tj. ciągłość i szczelność. Szerokie fałdy widoczne na powierzchni sprawiają wrażenie jakby były od wewnątrz podminowane i wzdęte. Rowki pomiędzy nimi są wąskie i płytkie. Wzniesienia jądrowe są słabo widoczne, spłaszczone i jakby wciśnięte do podłoża (ryc. 5). Granice są dość dobrze widoczne. Na wyściółce leżą liczne krwinki czerwone (ryc. 6). W badaniach histopatologicznych znaleziono pojedyncze krwinkotoki dokomo-



Ryc. 1. Grupa kontrolna. Bruzdy naczyniowe na powierzchni wyściółki. Pow. 100 x.
Napięcie 10 kV.

Fig. 1. Control group. Vascular sulci on the surface of ventricular ependyma.
x 100. Voltage 10 kV.



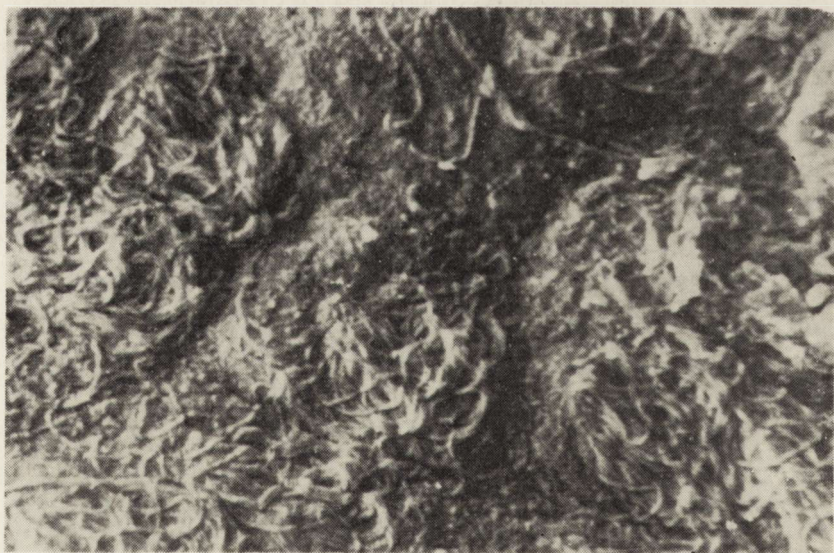
Ryc. 2. Grupa kontrolna. Fałdy na powierzchni wyściółki komór. Pow. 140 x.
Napięcie 10 kV.

Fig. 2. Control group. Folds on the surface of ventricular ependyma. x 140. Voltage 10 kV.



Ryc. 3. Grupa kontrolna. Wzniesienia jądrowe (nuclear area) na powierzchni wyściółki. Pow. 1000 x. Napięcie 10 kV.

Fig. 3. Control group. Nuclear areas on the surface of ventricular ependyma. x 1000. Voltage 10 kV.



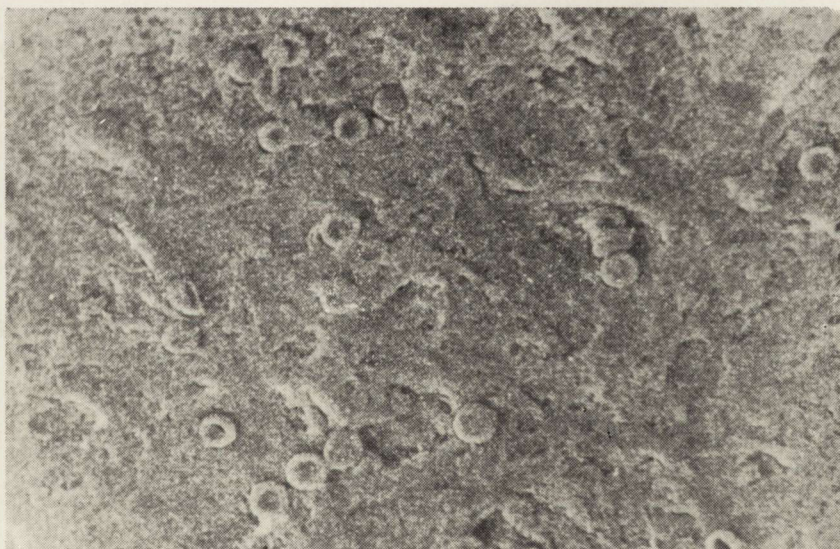
Ryc. 4. Grupa kontrolna. Komórki urzęsione wyściółki komór. Pow. 300 x. Napięcie 10 kV.

Fig. 4. Control group. Ciliated ependymal cells. x 300. Voltage 10 kV.



Ryc. 5. Grupa I. Spłaszczenie i wgncienie wziesień jądrowych. Pow. 1000 x.
Napięcie 10 kV.

Fig. 5. I experimental group. Flattening and depression of nuclear areas. x1000.
Voltage 10 kV.



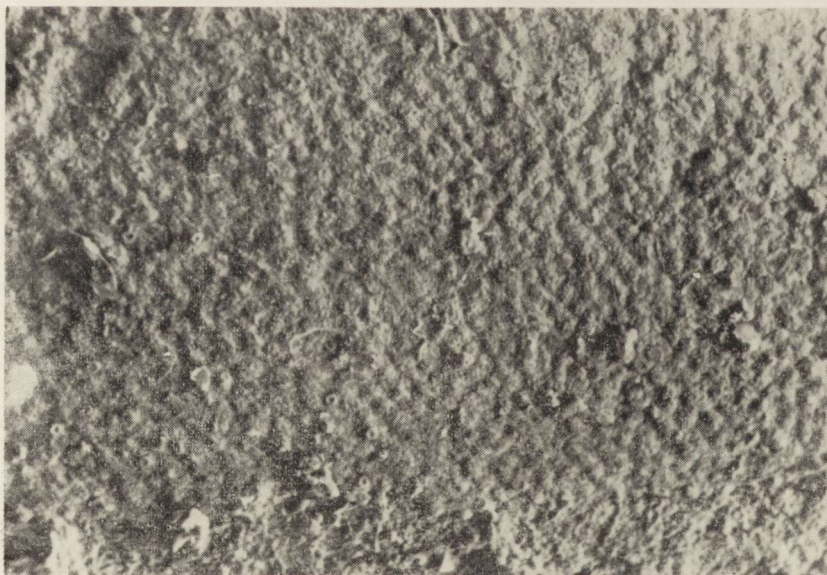
Ryc. 6. Grupa I. Krwinki czerwone na powierzchni wyściółki komór. Pow. 1000 X.
Napięcie 10 kV.

Fig. 6. I experimental group. Red blood cells on the surface of ventricular ependyma. X 1000. Voltage 10 kV.



Ryc. 7. Grupa II. Wzniesienia jądrowe na powierzchni wyściółki komórek tworzą układy brukowe. Pow. 1000 \times . Napięcie 10 kV.

Fig. 7. II experimental group. Nuclear areas forming pavement systems on the surface of ventricular ependyma. \times 1000. Voltage 10 kV.



Ryc. 8. Grupa IV. Płasko-grudkowe wzniesienia jądrowe na powierzchni wyściółki. Pow. 400 \times . Napięcie 10 kV.

Fig. 8. IV experimental group. Flat-nodular nuclear areas on the surface of ventricular ependyma. \times 400. Voltage 10 kV.

rowe oraz krwinkotoki umiejscowione w korze amonalnej, w ośrodkach podkorowych i w ścianie komór bocznych. We wszystkich przypadkach stwierdzono w korze ostry obrzęk neuronów i tigrolizę. W obrębie kory mózgowej, a pojedynczo także w korze amonalnej obserwowano schorzenie ischemiczne komórek nerwowych. Opustoszenia komórkowe występowały głównie w korze mózgowej oraz w jednym przypadku w korze amonalnej. Komórki wyściółki komór nie wykazywały na ogół zmian morfologicznych.

