

egr. 2



POLSKA AKADEMIA NAUK
ZAKŁAD NEUROLOGII

C 165

D-13

NEUROLOGIA POLSKA

TOM III

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH
WARSZAWA 1965

REDAKCJA

Redaktor: Ewa Osetowska
Redaktor Działu Ultrastruktury O.U.N.: Janusz Groniowski
Redaktor Działu Neuroonkologii: Adam Kunicki
Sekretarz: Mirosław Mossakowski
Sekretarz techniczny: Henryk Wiśniewski

KOMITET REDAKCYJNY

Janina Dąbrowska (Warszawa), Maria Filipowicz (Warszawa), Przemysław Gabryel (Poznań), Helena Kistelska-Nielubowicz (Warszawa), Janina Kowalczykowa (Kraków), Zygmunt Kuligowski (Warszawa), Stanisław Stefanko (Kraków), Wiktor Stein (Lublin).

Przy współpracy

Ludo van Bogaert (Antwerpia), N. J. Graszczekow (Moskwa), Igor Klatzo (Bethesda), Istvan Környey (Pecs), Jerzy Olszewski (Toronto), William H. McMenemey (Londyn), Franz Seitelberger (Wiedeń), Istvan Tariska (Budapeszt)

SPIS PRAC

zamieszczonych w kwartalniku „Neuropatologia Polska”

Tom III — 1965 r.

Bogaert van L.: La vie du Professeur Adam Opalski	217
Dąbska M.: Rozlany proces zapalno-martwiczny jako czynnik destrukcji tkanki mózgowej u płodu	367
Dąbska M., Kasperek S.: Syringo-hydromyelia	65
Dąbska M., Kraśnicka Z., Michałowicz R.: Hydranencephalia w przypadku toksoplazmozy wrodzonej	49
Dziubiński K.: Nagłe wodogłowie wywołane „samotnym” wągrem komory IV mózgu	59
Goetzen B.: Zakres unaczynienia i topografia przestrzenna naczyń wzgórza mózgu człowieka i niektórych zwierząt (psa, cielęcia i owcy)	271
Głuszczyk A.: Patomorfologia ośrodkowej postaci choroby Recklinghausena na podstawie analizy własnego przypadku	71
Klatzo I.: Wspomnienie o profesorze Jerzym Olszewskim (1913—1964)	221
Kraśnicka Z., Mossakowski M. J.: Zagadnienie zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej <i>in vitro</i>	397
Kroh H.: Wpływ podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej na wzrost przeszczepialnych guzów mózgu	105
Kunicki A., Stefanicka-Wiechowa A.: Remarks on the mode of spread of cerebral gliomas	373
Mossakowski M. J.: Gwiaździki mózgu i mózdzku	131
Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Renkawek K.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> . I. Dehydrogenazy związane z koenzymem i dehydrogenaza bursztynowa	245
Osetowska E.: Neuropatologia Karola Schaffera	225
Osetowska E.: Charakterystyka morfologiczno-topograficzna typów uszkodzeń mieliny w stwardnieniu rozsianym	259
Osetowska E. Recenzje	317
✓ Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z.: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. I. Obraz mózgu po zakażeniu domózgowym myszy dorosłych	231
✓ Osetowska E., Popow J.: Zapalenie mózgu limfo-plazmatocytarne z martwicami naczyńpochodnymi	351
✓ Osetowska E., Wiśniewski H., Wróblewska-Mularczyk Z.: Topografia zmian tkankowych a umiejscowienie wirusa w kleszczowym zapaleniu mózgu	35
Rafałowska J., Iwanowski L., Wąsowicz B.: Przypadek <i>Encephalitis necroticans acuta</i> w przebiegu odczynu poszczepiennego	361
Szydłowska H.: Próby zastosowania metod statystycznych do oceny złośliwości guzów gleju podporowego	89
Szydłowska H.: Zastosowanie metody Papanicolaou w barwieniu niektórych guzów ośrodkowego układu nerwowego	125
Szydłowska H.: Znaczenie polichromów w niektórych badaniach neuropatologicznych	381
V. dokt. Wiśniewska K.: Badania morfologiczne nad zachowaniem się granicznej błony glejowej okołonaczyniowej w przypadkach miażdżycy naczyń mózgowych z nadciśnieniem i bez nadciśnienia	321

✓	Wiśniewski H.: Badania nad przepuszczalnością bariery: krew — mózg, krew — płyn mózgowo-rdzeniowy i płyn mózgowo-rdzeniowy — mózg dla białek w warunkach fizjologicznych oraz bariery krew — mózg dla albumin w obrzęku mózgu	1
	Wiśniewski H.: Hemorrhage and necrosis in the pituitary gland in cases with increased intracranial pressure, recent myocardial infarction and other pathological conditions	299
✓	Wiśniewski H., Majdecki T., Wiśniewska K.: Topography of brain lesions after intracerebral, intraventricular and subarachnoidal injection of Copper salts	391
	Zelman I. B.: Badania morfologiczne i histochemiczne naczyń tętniczych podstawy mózgu bez stwierdzonej makroskopowo miażdżycy. I. Analiza morfologiczna naczyń podstawy mózgu niezmienionych makroskopowo	287

ALFABETYCZNY SPIS AUTORÓW

Bogaert van L. 217	Kroh H. 105	Stefanicka-Wiechowa A. 373
Dąbska M. 49, 65	Kunicki A. 373	Szydłowska H. 89, 125, 381
Dziubiński K. 59	Majdecki T. 391	Wąsowicz B. 361
Głuszc A. 71	Michałowicz R. 49	Wiśniewska K. 321, 391
Goetzen B. 271	Mossakowski M. J. 131, 245, 397	Wiśniewski H. 1, 36, 299, 391
Iwanowski L. 361	Osetowska E. 35, 225, 231, 259, 317, 351	Wróblewska-Mularczyk Z. 35, 259
Kasperek S. 65	Popow J. 351	Zelman I. B. 287
Klatzo I. 221	Rafałowska J. 361	
Kraśnicka Z. 49, 245, 397	Renkawek K. 245	

HENRYK WIŚNIEWSKI

BADANIA NAD PRZEPUSZCZALNOŚCIĄ BARIERY:
KREW—MÓZG, KREW—PŁYN MÓZGOWO-RDZENIOWY I PŁYN
MÓZGOWO-RDZENIOWY—MÓZG DLA BIAŁEK W WARUNKACH
FIZJOLOGICZNYCH ORAZ BARIERY KREW—MÓZG DLA ALBUMIN
W OBRZĘKU MÓZGU

Z Zakładu Neuropatologii PAN
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Pojęcie bariery krew-mózg zostało wprowadzone do piśmiennictwa w wyniku prac doświadczalnych Ehrlicha (1885), Lewandowskiego (1900), Bourrforda (1906), Goldmana (1913) i Sterna (1921). Badania tych autorów wykazały łatwe przenikanie barwników takich jak cerulina i błękit trypanu z krwi do tkanek wszystkich — z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego. Badania Waltera (1934) ustaliły później nie tylko istnienie bariery krew-mózg, lecz także „bariery” krew — płyn mózgowo-rdzeniowy i „bariery” płyn mózgowo-rdzeniowy — mózg. W pierwszej fazie badań nad przedostawaniem się różnych substancji do mózgu i do płynu mózgowo-rdzeniowego termin „bariera” nie budził wątpliwości, ponieważ metodyki, na których opierało się ustalone pojęcie „bariera”, były dalekie od doskonałości. Z czasem, w miarę wprowadzenia do badań nad przepuszczalnością do tkanki mózgowej coraz to nowych i coraz doskonalszych technicznie metod (spektrofotometria, chemia ilościowa wraz ze związkami znakowanymi izotopami), pojęcie „barier” mózgowych zaczęło ulegać stałej modyfikacji.

Oczywiście, nie uległ zmianie fakt podstawowy, że pewne związki przechodzą do tkanki mózgowej trudno, inne zaś znacznie łatwiej. Nie budzi więc wątpliwości istnienie „bariery” ograniczającej wymianę pomiędzy tkanką mózgową a krwią czy płynem mózgowo-rdzeniowym a krwią. „Bariera” mózgowa przestała być jednak pojęciem jednoznacznym. Nie istnieje więc jakaś bariera nie przepuszczająca np. barwników kwaśnych, a przepuszczająca zasadowe ani też bariera tylko dla kationów. Zbyt wiele wyjątków od takich uproszczonych założeń kazało zre-

zygnować z poszukiwania jakiegoś wspólnego mechanizmu tłumaczącego przechodzenie lub nieprzechodzenie różnych substancji do mózgu. W miarę nagromadzania coraz to nowych obserwacji i doświadczeń, dotyczących dynamiki przenikania rozmaitych związków do tkanki mózgowej, pojęcie „bariery” zaczęło się rozszerzać, a ściśle biorąc „rozpadać”. W dzisiejszym stanie wiedzy przyjmuje się, że bariera jest różna dla każdego z badanych związków.

Badania lat ostatnich ustaliły również, że bariera krew-mózg dla pewnych ciał jest zupełna, to znaczy, że związki te zupełnie nie przedostają się do ośrodkowego układu nerwowego. Dla innych związków jest ona „częściowa”, stąd mogą one przechodzić do mózgu w niewielkiej ilości. Stopniowe poszerzenie wiadomości o warunkach działania „barier” w mózgu doprowadziło do zrównania pojęcia „bariery” z pojęciem „aktywnego transportu”. Obserwacje i badania doświadczalne, dotyczące dynamiki przenikania jonów i związków poprzez błony komórkowe, pozwoliły na oddzielenie dwóch grup zjawisk:

1. Biernej dyfuzji, która charakteryzuje się tym, że ruch substancji odbywa się zgodnie z gradientem jej stężenia (od wyższej do niższej), ze zużyciem energii cieplnej cząsteczek;

2. Aktywnego transportu, jako zjawiska przeciwnego poprzedniemu; ruch cząsteczek odbywa się przeciwko gradientowi stężenia, a źródłem energii ruchu jest sama komórka. Pierwsze równanie Ficka, odnoszące się do zjawiska dyfuzji, wyrażone wzorem:

$$S = D_i A \frac{dci}{dx}$$

(gdzie S = ilość substancji transportowanej w jednostce czasu przez określoną grubość pola A w kierunku dyfuzji; D_i — współczynnik dyfuzji; dci/dx gradient stężenia), odpowiada tylko bardzo ograniczonym warunkom. Rozszerzona teoria dyfuzji, opracowana przez Onsagera (Rosenberg 1954), uwzględnia cały szereg innych sił, od których zjawisko dyfuzji jest uzależnione. Niemniej jednak transport produktów tak zasadniczych dla przemiany komórkowej, jak węglowodany czy aminokwasy, nie da się wyjaśnić również i tą teorią. Transport aktywny polega zatem na przechodzeniu poprzez błony komórkowe substancji na zasadzie mechanizmów zależnych od energii metabolizmu komórki. W odniesieniu do warunków doświadczalnych wskaźnikiem aktywnego transportu jest przenikanie do komórki jakiegoś jonu czy związku, zgodne z następującą charakterystyką zjawiska (Rosenberg 1954):

1. Koncentracja — szybkość przenikania przez błony komórkowe związku, nie jest funkcją liniową, zależną od gradientu stężenia zwią-

ku po obu stronach błony; (przy wysokich stężeniach związku może wystąpić zjawisko nasycenia).

2. Występowanie współzawodnictwa chemicznie podobnych związków — zjawisko analogiczne do nasycenia przy wysokim stężeniu związku.

3. Temperatura — współczynnik cieplny reakcji może być niezwykle wysoki, podobny do reakcji enzymatycznych.

4. Minimalne strukturalne różnice substancji przenikających mogą spowodować, że związki tej samej wielkości i tej samej rozpuszczalności w tłuszczach przenikają w różnym czasie przez błony komórkowe (np. izomery optyczne).

5. Zachowanie się metabolizmu komórki, uzależnione np. od zaopatrzenia jej w tlen, oddziałuje na transport.

6. Podanie aktywatorów lub inhibitorów enzymatycznych może przyspieszyć lub wstrzymać całkowicie transport.

Poznane dotychczas formy transportu aktywnego przedstawione zostały w pracach Heinza (1961), Ussinga (1961), Towera (1962), Coultera (1958), Kruhoffera (1961). Transportem jonów nieorganicznych zajmowali się: Bowsher (1960), Davson (1956, 1960), Selverstone (1958), Tschirgi (1958, 1960, 1962), Bakay (1956, 1957, 1961), Herlin (1956). Warunki transportu aminokwasów badali: Schwerini i współaut. (1950), Johnstone i Scholefield (1962), Lajtha i Toth (1961, 1962), Tower (1962), Waelsch (1959). Aktywny transport glukozy był obserwowany przez Geigera (1958, 1962), Parka i współ. (1957), Crone'a (1961). Klatzo i współaut. (1960, 1962), Raimondi i współ. (1962), zajmowali się zagadnieniem aktywnego transportu białka.

Równoległe z zagadnieniem mechanizmu przechodzenia przez „barierę” rozwijało się zagadnienie jej budowy anatomicznej. Z dawniejszych badaczy Spatz (1934), z autorów współczesnych Broman (1949, 1955) oraz Rodriquez (1955) reprezentują pogląd, według którego podłożem anatomicznym bariery krew-mózg jest śródbłonek naczyńiowy.

De Robertis (1962) utrzymuje, że barierę stanowi okołonaczyńiowa błona glejowa, ponieważ włócznieki tych okolic mózgu, w których przenikanie barwików kwaśnych i białka odbywa się bez przeszkód (podwzgórze, półko ostatnie), nie są otoczone typowymi wypustkami glejowymi (Gerschenfield i współaut. 1960), natomiast ich śródbłonki są takie same, jak w pozostałych okolicach mózgu, do których barwinki kwaśne nie przenikają.