W II grupie doświadczalnej zmiany mikroskopowo-skaningowe są zbliżone do zmian opisanych poprzednio. Rowki pomiędzy fałdami stały się nieco głębsze. Obrisy wzniesień jądrowych są lepiej widoczne, wypuklają się kulisto tworząc układy brukowe (ryc. 7). Powierzchnia wyściółki komór pokryta jest krwinkami czerwonymi. Obserwacje histopatologiczne ujawniły takie same zmiany jak w poprzedniej grupie. Spostrzegano ponadto nieznaczny rozplem mikrogleju w korze mózgowej. W komórkach wyściółki komór nie obserwowano zmian.

W III grupie doświadczalnej głębokość i szerokość rowków obserwowana w mikroskopie skaningowym zbliżona jest do spostrzeganych w grupie kontrolnej. Powierzchnia brukowa wzniesień jądrowych jest spłaszczona. Spostrzega się już tylko pojedyncze krwinki czerwone. W mikroskopie świetlnym wynacznienia krwi stwierdzono tylko w jednym przypadku. Cechy obrzęku neuronów, tigroliza i schorzenie ischemiczne są słabo zaznaczone. Opustoszenia komórkowe i rozplem mikrogleju są widoczne prawie wyłącznie w korze mózgowej. Również w tej grupie nie obserwuje się uchwytanych zmian morfologicznych w komórkach wyściółki komór mózgu.

W IV grupie doświadczalnej obraz powierzchni komór w mikroskopie skaningowym jest podobny do obrazów występujących w grupie kontrolnej. Obrisy wzniesień jądrowych są dobrze widoczne (ryc. 8). W mikroskopie świetlnym nadal spostrzegano wynacznienia krwi, nie obserwowano natomiast ostrego obrzęku neuronów. W neuronach kory mózgowej oraz ośrodków podkorowych znajdowano tigrolizę, cechy schorzenia ischemicznego i przewlekłego oraz opustoszenia komórkowe i rozplem mikrogleju.

OMÓWIENIE

Scott i Kingge (1970) oraz Scott i wsp. (1972) pierwsi opisali w mikroskopie skaningowym skąpo urzęsione komórki w części grzbietowej III komory mózgu. Weindl i wsp. (1972) oraz Bruni i Montemurro (1972) wykazali regionalne różnice w budowie histostrukturalnej wyściółki komór. Autorzy ci przypuszczają, że wspomniane różnice zależą od stanu

czynnościowego komórek odmiennego w poszczególnych obszarach mózgu i okresach wieku. Badacze zajmujący się wpływem promieniowania jonizującego skupiają swoje zainteresowania głównie na zmianach zachodzących w neuronach i komórkach glijowych nie uwzględniając zmian popromiennych w komórkach wyściółki (Srebro 1970, Vasculescu 1970, Wittkowski 1972). W naszym materiale, w przeciwieństwie do obserwacji Bruni'ego i Montemurro (1972) urzęsione komórki spotykano rzadko. Nie występowały one zupełnie u zwierząt poddanych napromienieniu. Sądzić należy, że utrata rzęsek była jedną z przyczyn zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, sprzyjającą powstawaniu obrzęku i wodogłowia wewnętrznego.

Subtelne różnice w wyglądzie poszczególnych komórek wyściółki obserwowano jedynie w grupie kontrolnej, co potwierdza spostrzeżenia cytowanych uprzednio autorów, dotyczące różnic stanu czynnościowego tych komórek. Takich różnic nie obserwowano u zwierząt napromienionych. W obrazie mikroskopowo-skaningowym szczurów doświadczalnych pojawiały się szerokie fałdy sprawiające wrażenie jakby były od wewnątrz podminowane i wzdęte, wzniesienia jądrowe były natomiast spłaszczone i wciśnięte do podłoża. Powierzchnia wyściółki była usiana czerwonymi krwinkami. Obraz ten, odmienny od obserwowanego w grupie kontrolnej, świadczy, że w wyściółce mózgowej powstają po napromienianiu zmiany patomorfologiczne związane nie tylko z bezpośrednim uszkodzeniem wyściółki, lecz także tkanki nerwowej i naczyń krwionośnych. Wyściółka ulega przeobrażeniu histostrukturnemu, które występuje równoległe z obrzmieniem mózgu, rozwijającym się na skutek działania promieniowania jonizującego. Szczególnie wrażliwe na działanie promieni Rtg okazały się jądra komórkowe. Wskazuje na to obraz wzniesień jądrowych obserwowany we wszystkich grupach doświadczalnych.

Stwierdzone zmiany histopatologiczne nie różniły się zasadniczo od obserwacji poczynionych przez innych autorów — we wczesnym okresie popromiennym były słabo widoczne lub nie znajdowano ich wcale. Nasilały się one w miarę upływu czasu, co świadczy, że popromienna nekrobioza jest zapowiedzią śmierci neuronów. Zestawienie wyników obserwacji wskazuje, że zmiany popromienne dotyczą głównie kory mózgowej, w innych strukturach mózgu zdarzają się tylko w pojedynczych przypadkach.

WNIOSKI

1. Promieniowanie jonizujące powoduje zmiany patomorfologiczne nie tylko w neuronach, gleju i naczyniach, lecz także w komórkach wyściółki komór mózgu.

2. Zmiany patomorfologiczne w komórkach wyściółki nie są na ogół widoczne w mikroskopie świetlnym i można je dopiero ujawnić za pomocą badania w mikroskopie skaningowym.

3. Najbardziej wrażliwe na działanie promieni X są urzęsione komórki wyściółki oraz jądra komórkowe.

И. Кичка-Войчук, М. Сосьнеж, Б. Бялас, Ч. Важна-Богуньска

ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГУ КРЫСЫ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ. НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ СВЕТООВОГО И СКАНИРУЮЩЕГО МИКРОСКОПА

Резюме

Произведены исследования изменений, вызванных облучением, в центральной нервной системе, в частности, изменений в эпендиме мозговых камер. Установлена утрата ресничек эпендимоцитов, набухание и изменение очертаний ядерных бугорков. Наблюдавшиеся изменения выявлены только при помощи сканирующего электронного микроскопа. Исследования с помощью светового микроскопа показали присутствие изменений, характерных для пострадиационного повреждения центральной нервной системы. Авторы считают, что сканирующий электронный микроскоп является важным дополнением обычных нейропатологических исследований.

J. Kiczka-Wojczuk, M. Sośniarz, B. Białas, Cz. Ważna-Boguńska

POSTIRRADIATION, CHANGES IN RAT BRAIN.
OBSERVATIONS IN LIGHT- AND SCANNING MICROSCOPE

Summary

The authors evaluated irradiation changes in central nervous system of the rat. Fifty rats irradiated by a single dose of 1000 R were used for the study. A special attention was paid to changes in ventricular ependyma. The changes observed in scanning microscope consisted of loss of cilia, swelling of ependymal cells and changes in their nuclear profiles. The changes presented in light microscope were typical for postirradiation damage of the brain. The authors express the opinion that scanning microscope offers a valuable, complementary tool for routine neuropathological investigations.

PIŚMIENNICTWO

1. Bruni J., Montemurro D. G.: Scanning electron microscopic studies of the ependymal surface of the third ventricle of the rabbit, rat, mouse and human brain. *Anatomical Record.*, 1972, 174, 407.
2. Scott D. E., Kingge K.: Ultrastructural changes in median eminence of the rat following deafferentiation of the basal hypothalamus. *Ztschr. Zellforsch. Microscop. Anat.*, 1970, 105, 1—32.
3. Scott D. E., Willis K., Dudley A.: A comparative scanning electron microscopic analysis of the human cerebral ventricular system. *Ztschr. Zellforsch. Microscop. Anat.*, 1972, 132, 203—215.
4. Srebro Z.: Ependyma bogata w cysteinę. Związki w komórkach gleju okołoko-

morowego u zdrowych i naświetlanych promieniami X myszy i szczurów. *Folia Biol.*, 1970, 18, 327—334.

5. Trzetrzeviński W.: Podręcznik radiologii. PZWL, Warszawa, 1965.
6. Weindl A., Robert J., Joynt J.: Ultrastructure of the ventricular walls. *Arch. Neurol.*, 1972, 26, 5.
7. Wittkowski W.: Observations on the ultrastructure of vascular processes of ependymal and glial cells in the infundibulum of the rat. *Ztschr. Zellforsch. Microscop. Anat.*, 1972, 130, 58—69.
8. Vasulescu T.: Effect of small doses of rentgen rays on the central nervous system. *Radiobiologia, Radiotherapia*, 1970, 11, 737.
9. Zgliczyński L.: *Radiologia*. PZWL, Warszawa, 1970.

Adres autorów: Zakład Cytodiagnostyki Instytutu Patologii AM, ul. Damrota 22, 40-021 Katowice.

EWA OSETOWSKA, FELIKS LUSZAWSKI, ALICJA KOZYRSKA

POWIKŁANIA MÓZGOWE W PRZEBIEGU NAGMINNEGO KATARU ZAKAŻNEGO KRÓLIKA LABORATORYJNEGO *)

Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej
Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Mińsk Mazowiecki
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Katar zakaźny królika jest jedną z najczęstszych chorób występujących w hodowlach amatorskich, przemysłowych i w zwierzętarniach zakładów naukowych. Stosunkowo mała znajomość spontanicznej patologii zwierząt doświadczalnych sprawia, że katar, nie rozpoznany w porę, szerzy się na pozostałą populację zwierząt przeznaczonych do doświadczenia. „Snuffles” (kichanie, uniedrożnienia nosa) odpowiada w języku polskim rozpoznaniom „nagminny katar zakaźny” lub „nosówka królicza” (Herman, 1973). Etiologia kataru zakaźnego nie jest w pełni wyjaśniona. Początkowo przypisywano go *Pasteurella lepiroseptica* oraz *Brucella bronchiseptica*. Obie te bakterie mogą także wchodzić w skład flory bakteryjnej, której nosicielem jest zdrowy królik. Dlatego coraz częściej postuluje się wpływ na przebieg zakażenia dotychczas nieokreślonych (nie zidentyfikowanych) wirusów (Seifried, 1937; Porter, Lane-Petter, 1962; UFAW Book, 1966; Nieberle, Cohrs, 1971; Kötsche, Gottschalk, 1972; Knorr, 1976). Wymienieni autorzy zwracają uwagę na wybitną zaraźliwość kataru i konieczność natychmiastowego odseparowania kichającego zwierzęcia od reszty stada.

W przebiegu choroby można wyróżnić kilka okresów o różnym znaczeniu dla rozwoju epidemii i powikłań narządowych. Okres ostry i najbardziej zaraźliwy rozpoczyna się surowiczym wypływem z nosa i częstym kichaniem. Wydzielina z nosa w II okresie zmienia się w wydzielinę ropną. Kichanie jest w tym czasie rzadsze, natomiast często można zaobserwować króliki usiłujące łapkami usunąć wydzielinę zasklepiającą nozdrza. W I i II okresie rozpoznanie jest łatwe. Leczenie jest najskuteczniejsze w I-szym okresie. Kiedy kichanie prawie ustaje i zmniejsza się zaraźliwość choroby, zaczyna potencjalnie zagrażać okres III-ci: zmian

*) Problem węzłowy Nr 10.4.2.02.2.

narządowych. Okres ten jest najczęściej pomijany w podręcznikach hodowli zwierząt laboratoryjnych. W patologii zwierząt laboratoryjnych niektóre postaci powikłań obserwowanych w tej fazie, są traktowane jako choroby wyodrębnione (Cohrs i wsp., 1958). Zmiany narządowe dotyczą najczęściej płuc, stosunkowo dość wcześnie wątroby, stopniowo przesuwają się w kierunku śródmiąższowego, przerzutowego zapalenia nerek.

W naszych obserwacjach spotykaliśmy się z nawrotami ostrego kataru u samic w okresie ciąży i laktacji, u których występowały także dodatkowe powikłania w postaci ropni okołosutkowych, ropnego zapalenia macicy (poronienia) oraz uogólnionej posocznicy z licznymi ropniami podskórnymi. Te ostatnie objawy występowały tylko sporadycznie. Przy nawrocie kataru ostrego u matek karmiących dochodziło do zakażenia niemowląt. Padaly one często bez żadnych objawów prodromalnych. Na sekcji stwierdzano worki opłucnowe wypełnione wysiękiem ropnym, z pływającymi resztkami rozpadłych płuc.

MATERIAŁ I METODY

Praca niniejsza została wykonana na materiale stada *pt*, w którym katar zakaźny wystąpił z największym nasileniem w latach 1972—1974. Stado zostało zakażone przez „grupę kontrolną” królików „zdrowych” pochodzących spoza hodowli Ośrodka.

W roku 1974, po bezskutecznym leczeniu przeprowadzono masową redukcję stada *pt*, którego liczebność ustalono ostatecznie na około 50 sztuk (stado podstawowe).

Tabela 1. Materiał sekeyjny i powikłania w narządach wewnętrznych
Table 1. Autopsy material and involvement of internal organs

Rok Year	Liczba sekcji No of autopsies	Katar objawowy Snuffles		Powikłania narządowe Changes in internal organs		Zmiany w mózgu Cerebral involvement	
		Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%	Liczba przypadków	%
1972	213	116	73	29	25	22	75,8
1973	211	168	79,6	79	47	43	54,4
1974	258	227	87,9	105	46	54	51
1975	92	—	—	44	47,8	24	54,5
Razem Total	774	511	66	257	50,2	143	55,6

Odpowiedniki liczbowe materiału sekcyjnego z poszczególnych lat przedstawiono w tabeli 1 i 2. Obliczenia wykonano przy pomocy licznika elektronowego Mintron (Minsung Electronics, LTD).

Tabela 2. Zmiany narządowe i mózgowo (liczba przypadków)
Table 2. Internal and cerebral changes (number of cases)

Rok Year	Układ oddechowy i powikłania uszne Respiratory system, otitis	Nerki Kidneys	Wątroba Liver	Zmiany mózgowo Cerebral changes	
				Encephalopatiae	Encephalitides
1972	24	—	5	19	3
1973	47	20	12	40	3
1974	49	43	13	53	1
1975	17	24	3	20	4
Razem Total	137	87	33	132	11

Rozpoznanie szczegółowe: *Otitis media*, *Bronchopneumonia*, *pneumonia focalis partim confluens*, *pneumonia lobularis purulenta*, *abscessus pulmonum*, *Nephritis interstitialis metastatica*, *glomerulo-nephritis*, *Hepatitis interstitialis*, *abscessus hepatis multiplex*. (Konsultacja anatomiczno-patologiczna: dr med. M. Afek-Kamińska).

Błoczki pobrane z mózgow i narządów wewnętrznych przeprowadzono do parafiny w sposób typowy. Barwienia skrawków mózgu: hematoksylina-eozyna, fiolet krezyłu, według metod van Gieson, Heidehain, Holzer, Holmes. Barwienia skrawków narządów: hematoksylina-eozyna i van Gieson.