Bouton (1940) był pierwszym, który wyraził pogląd, że anatomiczne podłoże bariery krew-mózg stanowi istota międzykomórkowa albo substancja podstawowa (intercellular substance, ground substance).

Pojęcie istoty albo substancji podstawowej pochodzi od Nissla (1898), który założył istnienie plazmatycznej istoty międzykomórkowej (tzw. przez niego „interzellulares Grau”). Badania von Economo (1926), Eayrsa i Goodheada (1959) rozszerzyły znacznie to pojęcie. Wprowadzony przez nich współczynnik powierzchni komórki do substancji podstawowej był w swoim czasie pomocny w badaniach nad rozwojem mózgu. W roku 1953 Hess w technice parafinowej wykrył w mózgu obecność PAS — dodatniej smugi międzykomórkowej, którą zinterpretował, jako dowód istnienia istoty międzykomórkowej. Ponieważ Hess (1955, 1955, 1955) także przypisywał tej istocie rolę bariery krew-mózg, odkrycie jego odnowiło dyskusję nad istnieniem i rolą istoty międzykomórkowej.

Jak wiadomo, na podstawie badań w mikroskopie elektronowym, wymiary przestrzeni międzykomórkowej wynoszą od 120 do 320 Å (de Robertis 1962, Horsman 1962). Powstało więc pytanie, jakie elementy strukturalne dają PAS-dodatnią reakcję w mózgu. Hess (1962) utrzymuje, że PAS-dodatnią reakcję w mózgu daje, nie przekraczająca granic 120 — 320 Å, przestrzeń międzykomórkowa. De Robertis (1962) natomiast sądzi, że dają ją błony komórkowe astrocytów.

Nie ulega dziś wątpliwości, że PAS-dodatniej substancji z badań Hessa nie można przypisywać roli bariery krew-mózg, ponieważ PAS-dodatnia substancja międzykomórkowa nie istnieje u ludzi (Ozzello, Lending i Speer 1958), a u licznych gatunków nowo narodzonych zwierząt brak jej w pierwszych dniach życia (Hess 1962), mimo że bariera krew-mózg jest u nich zachowana.

Pojawiły się również próby wyjaśnienia zasady bariery na podstawie fizykochemicznych właściwości przenikających substancji: ładunku elektrycznego (Friedmann 1942) czy powinowactwa tkankowego przenikających związków (King 1939). W aspekcie teorii aktywnego transportu dyskusja, czy jakieś ciało przedostaje się do mózgu, ponieważ pozwala na to fizykochemiczna struktura tego ciała, czy też dlatego, że anatomiczna struktura bariery pozwala na jego przejście, stała się bezprzedmiotowa. Właściwości przegrody i ciała przekraczającego tę przegrodę nie można od siebie oddzielić.

Pojęcie aktywnego transportu zakłada, że dane ciało może się przedostać do komórki, o ile komórka ma je „czym uchwycić” (bariera komórki) i ma „za co uchwycić” (struktura ciała transportowanego). Wydaje się, że te pozornie wulgaryzujące określenia w istocie oddają właściwie „aktywny” charakter zjawiska.

Związki łatwo rozpuszczalne w tłuszczu mają najwięcej danych na przebycie bariery. Wynika to z lipidowej struktury bariery i z rozpuszczalności tych związków w tłuszczach. Rozpuszczalność w tłuszczach nie jest jednak warunkiem sine qua non przejścia ciała przez

barierę, ponieważ znamy wiele związków nie odpowiadających tym właściwościom, które pomimo to przechodzą do tkanki mózgowej. Pojęcie aktywnego transportu nie odpowiedziało na pytanie sformułowane jeszcze w okresie mechanicznej koncepcji bariery, która ze struktur anatomicznych jest odpowiedzialna za „przeszkodę w przenikaniu” do mózgu. W świetle dzisiejszej wiedzy można powiedzieć, że dla jednych substancji będzie to przede wszystkim śródbłonek, ale dla innych graniczna błona glejowa. Dla wielu indykatorów bariery nie znamy form ich aktywnego transportu, to jest nie wiemy, dlaczego w warunkach zwykłych nie przedostają się one do mózgu ani też nie umiemy sobie wytłumaczyć, na czym polega przerwanie bariery, gdy w innych warunkach te same substancje do tkanki mózgowej mogą przenikać.

W wypadkach przerywania bariery na skutek mechanicznego urazu, jak np. nakłucia tkanki, zamrażania, stłuczenia mózgu, „przerwanie” polega najprawdopodobniej na dosłownym mechanicznym przerywaniu ciągłości ściany naczynia. Indykator wycieka wtedy wraz z plazmą. Natomiast mechanizm krótkotrwałego przerywania bariery, jaki obserwujemy po wstrzyknięciu glukozy czy diodrastu, pozostaje nadal zagadką.

Zagadnienie bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy jest jeszcze bardziej skomplikowane niż bariery krew-mózg. Niektóre substancje mogą przechodzić z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego przez splot naczyniasty. Inne związki przedostają się do płynu poprzez naczynia opony miękkiej albo też z przestrzeni graniczących z przestrzeniami płynowymi, a wyposażonymi w naczynia, które nie mają bariery (podwzgórze, półko ostatnie, guzek międzykonarowy). Przechodzenie jednego i tego samego związku przez każdą z tych dróg z inną szybkością jest wysoce prawdopodobne, a w niektórych przypadkach już wykazane. Jest rzeczą wiadomą, że okienkowane endotelium naczyń splotu z łatwością przepuszcza do swego łącznotkankowego podłoża każdy indykator (Spatz 1934, Broman 1949, Klatzo i wsp. 1962). Jeżeli pomimo to związki te nie przenikają dalej do płynu mózgowo-rdzeniowego, rolę bariery musi w tych przypadkach spełniać nabłonek splotu.

Rola naczyń opony miękkiej w transporcie do płynu jest obecnie przedmiotem dyskusji i badań. Pease i Molinari (1960) oraz Steegmann (1960) w badaniach w mikroskopie elektronowym stwierdzili w pajęczynówce obecność naczyń włosowatych. Natomiast Millen i Wollam (1961) nie wykazali w mikroskopie świetlnym naczyń włosowatych w przestrzeni podpajęczynówkowej.

Podobnie otwarte pozostaje zagadnienie transportu pomiędzy płynem mózgowo-rdzeniowym a mózgiem.

Problem udziału splotu, tkanki mózgowej i opon w aktywnym transporcie z płynu mózgowo-rdzeniowego jest aktualnie na warsztacie ba-

dań poszczególnych ośrodków neuropatologicznych, Feldberg i Fleischhauer (1960), Klatzo i wsp. (1963), Pallay i Davson (1963), Pappenheimer i współ. (1961). Zagadnienie rozwiązywane jest odcinkowo i na jakieś ogólniejsze wnioski co do roli poszczególnych struktur anatomicznych w aktywnym transporcie do mózgu z płynu mózgowo-rdzeniowego trzeba jeszcze poczekać.