WYNIKI

Obserwacje kliniczne w przypadkach powikłań z oun

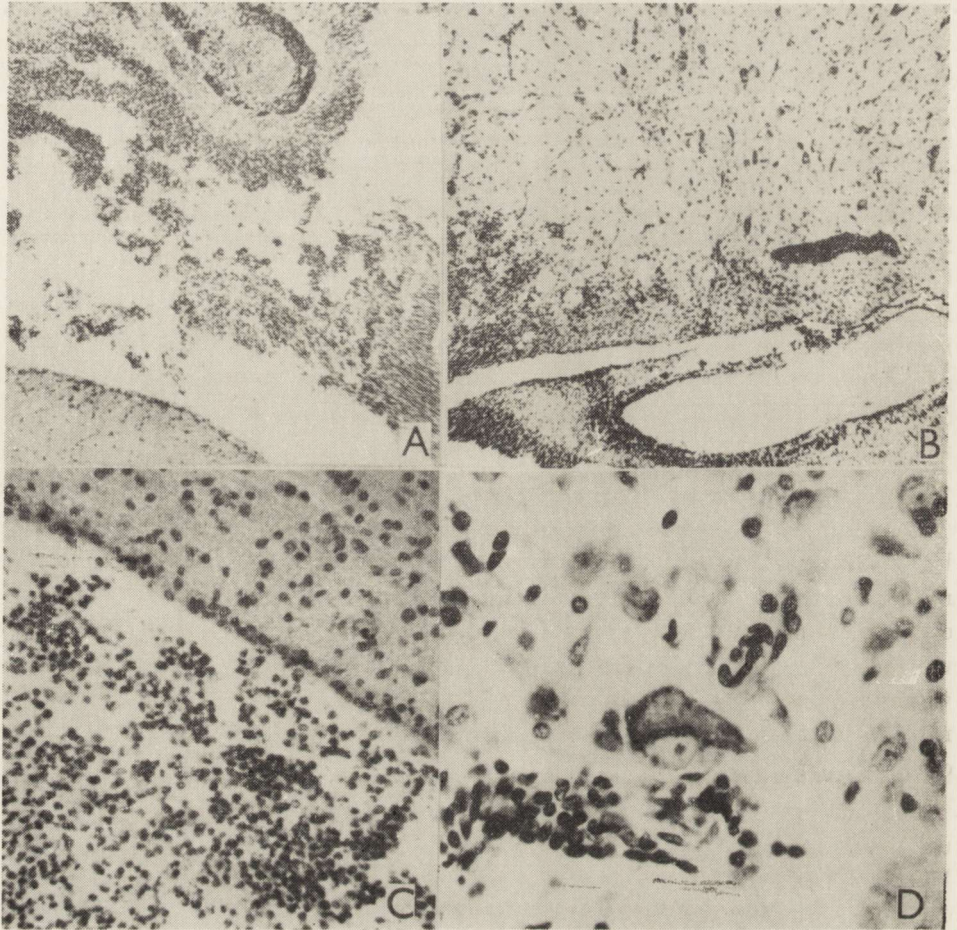
Zapalenie mózgu otogenne: Pierwszym objawem był boczny skręt głowy, następnie zaś porażenie połowicze nieznanne w zespole *pt*.

Uogólnione zapalenie mózgu: Zaburzenia ruchowe (występujące stosunkowo późno w porównaniu z objawami u królików *pt*) ataksja, grubofaliste, arytmiczne drżenia, ogólna apatia, wzmożenie odruchów, potem arefleksja.

Zapalenie mózgu i rdzenia, z przeważającym komponentem rdzeniowo-kończynkowym: Porażenie obu kończyn tylnych, początkowo ze wzmożeniem a następnie zniesieniem odruchów, rzadziej niedowład kończyn przednich, późne wiotkie.

Zmiany narządowe prowadzące do rozwoju encefalopatii nie dawały objawów klinicznych, poza zapaleniem płuc. W miarę postępu choroby występowało pogorszenie stanu ogólnego zwierząt.

Obraz morfologiczny mózgu



Ryc. 1 A. Gęsty naciek leukocytny (heterofilny) w splocie naczyniówkowym komory IV. Fiolet krezylu. Pow. 150×.

Fig. 1 A. Dense leukocytic (heterophilic) infiltration in the choroid plexus of the IV ventricle. Cresyl violet. × 150.

Ryc. 1 B. Naciek zapalny w oponach, przechodzący na pień mózgu. Fiolet krezylu. Pow. 150×.

Fig. 1 B. Meningeal infiltration penetrating into cerebral tissue of the brain stem. Cresyl violet. × 150.

Ryc. 1 C. Leukocyty (heterofile) w nacieku oponowym. Fiolet krezylu. Pow. 300×.

Fig. 1 C. Leukocytes (heterophiles) in meningeal infiltration. Cresyl violet. × 300.

Ryc. 1 D. Śródmózgowy naciek okołonaczyniowy z udziałem monocytów i leukocytów heterofilnych. W pobliżu uszkodzone neurony. Fiolet krezylu. Pow. 450×.

Fig. 1 D. Intracerebral perivascular infiltration with monocytes and heterophilic leukocytes. In the vicinity damaged neurons. Cresyl violet. × 450.

Pierwszy zestaw rycin (1 A—D) przedstawia klasyczne ropne zapalenie opon i mózgu. Ryc. 1 A odpowiada gęstemu naciekowi leukocyтарnemu splotu naczyńnkowego komory IV-tej. Ryc. 1 B obrazuje przechodzenie nacieku zapalnego z opon na pień mózgu. Ryc. 1 C uwidacznia neutro- czyli heterofilny skład rozlanego nacieku w oponach. Należy zaznaczyć, że nacieki leukocyтарne w pokataralnych powikłaniach mózgowych przedstawiają wyraźną przewagę ogólnego zabarwienia ciemno-granatowego, w odróżnieniu od nacieków obserwowanych u królików w spontanicznej listeriozie mózgu (Osetowska, 1963; Ferens, 1965). Być może wynika to z późnego okresu choroby, w którym w heterofilach króliczych pojawiają się stosunkowo liczne, nie eozynofilne tzw. ziarnistości trzeciorzędowe (Murata, Spicer, 1973). Śródmózgowy naciek okołonaczyniowy (Ryc. 1 D) ma już wyraźnie charakter polimorficzny z udziałem licznych monocytów obok heterofilów. Równocześnie można zaobserwować ciężkie uszkodzenie neuronów.

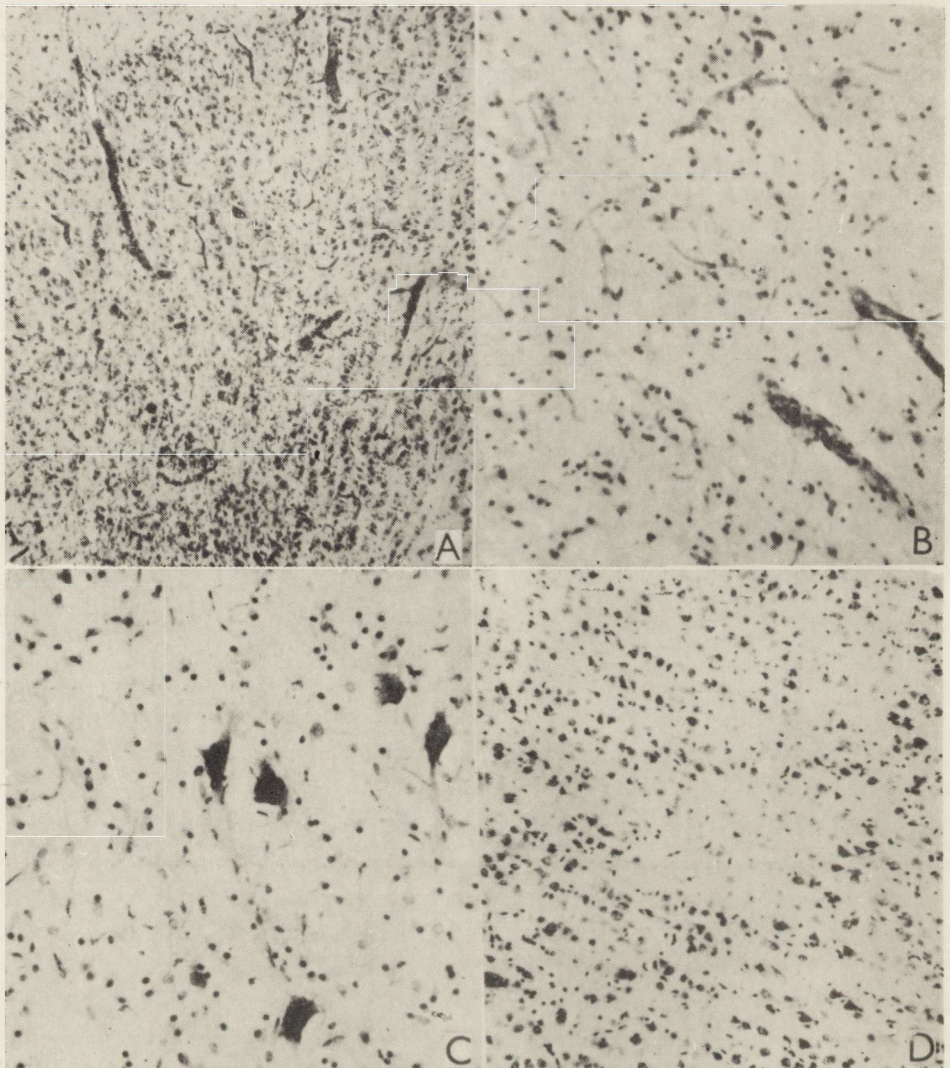
Drugi zestaw rycin (2 A—D) odpowiada obrazom występującym u królików ze zmianami w narządach. Wzmoczony rysunek i włóknienie włószniczek kory, przy równoczesnym rozplemie gleju w miejscu wypadających neuronów (ryc. 2 A) jest typowy dla przypadków z śródmiaźszowym i kłębkowym uszkodzeniem nerek. Podobne obrazy włóknienia w małych naczyniach istoty białej, obok zgąbczenia podłoża i zaznaczonych progresywnych zmian w gleju (ryc. 2 B) obserwowano przy uszkodzeniach wątroby.

Zajęciu znacznej powierzchni płuc przez proces zapalny towarzyszyło uszkodzenie neuronów oraz rozplem i przerost gleju w oun (ryc. 2 C). W korze napotymano w takich przypadkach rozległe pola opustoszeń okołonaczyniowych (ryc. 2 D).

Przy zapaleniu korzonków i rdzenia kręgowego występowały odpowiednie nacieki około- i śródkorzonkowe, przechodzące na rdzeń stosunkowo dyskretnie, natomiast w tym ostatnim powstawały rozległe pola martwicy gąbczastej z demielinizacją.

DYSKUSJA

Typowe otogenne zmiany zapalne mózgu nie nasuwały trudności różnicowych ani w przebiegu klinicznym, ani w badaniu neuropatologicznym. Nieco trudniejsze było różnicowanie kliniczne rozlanego zapalenia mózgu i zespołów rdzeniowych. Występowanie w stadzie *pt* drzeń u królików, które fenotypowo powinny być bezobjawowe, podobnie jak



Ryc. 2 A. Wzmoczony rysunek i włóknienie włócniczek, okołonacyniowe przerzedzenie neuronów z wyrównawczym rozplemem gleju u królika z kłębkowym zapaleniem nerek. Fiolet krezyłu. Pow. 150 \times .

Fig. 2 A. Fibrosis of the cortical capillaries with perivascular neuronal rarefaction and compensative glial proliferation in rabbit with glomerulo-nephritis. Cresyl violet. $\times 150$.

Ryc. 2 B. Gąbczaste przerzedzenia tkanki mózgu, rozplem i przerost komórek glejowych u królika z uszkodzeniem wątroby. Fiolet krezyłu. Pow. 200 \times .

Fig. 2 B. Spongy rarefaction of cerebral tissue. Proliferation and hypertrophy of glial cells. Cresyl violet. $\times 200$.

Ryc. 2 C. Zmiany w komórkach nerwowych i glejowych u królika z mnogimi ropniami płuc. Fiolet krezyłu. Pow. 450 \times .

Fig. 2 C. Neuronal and glial changes in the rabbit with multiple lung abscesses. Cresyl violet. $\times 450$.

Ryc. 2 D. Opustoszenia okołonacyniowe w korze u królika z zapaleniem płuc. Fiolet krezyłu. Pow. 150 \times .

Fig. 2 D. Cortical perivascular loss of neurons in the rabbit with pneumonia. Cresyl violet. $\times 150$.

i późnych niedowładów kończyn, budziło zawsze wątpliwości, rozstrzygnięte niekiedy dopiero w badaniu mikroskopowym.

W tym ostatnim natomiast, obok powikłań narządowych, najwięcej trudności sprawiały przypadki, w których stosowano długotrwałą terapię antybiotykami. W mózgach tych królików proces zapalny często cofał się prawie całkowicie ustępując miejsca zmianom neuronopatycznym. Obserwowano je najczęściej w neuronach wzgórza i w okolicy rogu Amona. Komórki nerwowe w tych strukturach wykazywały wakuolarnie, łaciate rozplywanie się protoplazmy. Dopiero po obserwacji większej liczby przypadków mogliśmy ustalić że wakuole cytoplazmatyczne w zespole *pt* dotyczą najczęściej neuronów obrzękłych i rozdętych z typowo przejaśnionym jądrem („pustym”) o rozrzedzonej chromatynie. Natomiast neurony zmienione iatrogenie miały jądra ciemne, jak przy schorzeniu ciężkim lub przewlekłym Spielmeyera, a zarys komórki nie wykazywał odkształcenia.

Również wnikliwemu badaniu poddawano lokalizację i typy zmian encefalopatycznych występujących w następstwie uszkodzenia narządów mięszkowych. Różnicowanie w poszczególnych przypadkach opierało się na znajomości zmian neuronalnych w zespole *pt*, na analizie genotypu i przebiegu klinicznego, zestawionych z patomorfologią poszczególnych narządów.

W tym miejscu dochodzimy też do zagadnień natury ogólniejszej, dotyczących nie tylko badań wykonywanych na stadzie *pt* lecz także licznych prac doświadczalnych wykonywanych na królikach. Przy zakupie królików do badań łatwo jest rozpoznać katar zakaźny tylko w ostrej fazie jego przebiegu i pod warunkiem, że doceni się objawy choroby. W okresie powikłań narządowych, króliki szczególnie starsze, są pozornie bezobjawowe i długo zachowują dobry wygląd. W ostrym doświadczeniu dochodzi do interferencji uszkodzeń doświadczalnych i wpływu na mózg uaktywnionych zmian narządowych. Zaniedbanie sekcji ogólnej i weryfikacji histologicznej narządów splota interpretację wyników doświadczenia. Dotyczy to zarówno prac opartych na badaniach neuropatologiczno-histochemicznych jak i prac fizjologicznych. Tak np. w badaniach nad regulacją ośrodkową czynności oddechowych trzeba pamiętać, że włókna afferentne z płuc mogą modyfikować odpowiedź z poszczególnych neuronów (Mizumora, Kumazawa, 1976). Na ten ostatni moment zwróciliśmy uwagę przy sekcjach królików starczych, które przy ogólnie dobrym stanie wykazywały rozległe pola marskich zbliznowaceń w płucach (Osetowska, Luszawski, 1976). Podobnie zmiany narządowe rzutują na wyniki badań nad niedotlenieniem mózgu: przy ocenie obrazu doświadczalnego trzeba uwzględnić lub wykluczyć potencjalne dodatkowe źródła niedotlenienia. Niezmiernie istotna jest także znajomość

spontanicznej choroby narządowej gatunku, na którym prowadzi się doświadczenia. Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej pracuje na króliku od 13-tu lat i dopiero ostatnio udało się nam osiągnąć ogólną orientację w zakresie wielopotencjalnych możliwości odpowiedzi mózgowej. Podobnie jak króliki, każde inne zwierzę laboratoryjne (poza zwierzętami gnotobiotycznymi i „germ-free”) posiada predylekcyjne choroby spontaniczne. Tak np. katar zakaźny, poza królikami, szerzy się wśród myszy, świnek morskich i szczurów (Nelson, 1962).

WNIOSKI

1. Katar zakaźny królików daje dwa typy powikłań mózgowych: zapalenia opon, mózgu i rdzenia oraz encefalopatię rozwijającą się w okresie powikłań narządowych.

2. W ocenie obrazu mózgu, szczególnie w różnicowaniu zmian w oun, oprócz obserwacji klinicznych jest niezbędna także znajomość zmian narządowych.

3. Drugi wniosek odnosi się również do ostrego eksperymentu, podczas którego zmiany narządowe mogą aktywizować się pod wpływem uszkodzeń doświadczalnych. Ostateczny obraz otrzymany doświadczalnie powstaje w wyniku interferencji znanych i utajonych oddziaływań. Stwierdzenie to dotyczy nie tylko królika lecz także innych gatunków zwierząt doświadczalnych, poza hodowlami gnotobiotycznymi i „germ-free”.