Dotychczasowe badania nad barierami mózgowymi przyniosły natomiast dość rewelacyjne spostrzeżenie, jeżeli chodzi o zagadnienie tak doniosłe praktycznie jak patogeneza obrzęku mózgu. Podsumowanie aktualnych poglądów na powstawanie obrzęku mózgu i jego możliwe mechanizmy znajdzie czytelnik w pracy Gabryela (1961). Krok naprzód w stosunku do sytuacji zarysowanej przez Gabryela (1961) stanowiły prace Magee i wsp. (1957), Torack i wsp. (1960) (Gabryel powołuje się już zresztą na tę pozycję w swojej pracy), Katzmanna i współaut. (1963) oraz Streichera (1962) nad obrzękiem mózgu w przebiegu zatrucia cyną.

Badania te potwierdzają jasno zarysowane uprzednio możliwości dwóch typów obrzęku; są to:

- 1 — pierwotnie komórkowy, nienaczyniopochodny obrzęk mózgu (zatrucie cyną);
- 2 — obrzęk mózgu naczyniopochodny (w przebiegu mechanicznych i toksycznych uszkodzeń naczyń).

Spostrzeżeniem podstawowym dla tego rozróżnienia było stwierdzenie faktu, że nie zawsze stanom obrzęku mózgu towarzyszy przerwanie bariery dla standardowych indykatorów, takich jak NA-fluoresceina czy błękit trypanu.

Naszkicowany powyżej wstęp miał na celu zarysowanie aktualnego stanu badań nad zagadnieniami barier w mózgu, z drugiej strony podkreślenie, jak złożone i wielopłaszczyznowe jest zjawisko transportu domózgowego.

W tym stanie rzeczy zrozumiałe staje się podejmowanie badań na niewielkich odcinkach złożonej problematyki i odpowiadanie na drodze doświadczalnej na poszczególne pytania, jakie zarysowują się w miarę zagłębiania się w całość problemu.

Z zagadnieniem obrzęku mózgu wiąże się ściśle sprawa przechodzenia białek do tkanki mózgowej. Autor niniejszej pracy, podejmując to zagadnienie jako wytyczną kierunkową, postawił sobie za cel w obecnym etapie badań odpowiedzieć na następujące pytania:

Jak przedstawia się bariera krew-mózg dla białek w warunkach fizjologicznych?

Jak przedstawia się przechodzenie białek z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego?

Jak przedstawia się przechodzenie białek z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu w warunkach fizjologicznych?

Jak przedstawia się działanie bariery krew-mózg w odniesieniu do białek w warunkach obrzęku mózgu.

Dla każdej grupy badań zostanie przedstawiona szczegółowa metoda pracy i materiał doświadczalny. Te szczegóły techniczne określają zarazem ściśle zasięg możliwości doświadczalnego rozwiązania zagadnienia w danych warunkach. Wyniki zostaną przedstawione i przedyskutowane dla każdej grupy doświadczeń oddzielnie. W dyskusji ogólnej wyniki uzyskane w poszczególnych grupach zostaną tylko podsumowane i streszczone we wnioskach końcowych.

I. BADANIA NAD BARIERĄ KREW-MÓZG DLA ALBUMIN I GLOBULIN W WARUNKACH PRAWIDŁOWYCH*

Materiał i metoda

Doświadczenie przeprowadzono na 24 zdrowych kotach, płci obojga, wagi od 1 — 3,5 kg oraz na 16 myszach wagi 18 — 25 gramów. Jako trasa użyto 2% wodnego roztworu ludzkiej albuminy i globuliny znakowanej jodem (I 131 i I 125). Radioaktywność właściwa wstrzykniętego roztworu wynosiła 150—250 $\mu\text{c/ml}$.

Doświadczenia wykonane były w dwóch seriach. Pierwsza seria: na żywych zwierzętach (koty i myszy), druga na nieżywych (koty).

W serii pierwszej zarówno koty, jak i myszy otrzymały dożylnie radioaktywne białko. Dawka dla kotów wynosiła 1 mc/kg wagi ciała. Iniekcję wykonywano w narkozie nembutalowej. Koty pozostawały w uśpieniu do końca doświadczenia. Zabijano je przez wymienną perfuzję następującą techniką (15 kotów): po założeniu do żyły odpiszczelowej kroplówki z 6% dextranu nacinano żyłę szyjną zewnętrzną, wypuszczając krew w objętości równej objętości podanego dextranu. Oddech ulegał zatrzymaniu po podaniu 300—500 ml dextranu i odpowiednim rozcieńczeniu krwi. Z chwilą zatrzymania oddechu otwierano klatkę piersiową, kaniulowano aortę przez serce lewe i otwierano serce prawe. Następnie przeprowadzano perfuzję z 200 ml soli fizjologicznej, bezpośrednio po tym podłączano perfuzję z 500 ml 10% roztworu formaliny w soli fizjologicznej, pod ciśnieniem 150 mm wody. W godzinę po zakończeniu

*. Doświadczenia do tej części pracy zostały wykonane w Division of Neuropathology, Department of Pathology, University of Toronto, Grant from the Canadian Medical Research Council. Uzyskane wyniki były częściowo przedstawione w pracy H. Wiśniewskiego i J. Olszewskiego: Vascular permeability in the area postrema and hypothalamus Neurology. 1963, 13, 895—898.

perfuzji wyjmowano mózg i pobierano wycinki. Wycinki przeprowadzano w sposób zwykły i zatapiano w parafinie.

Jeden kot nie otrzymał kroplówki z dextranu, tylko był przepłukany od razu solą fizjologiczną (200 ml), a następnie 200 ml roztworem 10% formaliny w soli fizjologicznej. Jeden kot otrzymał tylko perfuzję formalinową.

Myszom podawano białko radioaktywne bez znieczulenia do żyły ogonowej. Sześć myszy otrzymało 2% roztworu jodowanej albuminy I—131 w dawce 1—8 mc/kg. Wszystkie myszy w godzinę po podaniu trasera miały wykonaną przez serce perfuzję z 25 ml soli fizjologicznej i 25 ml 10% formaliny w soli fizjologicznej. Mózgi po wyjęciu przeprowadzono w sposób typowy i zatapiano w parafinie.