E. Osetowska, Ф. Лушавски, А. Козырска
МОЗГОВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПОВСЕМИСТНОМ ИНФЕКЦИОННОМ
КАТАРЕ ЛАБОРАТОРНОГО КРОЛИКА

Резюме

Эпидемию инфекционного катара наблюдали в стаде кроликов — pt (hereditary paralytic tremor, pt) в 1972—1974 гг. На материале 774 вскрытий наблюдали катар в 511 случаях (66%), вторичные изменения внутренних органов в 257 случаях (50,2%). Повреждения мозга наступили в 143 случаях с изменениями легких, почках или печени. Среди мозговых изменений преобладали разные формы энцефалопатии, только в 11 случаях обнаружены воспалительные изменения в характере энцефалита или энцефаломиелита. Трудности в дифференциации с изменениями, характерными для синдрома pt, существовали только у животных, которых долго лечили антибиотиками. Представленный материал имеет практическую ценность для экспериментальных работ, выполняемых на мозге, особенно для исследований центральной регуляции процесса дыхания (влияние центrostремительных раздражителей), а также для исследований гипоксии мозга. Каждый животный материал, не только кролик, требует общей секции, так как экспериментальные повреждения могут интерферировать с влиянием поврежденных внутренних органов на центральную нервную систему. Общие секционные исследования можно опустить только у животных, происходящих из гнотобiotических и „germ-free” разведений.

E. Osetowska, F. Luszawski, A. Kozyrka

CEREBRAL INVOLVEMENT IN THE COURSE OF LABORATORY
RABBIT SNUFFLES

Summary

The epidemics of snuffles was observed in the *pt*-stock (hereditary paralytic tremor) of rabbits in the years 1972—1974. In the material of 774 autopsied cases, the clinical symptoms of snuffles were observed in 511 cases (66%), the involvement of internal organs in 257 cases (50.2%). The cerebral impairment was revealed in cases with pulmonary, renal and liver changes. Among the cerebral complications prevailed various types of encephalopathy; only in 11 cases the inflammatory process have been demonstrated. The differentiation of these alterations with changes typical for *pt* rabbit was difficult only in cases intensely treated with antibiotics. Reported observations are of value also for experimental studies on the brain, especially those on functional investigations of respiratory process (afferent stimulation) and on neuropathological changes in the course of cerebral hypoxia. Each animal should be fully verified at autopsy because the experimental changes in the brain can be modified by interfering influence of damaged internal organs. Only the animals from the gnotobiotic or germ-free colonies can be excluded from general post mortem examination.

PIŚMIENNICTWO

1. Cohrs J., Jaffé R., Meesen H.: Pathologie der Laboratoriumstiere. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1958.
 2. Ferens Z.: Listerioza mózgu u królików laboratoryjnych. Zwierz. Lab., 1965, 3, 146—155.
 3. Herman W.: Hodowla królika. Państw. Wyd. Roln.-Leśne, Warszawa, 1973.
 4. Knorr F.: Choroby królików. Państw. Wyd. Roln. i Leśne, Warszawa, 1976.
 5. Kötsche W., Gottschalk C.: Krankheiten der Kaninchen und Hasen. VEB G. Fischer, Jena, 1972.
 6. Mizumora K., Kumazawa T.: Reflex respiratory response induced by chemical stimulus of muscle afferents. Brain Res. 1976, 109, 402—406.
 7. Murata F., Spicer S.: Morphologic and cytochemical studies of rabbit heterophilic leucocytes. Evidence for tertiary granules. Lab. Invest., 1973, 29, 65—72.
 8. Nieberle K., Cohrs P.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Wyd. 5. VEB G. Fischer, Jena, 1971.
 9. Nelson J. B.: Chronic respiratory disease. W: The problems of laboratory animal disease. Ed.: R. J. C. Harris. Academic Press, London, New York, 1962, 157—168.
 10. Osetowska E.: Une encéphalite du tronc cérébral chez le lapin. Acta neuropath. (Berl.) 1963, 3, 82—85.
 11. Osetowska E., Luszawski F.: X. Zmiany starcze w mózgu królika zdrowego i w mózgu królika *pt*. Neuropat. Pol., 1976, 14, 253—264.
 12. Porter U., Lane-Petter W.: Notes for breeders of common laboratory animals. Academic Press, London, New York, 1962.
 13. Seifried O.: Die Krankheiten des Kaninchens. 2 wyd. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1937.
 14. UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals. Ed.: Staff of UFAW. Livingstone Ltd, Edinburgh, London, 1966.
- Adres autorów: Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej CMDiK PAN,
ul. Warszawska 126a, 05-300 Mińsk Mazowiecki.

T R E Ś Ć

E. Osetowska, W. Krücke, A. Taraszewska: Cerebellopatie reumatyczne	365
W. Hański, M. Rydzewska, R. Fundowicz. Zatory naczyń rdzenia kręgowego tkanka jądra miazdżystego	479
D. Markiewicz, Z. Adamczewska-Goncerzewicz, J. Dymecki, A. Goncerzewicz: Przypadek pierwotnej postaci postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii z koncentryczną demielinizacją typu Baló	491
M. J. Mossakowski, R. Gadamski: Wczesne zmiany niedokrwienne w mózgu chomika mongolskiego (<i>Meriones unguiculatus</i>) po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej	501
I. B. Zelman: Patomorfologia mózgu szczura w doświadczalnym zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP)	515
G. Szumańska, R. Gadamski: Obraz histochemiczny mózgu szczura po zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP)	523
R. Gadamski, G. Szumańska: Wpływ zatrucia fosforoorganicznym insektycydem — dichlorfosem (DDVP) na aktywność acetylocholinesterazy (AChE) w mózgu szczura	537
L. Dydyk, M. Rutczyński: Obraz ultrastrukturalny mózgu noworodka królika po transłożyskowym działaniu luminalu	545
K. Grottel, M. B. Kozik: Zanik kołców na dendrytach szczytowych u szczurów poddanych działaniu sublimatu	555
J. Kiczka-Wojczuk, M. Sośnierz, B. Białas, C. Ważna-Boguńska: Zmiany popromienne w mózgu szczura. Obserwacje w mikroskopie świetlnym i elektronowym skaningowym	561
E. Osetowska, F. Luszawski, A. Kozyrska: Powikłania mózgowe w przebiegu nagminnego kataru zakaźnego u królika laboratoryjnego	571

C O D E R Ж A H И E

E. Osetowska, B. Крюке, А. Тарашевска: Ревматические заболевания мозжечка	465
B. Ханьски, М. Рыдзевска, Р. Фундович: Эмболия сосудов спинного мозга тканью студенистого ядра	479
Д. Маркевич, З. Адамчевска-Гонцежевич, Я. Дымецки, А. Гонцежевич: Случай первичной формы прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопatii с концентрической демиелинизацией типа бало	491
M. Я. Моссаковский, Р. Гадамски: Ранние ишемические изменения в мозгу монгольского хомяка (<i>Meriones unguiculatus</i>) после односторонней перевязки общей сонной артерии	501
И. Б. Зelman: Патоморфология мозга крысы при экспериментальном отравлении фосфоорганическим пестицидом (ДДВФ)	515
Г. Шуманьска, Р. Гадамски: Гистохимическая картина мозга крысы при отравлении фосфоорганическим пестицидом (дихлорфос, ДДВФ)	523
Р. Гадамски, Г. Шуманьска: Влияние отравления фосфоорганическим инсектицидом — дихлорфосом (ДДВФ) на активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в мозгу крысы	537
Л. Дыдык, М. Рутчиньски: Ультраструктура мозга новорожденного кролика после трансплацентарного действия люминала	545
К. Гроттел, М. Б. Козик: Атрофия шипов на вершинных дендритах у крыс, подвергнутых действию сублимата	555
И. Кичка-Войчук, М. Сосьнеж, Б. Бялас, Ч. Важна-Богуньска: Изменения в мозгу крысы после облучения. Наблюдения при помощи светового и сканирующего микроскопа	561
E. Osetowska, Ф. Лушавски, А. Козырска: Мозговые осложнения при повсеместном инфекционном катаре лабораторного кролика	571