W drugiej serii doświadczeń na zwierzętach nieżywych perfuzję pośmiertną wykonano u 9 kotów. Jako płynu perfuzyjnego użyto 6% dextranu w soli fizjologicznej, kociej surowicy i cytrynowanej kociej krwi. Koty, przeznaczone do perfuzji pośmiertnej, uspiono nembutalem. Po otwarciu klatki piersiowej kaniulowano żyłę próżną górną. Koniec kaniuli czasowo umieszczany był w zlewce. Następnie po założeniu zacisku na aortę zstępującą łączono aortę wstępującą z pojemnikiem zawierającym płyn perfuzyjny. Podczas kaniulowania zwracano uwagę na niedopuszczanie powietrza do krążącego płynu. Podwiązywano również wszystkie naczynia poboczne, ażeby nie dopuścić do „ucieczki” krążącego płynu. Następnie włączono pompę rotacyjną, po wprowadzeniu około 100 ml pompę zatrzymano. Krew, która wypłynęła z kaniuli z żyły próżnej górnej, wylano, koniec kaniuli umieszczono w płynie perfuzyjnym, uzyskując zamknięcie obwodu krążącego płynu. Równocześnie dodano do płynu perfuzyjnego albuminę radioaktywną w dawce 1 mc/500 ml płynu. Następnie pompę włączono ponownie. Perfuzję wykonano przez 20 — 50 minut pod ciśnieniem 100 mm słupa rtęci. Dla utrzymania tego ciśnienia trzeba było w zależności od rodzaju używanego płynu zwiększyć pojemność wyrzutową pompy od 50 do 200 ml na minutę. Temperatura płynu perfuzyjnego wynosiła + 40° C. Po zakończeniu perfuzji roztworem radioaktywnym kaniulę drenującą żyłę próżną górną odprowadzono do zlewu, a roztwór radioaktywny stopniowo zastępowano solą fizjologiczną (500 ml), a następnie roztworem 10% formaliny w soli fizjologicznej (500 ml). Wycinki pobrane z mózgu przeprowadzono w sposób zwykły do zatopienia w parafinie.

Technika autoradiograficzna. Z materiału mózgowego, zawierającego I—131, pobierano skrawki grubości 30 mikr. Po odparowaniu szkiełka ze skrawkami kładziono na płytki autoradiograficzne „KODAK-noscreen”. Czas ekspozycji wynosił 10 dni.

Materiał I—125 częściowo przeprowadzono w taki sam sposób z płytkami „KODAK-noscreen”, częściowo pobierano skrawki grubości 5 mikr. i pokryto je emulsją „ILFFORD G — 5”. Czas ekspozycji wynosił dwa miesiące.

Wyniki

Grupa I. U kotów, którym podano dożylnie ludzką albuminę, znakowaną I—131, wymienną perfuzję dextranu rozpoczęto w 2 minuty po wprowadzeniu białka (1 kot), w 20 minut (1 kot), w jedną godzinę (3 koty), 2 godziny (1 kot), 2,5 godz. (1 kot), 3 godz. (1 kot) i w 5 godz. (1 kot).

U kota „dwuminutowego” jądro lejkowate i lejek wykazywały nieznaczłą radioaktywność. Zaczernienie płytki w okolicy jądra lejkowatego było większe niż w okolicy lejka. W półku ostatnim występował tylko ślad izotopu. U pozostałych kotów, z odpowiednio dłuższymi czasami przeżycia, półko ostatnie wykazywało zawsze intensywne zaczernienie z tym, że największe skupienie izotopu spostrzegało się w głębszych warstwach półka ostatniego, intensywność zabarwienia zmniejszała się w miarę zbliżania się do wyściółki dna komory IV. Izotop był również obecny w pasie tkanki szerokości ok. 1 mm, stanowiącym po granicze półka ostatniego. Jądro lejkowate i lejek wykazywały intensywną radioaktywność, przy czym lejek zawsze nieco mniejszą niż jądro lejkowate. Również w części nerwowej i gruczołowej przysadki skupienie izotopu było mniejsze niż w jądrze lejkowatym.

Grupa II. U kotów, którym podano albuminę ludzką, znakowaną I—131, ale nie wykonano perfuzji dextranem, obserwowano: u kota, który miał zrobioną perfuzję solą fizjologiczną i formaliną, obrazy autoradiograficzne były takie same, jak w grupie pierwszej; u kota, po perfuzji tylko formalinowej, nie znaleziono w autoradiogramie różnic w wysyceniu jądra lejkowatego i lejka. Rozłożenie izotopu w półku ostatnim było również bardziej równomierne niż w grupie pierwszej.

Grupa III. U kotów, którym podano dożylnie ludzką gamma globulinę, znakowaną I—131, perfuzję wymienną dextranem rozpoczęto w 30 minut po podaniu radioaktywnego białka (1 kot), w jedną godzinę (1 kot) i w półtorej godziny (1 kot). U wszystkich zwierząt autoradiogramy wykazały: równomierne zaczernienie okolicy półka z minimalnym przenikaniem izotopu do tkanki graniczącej z półkiem ostatnim. Jądro lejkowate nie wykazało obecności trasera, natomiast lejek był mocno i jednolicie radioaktywny.

Grupa IV. U dziewięciu kotów, którym wykonano perfuzję po-

śmiertną albuminą ludzką, znakowaną I—131, niezależnie od rodzaju płynu użytego do perfuzji, stwierdzono w autoradiogramach: półko ostatnie jednolicie radioaktywne, bez przechodzenia izotopu do tkanek graniczących z półkiem. Jądro lejkowate nie wykazało izotopu, lejek był miernie radioaktywny (w jednym przypadku część jądra lejkowatego, granicząca z lejkiem, wykazała mierne zaczernienie płytki). W niektórych przypadkach autoradiogramy wykazywały plackowate zaczernienia, świadczące o wynaczynieniach izotopu, oraz punkcikowate ogniska radioaktywne, odpowiadające naczyńcom.

Grupa V. U myszy, które otrzymały dożylnie albuminę ludzką, znakowaną I—131, rozłożenie izotopu w podwzgórzu było takie samo jak u kotów w grupie I. Małe rozmiary półka ostatniego uniemożliwiły interpretację autoradiogramu tej okolicy.

Grupa VI — VIII. Białko znakowane I—125 i grupa kontrolna. Ze względu na słabsze promieniowanie I—125 rozdzielczość obrazów uzyskanych w tych grupach była o wiele lepsza niż w grupach I—131.

Grupa VI. U kota, po podaniu albuminy znakowanej I—125 i wykonaniu perfuzji wymiennej dextranem w 1 godzinę po podaniu izotopu, uzyskano w autoradiogramie największą koncentrację znakowanej albuminy w strefie granicznej półka ostatniego. Od tego pasa granicznego nasilenie radioaktywności stopniowo zmniejszało się zarówno w kierunku powierzchniowych warstw półka ostatniego, jak i w kierunku głębiej leżących części opuszki. W strefie granicznej półka ostatniego niektóre włócniczki i ściany większych naczyń były pokryte agregatami ziaren srebra. Ten typ rozłożenia ziaren srebra nie występował ani w półku ostatnim, ani w głębszych warstwach opuszki. W podwzgórzu znakowane białko było obecne w jądrze lejkowatym. Lejek przysadki wykazywał mierną radioaktywność.

Grupa VII. Myszy, którym podano dożylnie albuminę ludzką I—125, wykazały w autoradiogramach tę samą lokalizację izotopu, jaką obserwowano u kotów w grupie VI.

Grupa VIII. U myszy, którym podano dożylnie dla kontroli NaI—125, nie znaleziono na autoradiogramach śladów obecności izotopu w mózgu.

Omówienie wyników

W grupie doświadczeń, wykonanych z albuminą, największe zaczernienie płytek autoradiograficznych występowało w strefie granicznej półka ostatniego, zmniejszające się stopniowo w kierunku powierzchni komory IV i głębiej leżących tkanek opuszki. Hoffman i Olszewski (1961) tłumaczyli obecność fluoresceiny w tkankach graniczących z półkiem

ostatnim bierną dyfuzją z pólka ostatniego. Nasze spostrzeżenia sugerują, że naczynia strefy pogranicznej pólka mogą wykazywać przepuszczalność podobną do obserwowanej w pólku ostatnim. Breeman i Clemente (1955) obserwowali u szczurów, karmionych azotanem srebra, okołonaczyniowe złogi srebra w strefie granicznej pólka. Oni również zwracają uwagę na możliwość bezpośredniego przechodzenia srebra z naczyń do tkanki w tej okolicy.

Fakt przechodzenia albumin z naczyń do strefy granicznej pólka ostatniego może być związany z fizjologicznym znaczeniem tej okolicy. Odpowiada ona położeniu grzbietowo-ruchowej części jądra nerwu błędnego i jądra szlaku samotnego. Oba jądra współdziałają w odruchu wymiotnym, podczas gdy pólko ostatnie ma działać hamująco na powstawanie odruchu wymiotnego. Jeśli więc naczynia strefy granicznej pólka wykazują wzmoczoną w warunkach fizjologicznych przepuszczalność dla pewnych substancji, wówczas odruch wymiotny mógłby być wyzwolony przez bezpośrednie zadziałanie na jądro nerwu błędnego, z pominięciem pólka ostatniego. W przeciwieństwie do albumin globuliny były rozłożone równomiernie w pólku ostatnim i nie przechodziły poza jego anatomiczną granicę.

W podwzgórzu jądro lejkowate i lejek wykazywały obecność znakowanych białek. W grupie zwierząt, które otrzymały perfuzję dextranem, lejek wykazywał mniejszą radioaktywność niż jądro lejkowate. W grupie z perfuzją formalinową różnice te praktycznie nie występowały. Fakt ten świadczy o łatwości wypłukiwania się białka z lejka, ponadto zaś o łatwym pasażu białka przez naczynia lejka, w obu kierunkach. Właściwości takich nie stwierdzono w innych okolicach mózgu. Na istotne różnice pomiędzy przepuszczalnością naczyń lejka i jądra lejkowatego wskazują doświadczenia z globuliną, w których obserwuje się ich wyraźne przechodzenie do lejka, podczas gdy jądro lejkowate nie wykazało obecności trasera. Dlaczego tak się dzieje, trudno obecnie wyjaśnić. Być może, decyduje tu różnica w wielkości cząsteczek obu białek lub różnica ładunków elektrycznych.

Nasze doświadczenia z pośmiertną perfuzją izotopem potwierdziły spostrzeżenie Bromana i wsp. (1950, 1950 i 1955) i Edströma i wsp. (1961). Autorzy ci stwierdzili nieprzechodzenie barwików kwaśnych do tkanki mózgowej, o ile perfuzja była wykonana w ciągu trzech godzin po śmierci.

W aspekcie współczesnej wiedzy o aktywnym transporcie fakt ten trudny jest do wytłumaczenia. Być może, wchodzi tu w grę „przeżycie” pewnych układów enzymatycznych, odpowiedzialnych za aktywny transport. W naszych doświadczeniach zjawiskiem szczególnie ciekawym było przechodzenie podczas perfuzji pośmiertnej izotopu do lejka i pólka

ostatniego, przy zupełnym braku trasera w jądrze lejkowatym i strefie granicznej półka ostatniego. Faktu tego, podobnie jak „przeżycia” bariery, nie da się dzisiaj wyjaśnić, niemniej jednak należy o nim pamiętać, badając mechanizmy transportu w tych okolicach.

Funkcja jądra lejkowatego nie jest dokładnie znana. Spatz (1951) przypuszczał, że może ono mieć znaczenie w procesie dojrzewania płciowego. Pogląd ten został ostatnio potwierdzony przez Liska i wsp. (1963). Także bliżej nie znane są połączenia jądra lejkowatego. Prawdopodobnie część jego włókien przechodzi przez lejek.

Reasumując: obserwacje nad przepuszczalnością naczyń podwzgórza i półka ostatniego, poczynione w wykonanej serii, wskazują na odrębne mechanizmy transportu w lejku i jądrze lejkowatym oraz w półku ostatnim i jego strefie granicznej. Wydaje się, że w stosunku do albumin i globulin jądro lejkowate i strefa graniczna półka ostatniego mają podobny mechanizm transportu, odrębny natomiast w stosunku do mechanizmu transportu w półku ostatnim i lejku. Stąd przy omawianiu barier w tych okolicach byłoby celowe odróżnianie jądra lejkowatego od lejka i strefy granicznej półka ostatniego od półka ostatniego sensu stricto. Ultrastruktura naczyń tych okolic nie różni się wzajemnie od siebie oraz od innych naczyń mózgowych. Rozwiązania zagadnienia tych różnic trzeba zatem szukać w dalszych badaniach nad warunkami aktywnego transportu w tych okolicach.

II. BADANIA NAD BARIERĄ KREW-PŁYN MÓZGOWO-RDZENIOWY DLA ALBUMIN W WARUNKACH PRAWIDŁOWYCH

Elektroforetyczne i immunoelektroforetyczne badania białek płynu mózgowo-rdzeniowego (Brackenridge 1962, Rosenthal i Soothil (1962) oraz badania Sweeta i wsp. (1954) i Fishmanna (1953) z białkami znakowanymi I-131 przemawiają za hematogennym pochodzeniem białek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jednak drogi przejścia tych białek z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego nie są dokładnie poznane. Podejmując doświadczenia mające na celu przesłedzenie dróg przedostawania się białka ze krwi do płynu, z konieczności ograniczyliśmy się do badań splotu naczyniastego. Z góry było wiadome, że użyte izotopy nie pozwolą na uzyskanie takiej rozdzielczości, która umożliwiłaby ocenę roli naczyń oponowych w transporcie białka do płynu. Na podstawie analogii z barwikami kwaśnymi, które nie przechodzą przez naczynia opony miękkiej do płynu (Broman 1950), można przypuszczać, że te ostatnie nie odgrywają większej roli w aktywnym transporcie białek do płynu mózgowo-rdzeniowego.