STOWARZYSZENIE NEUROPATOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATOLOGIA POLSKA

TOM XV

1977

WARSZAWA

<http://rcin.org.pl>

KOMITET REDAKCYJNY

Jerzy Dymecki (Warszawa), *Janusz Groniowski* (Warszawa), *Jerzy Kulczycki* (Warszawa), *Adam Kunicki* (Warszawa), *Tadeusz Madejski* (Warszawa), *Mirosław Mossakowski* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Mińsk Mazowiecki), *Mieczysław Smiatek* (Warszawa), *Mieczysław Wender* (Poznań), *Irmina Zelman* (Warszawa)

PRZY WSPÓŁPRACY

Ludo van Bogaert (Antwerpia), *Werner Jänisch* (Halle), *Igor Klatzo* (Bethesda), *Istvan Környey* (Pecs), *William H. McMenemey* (London), *Jochen Quandt* (Bernburg-Saale), *Franz Seitelberger* (Wiedeń), *Istvan Tariska* (Budapeszt).

REDAKCJA ŚCISŁA

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

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Irmina Zelman*
Sekretarz Redakcji: *Halina Kroh*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa, tel. 49-54-10

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

SPIS PRAC

ZAMIESZCZONYCH W KWARTALNIKU „NEUROLOGIA POLSKA”
TOM XV — 1977 ROK

Borowicz J. W., Danielewicz-Kotowicz A., Maryniak R.: Electron-microscopic changes in rat hypophysis induced by morphine. I. Adenohypophysis	33
Borowicz J. W., Danielewicz-Kotowicz A., Maryniak R.: Electro-microscopic changes in rat hypophysis induced by morphine. II. Neurohypophysis	47
Brzecki A., Gruszka J., Kornobis J.: Przymusowe ruchy pionowe oczu („ocular bobbing”)	417
Dąbmska M., Dydyk L., Liebhart M., Roszkowski I., Szamborski J.: Zmiany w mózgu noworodków w następstwie uszkodzenia zespołu płód-łożysko	119
Drac H.: Zmiany histologiczne w nerwach obwodowych w rdzeniowym zaniku mięśni Werdniga-Hoffmanna	1
Dydyk L., Rutczyński M.: Ultrastructure of the brain of newborn rabbit after transplacental action of phenobarbital	545
Gadamski R., Ostenda M., Szumańska G.: Obraz mikroskopowo-elektronowy zakończeń nerwowych oraz zachowanie się amin katecholowych we wczesnym doświadczalnym obrzęku mózgu u kota	395
Gadamski R., Szumańska G.: Wpływ zatrucia fosforoorganicznym insektycydem dichlorofosem (DDVP) na aktywność acetylocholinesterazy (AChE) w mózgu szczura	537
Grottel K., Kozik M. B.: Zanik kolców na dendrytach szczytowych u szczurów poddanych działaniu sublimatu	555
Hański Wł., Rydzewska M., Fundowicz R.: Zatory naczyń rdzenia kręgowego tkanką jądra miazdżystego	479
Kamińska A., Mrozek K., Rafałowska J.: Doświadczalna miastenia	153
Kiczka-Wojczuk J., Sośnierz M., Białas B., Ważna-Boguńska C.: Zmiany popromienne w mózgu szczura. Obserwacje w mikroskopie świetlnym i elektronowym skaningowym	561
Kozik M. B., Szczech J., Sosiński E.: Zmiany histoenzymatyczne w mózgu w przebiegu doświadczalnej intoksykacji kalomelem	239
Krajewski S., Michalak T.: Badania immunomorfologiczne splotów naczyniówkowych u ludzi	277
Kraśnicka Z.: Wpływ surowicy od chorych z zespołem mocznicowym, mocznika i kreatyniny na organotypową hodowlę tkanki nerwowej	327
Kroh H.: Aktywność fosfatazy zasadowej w mózgu myszy w różnych okresach życia pozapłodowego i po zastosowaniu etylnitrozomocznika (ENU) w okresie płodowym	357
Krygier-Stojałowska A., Kulczycki J., Madej M., Nowacki P., Honczarenko K.: Ilość DNA w komórkach nerwowych i glejowych mózgu człowieka oznaczana metodą cytofotometryczną	349
Kulczycki J., Szubińska-Marlicz M.: Intramedulläre Karzinommetase bei einer Patientin mit Syringomyelie	291
Markiewicz D., Ostrowska D.: Zmiany podrgawkowe w mózgu myszy z padaczką audiogenną	107
Markiewicz D., Adamczewska-Goncerzewicz Z., Dymecki J., Goncerzewicz A.: A case of primary form of progressive multifocal leukoencephalopathy with concentric demyelination of Baló type	491
Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Gajkowska B.: Wpływ D-penicylaminy na obraz gliopatii wątrobowej w hodowli tkankowej	57
Mossakowski M. J., Pronaszko-Kurczyńska A., Rózga J., Paluszkiwicz R.: Wpływ α -okso glutaranu na rozwój gliopatii wątrobowej u szczurów z zespołem wrotno-układowym	317

Mossakowski M. J., Gadamski R.: Wczesne zmiany niedokrwienne w mózgu chomika mongolskiego (<i>Meriones unguiculatus</i>) po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej	501
Osetowska E., Luszawska F., Sawicki J.: Wpływ mutacji <i>pt</i> na różne ogniwa „zamkniętych” układów ruchowych. I. Patomorfologia neostriatum, paleostriatum i substantia nigra u królika <i>pt</i>	263
Osetowska E., Verheyden R., Taraszewska A.: Wpływ mutacji <i>pt</i> na różne ogniwa „zamkniętych” obwodów ruchowych. II. Metabolity dopaminy w mózgu królika <i>pt</i>	407
Osetowska E., Krücke W., Taraszewska A.: Cerebellopatie reumatyczne	465
Osetowska E., Luszawska F., Kozyraska A.: Powikłania mózgowe w przebiegu nagminnego kataru zakaźnego u królika laboratoryjnego	571
Ostenda M., Gadamski R.: Obraz ultrastrukturalny złącza naczyńiowo-tkanekowego w doświadczalnym uciskowym obrzęku mózgu u kotów	381
Pachecka J., Suliński A., Traczykiewicz K.: The effect of acute intoxication by Dichlorvos and Trichlorphon on the activities of some rat brain esterases	85
Rath F. W., Jänisch W.: Acid phosphatases in human brain tumours	145
Renkawek K.: Synteza DNA w procesie dojrzewania i wzrostu komórek glejowych w hodowli organotypowej mózdzku szczura <i>in vitro</i>	341
Rossowska M., Dąbrowiecki Z.: Effect of hypoxia and ischemia on the activity of phosphatases in the cellular membrane fraction from guinea pig brain	373
Ruszczewski P.: Neuroregulacja mózgowego przepływu krwi a wpływ niektórych substancji biologicznie czynnych	297
Schmidt-Sidor B., iPetrow D., Jezierska K.: Przypadek bezmózgiego noworodka z heterotopowym umiejscowieniem tkanki nerwowej w płucu	129
Schmidt-Sidor B., Lipińska B.: Wpływ doświadczalnie wywołanych w czasie ciąży napadów padaczkowych na mózg myszy w różnych okresach rozwoju	209
Schmidt-Sidor B., Ostrowska D., Afek-Kamińska M., Stańczyk A.: Encephalomeningitis trichinotica	437
Schreiber D., Wessel H., Musil A.: Brain tumor induction by methyl nitrosourea. Influence of the circadian rhythm on tumour induction by nitrosourea	137
Sosiński E.: Granulomatyczne zapalenie mózgu typu Cervos-Navarro	445
Szumańska G., Spatz M.: Histochemical investigation of experimental microencephaly induced by methylazoxymethanol acetate (MAMA)	17
Szumańska G., Sikorska M., Gadamski R.: Wpływ ostrego zatrucia tlenkiem węgla na zachowanie się amin katecholowych w mózgu szczura. Badania histochemiczno-fluorescencyjne i biochemiczne	75
Szumańska G., Gadamski R.: Obraz histochemiczny mózgu szczura po zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP)	523
Szutowicz A.: Fizjologiczna rola liazy cytrynianowej ATP-zależnej w biosyntezie acetylocholino i kwasów tłuszczowych w mózgu szczura	453
Smiałek M.: Aktywność oddechowa w układzie askorbinian-cytochrom c neuronów kory amonalnej chomika mongolskiego (<i>Meriones unguiculatus</i>) w doświadczalnym niedokrwieniu mózgu	169
Tarnowska-Dziduszko E.: Obraz morfologiczny mózdzku w przebiegu pierwotnych nowotworów półkul mózgu	427
Walski M.: Badania mikroskopowo-elektronowe synaps okolicy hipokampa szczurów obciążonych padaczką audiogenną, przy użyciu metody cynkowo jodowo-osmowej	193
Wender M., Adamczewska-Goncerzewicz Z., Mularek O., Pankrac J., Sędzik J.: The effect of intoxication with methylnitrosourea on the lipid composition of cerebral myelin	219
Wender M., Zgorzalewicz B., Sędzik J., Mularek O., Talkowska D.: Myelin proteins in experimental intoxication with methylnitrosourea	231
Wierzba T.: Wpływ niedotlenienia na mikrokrążenie w mózgu szczura	183