*Materiał i metoda **

Do poniższych badań wykorzystano wszystkie zwierzęta z I części pracy (24 koty i 16 myszy). Splot komór bocznych oraz komory III i IV pobierano w bloku wraz z tkanką mózgową. Postępowanie techniczne z materiałem do autoradiografii identyczne jak w części I. Ponadto wykonano dodatkowe doświadczenia na 5 kotach wagi 1,5—2 kg wstrzykując im dożylnie albuminę ludzką, znakowaną I-125, w dawce 1 mc/kg. Koty zabijano w jedną godzinę po wstrzyknięciu izotopu, skrwawiając je przez serce. Mózgi wyjmowano natychmiast i po nacięciu spoidła wielkiego utrwalono w formalinie 10⁰% w soli fizjologicznej. W ciągu 24 godzin formalinę zmieniano trzy razy i pozostawiano materiał jeszcze na 48 godzin w takim samym roztworze formaliny. Następnie pobierano wycinki obejmujące obie półkule mózgu oraz splot naczyniasty IV komory.

Technikę autoradiograficzną stosowano taką samą, jak w części I pracy, z tym że zamiast emulsji G-5 użyto emulsji N.T.B.-3. Badania splotu naczyniastego w mikroskopie elektronowym wykonano na 8 szczurach wagi 180 g. W uśpieniu nembutalem szczury otrzymały dożylnie po 6 ml wolnej od kadmu ferrytyny. Od 3 szczurów pobrano splot w 30 minut po wstrzyknięciu, od pozostałych 3 w jedną godzinę po zabiegu. Dwa szczury zostały użyte jako zwierzęta kontrolne. U 4 szczurów wykonano dekapitację i mózgi wyjęte natychmiast umieszczono w roztworze Geya. Wypreparowany splot komór bocznych i komory IV przenoszono do 1⁰% buforowanego roztworu kwasu osmowego o temperaturze +4°C. Utrwalacz zmieniano dwukrotnie. Czas utrwalania wynosił 2 godziny.

U 4 szczurów wykonano perfuzję układu komorowego. W znieczuleniu ogólnym otwarto jamę czaszki na poziomie szwu wieńcowego. Po nacięciu opony twardej otwierano komorę boczną, następnie wkłuwano się do zbiornika mózdkowo-opuszkowego. Do perfuzji użyto 1⁰% kwasu osmowego, buforowanego w weronalu, w ilości 7—10 ml na każde zwierzę. Temperatura płynu perfuzyjnego +4°C. Po perfuzji mózg wyjmowano a pobrane wycinki ze splotu prawej komory bocznej i komory IV umieszczono w takim samym roztworze kwasu osmowego. Ogólny czas utrwalania wynosił 2 godziny. Po odwodnieniu w szeregu alkoholi

* Badania doświadczone do tej części pracy wykonano w Section of Neuropathology, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, National Institutes of Health, Public Health Service, United States Department of Health, Education and Welfare, Bethesda 14, Maryland w ramach umowy o współpracy naukowej polsko-amerykańskiej, umowa PL—480 nr 227706 oraz w Kanadzie Div. of Neuropathology, Dep. of Pathology, Univ. of Toronto, Grant from the Canadian Medical Research Council.

tkanka była zatapiana w westopalu bądź w eponie. Ultracienkie skrawki oglądano w mikroskopie elektronowym RCA 3E.

Wyniki

Autoradiogramy z materiału zawierającego I-131 wykazały mierną, rozlaną radioaktywność. Na podstawie otrzymanego obrazu nie można było ocenić, czy znakowane białko znajduje się i w zrębie łącznotkankowym splotu i w nabłonku, czy tylko w zrębie. Autoradiogramy z materiału z I-125 wykazały obecność albumin przede wszystkim w zrębie łącznotkankowym splotu. Obraz ten występował zarówno u zwierząt bez perfuzji, jak i u zwierząt, u których perfuzję wykonano. Wyjątkowo, w pojedynczych kosmkach obserwowano minimalną radioaktywność w nabłonku.

Badania w mikroskopie elektronowym wykazały: u szczurów zabitych w 30 minut po podaniu ferrytyny nieliczne jej cząsteczki występowały w błonie podstawowej śródbłonka naczyń i w błonie podstawnej komórek nabłonka. Zwierzęta zabite w godzinę po podaniu ferrytyny miały w błonach podstawowych nabłonka dość liczne cząsteczki ferrytynowe (ryc. 1). Zarówno w błonie komórek śródbłonka, jak i komórek nabłonka nie stwierdzono wzmożonej pinocytozy. W obrębie cytoplazmy komórek nabłonka cząsteczek ferrytyny nie znaleziono. W warunkach prawidłowych przestrzeń między dwoma sąsiadującymi błonami komórkowymi nabłonka splotu wykazywała dość duże wahania, nie przekraczające jednak 250 Å. Znaczne poszerzenie przestrzeni spotykano tylko sporadycznie, prawdopodobnie jako następstwo utrwalania (ryc. 2). Przestrzeń międzykomórkową wypełniał materiał homogenny o małej gęstości elektronowej.

W 2 przypadkach (w tym 1 kontrolny) podczas perfuzji układu komorowego spowodowano mały krwotok do zrębu łącznotkankowego splotu. W przypadkach tych obserwowano znaczne rozsuniecie błon komórkowych. Poszerzoną przestrzeń międzykomórkową wypełniał ziarnisty materiał, identyczny z ultrastrukturą plazmy krwi (ryc. 3 i 4). Od strony krawędzi komórki zwróconej do błony podstawnej często występowały pęcherzyki charakterystyczne dla pinocytozy. W obrębie jednej i tej samej komórki obserwowano duże różnice w wymiarach i zawartości mikrokosmków. Jedne z nich były palczaste, z lekko rozdętymi szczytami i zawierały materiał homogenny, zagęszczony mocniej przy błonie komórkowej. Pewne mikrokosmki wypełnione były pęcherzykami cytoplazmatycznymi i tetradami wolnego kwasu rybonukleinowego. Wśród mikrokosmków palczastych występowały niekiedy różnej wielkości struktury polipowate, zawierające liczne cytoplazmatyczne pęcherzyki oraz

kwasy rybonukleinowe (ryc. 5). Wszystkie rodzaje naczyń spłotu były pokryte nabłonkiem, ale w jednych kosmkach nabłonek od śródbłonka naczyń oddzielały tylko błony podstawowe, w innych obecne były fibroblasty, makrofagi oraz włókna mięśniowe i kolagenowe.