Zalewska Z., Rakowska I., Matraszek G., Sitkiewicz D.: Effect of Dichlorvos on some enzymes activities of the rat brain during postnatal development. I. Cholinesterases	255
Zalewska Z., Wolna B., Sitkiewicz D., Bicz W.: Effect of Dichlorvos on some enzymes activities of the rat brain during postnatal development II. Oxidoreductases	367
Zelman I. B., Pronaszko-Kurczyńska A.: Zaburzenia mikrokrążenia w mózgu szczurów w ostrej encefalopatii ouabainowej	93
Zelman I. B.: Patomorfologia mózgu szczura w doświadczalnym zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP)	515

ALFABETYCZNY SPIS AUTORÓW

- Adamczewska — Goncerzewicz Z. 219, 491
 Afekt-Kamińska M. 437
- Białas B. 561
 Bicz W. 367
 Borowicz J. W. 33, 47
 Brzecki A. 417
- Danielewicz-Kotowicz A. 33, 47
 Dąbrowiecki Z. 373
 Dąbska M. 119
 Drac H. 1
 Dydyk L. 119, 545
 Dymecki J. 491
- Fundowicz R. 479
- Gadamski R. 75, 381, 395, 501, 523, 537
 Gajkowska B. 57
 Goncerzewicz A. 491
 Grottel K. 555
 Gruszka A. 417
- Hański W. 479
 Honczarenko K. 349
- Jänisch W. 145
 Jezierska K. 129
- Kamińska A. 163
 Kiczka-Wojczuk J. 561
 Kornobis J. 417
 Kozik M. B. 239, 555
 Kozyraska A. 571
 Krajewski S. 277
 Kraśnicka Z. 57, 327
 Kroh H. 357
 Krücke W. 465
- Krygier-Stojałowska A. 349
 Kulczycki J., 291, 349
- Liebhart M. 119
 Lipińska B. 209
 Luszawski F. 263, 571
- Madej M. 349
 Markiewicz D. 107, 491
 Maryniak R. 33, 47
 Matraszek G. 255
 Michalak T. 277
 Mossakowski M. J. 57, 317, 501
 Mrozek K. 153
 Mularek O. 219, 231
 Musil A. 137
- Nowacki P. 349
- Osetowska E. 263, 407, 465, 571
 Ostenda M. 381, 395
 Ostrowska D. 107, 437
- Pachecka J. 85
 Paluszkiewicz R. 317
 Pankrac J. 219
 Pietrow D. 129
 Pronaszko-Kurczyńska A. 93, 317
- Rafałowska J. 153
 Rakowska I. 255
 Rath F. W. 145
 Renkawek K. 341
 Rossowska M. 373
 Roszkowski I. 119
 Rózga J. 317
 Ruszczewski P. 297
- Rutczyński M. 545
 Rydzewska M. 479
- Sawicki J. 263
 Schmidt-Sidor B. 129, 209, 437
 Schreiber D. 137
 Sędzik J. 219, 231
 Sikorska M. 75
 Sitkiewicz D. 255, 367
 Sosiński E. 239, 445
 Sośnierz M. 561
 Spatz M. 17
 Stańczyk A. 437
 Suliński A. 85
 Szamborski J. 119
 Szczech J. 239
 Szubińska-Marlicz M. 291
 Szumańska G. 17, 75, 395, 523, 537
 Szutowicz A. 453
- Śmiałek M. 169
- Talkowska D. 231
 Taraszewska A. 407, 465
 Tarnowska-Dziduszko E. 427
 Traczykiewicz K. 85
- Walski M. 193
 Ważna-Boguńska C. 561
 Wender M. 219, 231
 Wessel H. 137
 Wierzba T. 183
 Wolna B. 367
- Verheyden R. 407
- Zalewska Z. 255, 367
 Zelman I. B. 93, 515
 Zgorzalewicz B. 231

CONTENTS

E. Osetowska, W. Krücke, A. Taraszewska: Rheumatic cerebellopathies	465
W. Hański, M. Rydzewska, R. Fundowicz: Emboli of spinal cord vessels with the tissue of nucleus pulposus	479
D. Markiewicz, Z. Adamczewska-Goncerzewicz, J. Dymecki, A. Goncerzewicz: A case of primary form of progressive multifocal leukoencephalopathy with concentric demyelination of Baló type	491
M. J. Mossakowski, R. Gadamski: Early ischemic changes in the brain of Mongolian gerbils (<i>Meriones unguiculatus</i>) following unilateral ligation of common carotid artery	501
I. B. Zelman: Pathomorphology of the rat brain after experimental intoxication with phosphoroorganic pesticide Dichlorvos (DDVP)	515
G. Szumańska, R. Gadamski: Histochemical study of the rat brain after intoxication with phosphoroorganic pesticide Dichlorvos (DDVP)	523
R. Gadamski, G. Szumańska: Effect of intoxication with phosphoroorganic insecticide Dichlorvos (DDVP) on the acetylcholinesterase (AChE) activity of the rat brain	537
L. Dydyk, M. Rutczyński: Ultrastructure of the brain of newborn rabbit after transplacental action of phenobarbital	545
K. Grottel, M. B. Kozik: Atrophy of spines of apical dendrites in rats treated with mercuric chloride	555
J. Kiczka-Wojczuk, M. Sośnierz, B. Białas, C. Ważna-Boguńska: Postirradiation changes in rat brain. Observations in light- and scanning microscope	561
E. Osetowska, F. Luszawski, A. Kozyriska: Cerebral involvement in the course of laboratory rabbit snuffles	571

WARUNKI PRENUMERATY

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

Prenumeratę na kraj przyjmują Oddziały RSW „Prasa-Książka-Ruch” oraz urzędy pocztowe i doręczyciele — w terminach:

- do 25 listopada na styczeń, I kwartał, I półrocze roku następnego i na cały rok następny
- do dnia 10 miesiąca, poprzedzającego okres prenumeraty, na pozostałe okresy roku bieżącego.

Jednostki gospodarki uspołecznionej, instytucje i organizacje społeczno-polityczne składają zamówienie w miejscowych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”.

Zakłady pracy i instytucje w miejscowościach, w których nie ma Oddziałów RSW, oraz prenumeratorzy indywidualni zamawiają prenumeratę w urzędach pocztowych lub u doręczycieli.

Prenumeratę ze zniżką wysyłki za granicę, która jest o 50% droższa od prenumeraty krajowej, przyjmuje RSW „Prasa-Książka-Ruch”, Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw, ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa, konto PKO nr 1531-71 — w terminach podanych dla prenumeraty krajowej.

*

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: 36668