Omówienie wyników

Doświadczenia wykonane z I-131, który jest silnym emitorem promieni gamma, nie pozwoliły na bliższe zlokalizowanie znakowanych albumin w splocie. Lepszą rozdzielczość uzyskano w doświadczeniach z I-125, stwierdzając obecność traseru, w jedną godzinę po wstrzyknięciu, przede wszystkim w zrębie łącznotkankowym spłotu. Obecność izotopu w nabłonku spłotu trzeba traktować jako wątpliwą. I-125 jest również słabym emitorem promieni gamma, nadto zachodzi możliwość przemieszczenia znakowanych białek w czasie utrwalania materiału. Wstrzyknięta ferrytyna była widoczna tylko w błonach podstawnych śródbłonka i komórek nabłonka spłotu. Nie znaleziono jej w obrębie cytoplazmy komórek nabłonka ani też w przestrzeni międzykomórkowej. Niemniej jednak obecność dość licznych pęcherzyków pinocytarnych i w przypadkach z krwotokiem łatwe przechodzenie plazmy krwi do przestrzeni międzykomórkowych sugerują możliwość zarówno transportu białka międzykomórkowego, jak i przez komórki nabłonka spłotu. Jednak fakt, że w godzinę po wstrzyknięciu znakowanych białek nie stwierdza się ich obecności w nabłonku spłotu, zmusza do zastanowienia, czy nabłonek jest istotnie głównym miejscem przechodzenia białek krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego. Odległość komórek nabłonka spłotu od śródbłonka jest różna w różnych kosmkach, ponieważ w jednych kosmkach nabłonek od śródbłonka naczyń oddzielają tylko błony podstawowe, w innych są obecne makrofagi, fibroblasty i włókna mięśniowe. Można wobec tego przypuszczać, że zachodzi też i różnicowanie ich udziału w aktywnym transporcie. Ostatecznej odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób białko przechodzi z układu naczyniowego, przez spłot, do płynu mózgowo-rdzeniowego, nie udało się nam uzyskać. Niektórzy autorzy (Breemen i Clemente 1955) sugerują możliwość odpadania mikrokosmków, zawierających przenoszony materiał, do płynu mózgowo-rdzeniowego. W tym ujęciu zagadnienia jest interesujące stwierdzone przez nas występowanie wśród mikrokosmków palczastych tworów polipowatych, przypominających syncytium mikrokosmków i zawierających pęcherzyki cytoplazmatyczne i kwasy rybonukleinowe. Jeżeli nie był to „artefakt” techniczny, powstały podczas utrwalania, polipowate mikrokosmki mogłyby odpowiadać części cytoplazmy, przeznaczonej do przejścia do płynu mózgowo-rdzeniowego.

III. BADANIA NAD BARIERĄ PŁYN MÓZGOWO-RDZENIOWY —
MÓZG DLA BIAŁEK

Badania Bowshera (1957) oraz Lee i Olszewskiego (1960) przeprowadzone przy pomocy białek, znakowanych izotopami, wykazały przechodzenie albumin z płynu mózgowo-rdzeniowego, zarówno do powierzchniowych warstw kory, jak i do tkanek graniczących z układem komorowym. Klatzo i wsp. (1963), używając jako traseru białek, znakowanych fluoresceiną izotiocyanatową, nie stwierdzili przechodzenia białek do powierzchniowych warstw kory. W tej części pracy powtórzyliśmy doświadczenia z białkami znakowanymi izotopem, ponieważ ostateczna znajomość miejsca przechodzenia białek z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu stanowi niezbędny krok do dalszych badań nad mechanizmem aktywnego transportu na terenie ośrodkowego układu nerwowego.

*Materiał i metoda *)*

Doświadczenie wykonano w dwóch seriach. Seria pierwsza obejmowała 10 kotów, którym podano albuminę ludzką znakowaną I-125. W serii drugiej 8 kotom podano bydlęcą gamma-globulinę, znakowaną również I-125.

Wszystkie zwierzęta miały wykonaną perfuzję komorowo-lędźwiową, techniką opisaną przez Klatzo i wsp. (1963). Czas perfuzji wynosił 1 godzinę, szybkość przepływu płynu perfuzyjnego przez układ komorowy 0,1 ml/min; ogólna ilość podanego płynu radioaktywnego 6 ml, zawierających dawkę 500 μ c. Wodny roztwór jodowanej albuminy pochodził z firmy Squib and Nuclear Consultants Corporation, roztwór gamma globuliny był przygotowany w Farmaceutycznym Ośrodku Klinicznym National Institutes of Health. Oba roztwory zawierały 1% białka, ich radioaktywność właściwa wynosiła od 250—500 μ c/ml. W celu otrzymania dawki 500 μ c w 6 ml płynu roztwór 1% był odpowiednio rozcieńczony przed użyciem płynem Elliota.

Po zakończeniu perfuzji roztworem radioaktywnym układ komorowy przepłukano 2 ml płynu Elliota.

Materiał mózgowy utrwalono następnie w 3 grupach odrębnymi technikami. Grupa I — utrwalanie w formalinie; Grupa II — utrwalanie w glutaraldehydzie; Grupa III — utrwalanie w ciekłym azocie (metoda mrozeniowo-próżniowa).

Grupa I. U 4 kotów (po 2 z każdej serii eksperymentalnej) wyko-

* Wszystkie badania doświadczalne do tej części pracy wykonano w Section of Neuropathology, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, NIH, USA w ramach umowy PL-480 nr 227706.

nano perfuzję przez serce (technika wg Cammermayera 1961) 10% roztworem formaliny w soli fizjologicznej. Po ukończonej perfuzji mózgi wyjęto z czaszki, pokrajano w płaszczyźnie czołowej na bloki grubości 0,5—1,0 cm i ponownie umieszczono w formalinie na 24 godziny. Następnego dnia bloki w sposób typowy przeprowadzono do zatopienia w parafinie. Cztery koty (po 2 z każdej serii eksperymentalnej) były zabite przez otwarcie serca i wykrwawione. Mózgi wyjęto natychmiast i umieszczono na 3 godziny w roztworze formaliny (j.w.). Następnie krajano je na bloki i utrwalono w formalinie jeszcze przez 24 godziny. Materiał w sposób typowy przeprowadzono do parafiny.

Grupa II. U 2 kotów, po 1 z każdej serii eksperymentalnej, wykonano perfuzję poprzez serce roztworem glutaraldehydu. 25% roztwór glutaraldehydu rozcieńczono roztworem McEvansa w stosunku 1:6. W roztworze McEvansa zamiast dextrozy użyto cukrozy w ilości 9 g/1 litr.

Perfuzję rozpoczęto roztworem McEvansa o temp. ok. 37°C. Po 10 sekundach roztwór McEvansa zastąpiono roztworem glutaraldehydu (j.w.). Czas perfuzji wynosił 1 godzinę. Po zakończeniu perfuzji zwierzęta dekapitowano i głowy pozostawiono w lodówce o temperaturze +4°C na 1 godzinę. Po wyjęciu mózgu z czaszki krajano go na bloki grubości 0,5 cm i pozostawiono w roztworze glutaraldehydu (j.w.) w temperaturze 4°C do następnego dnia. Skrawki płukano następnie przez 3 godziny w 50% płynie McEvansa, z dodatkiem 14 g cukrozy na 1 litr (płyn zmieniano co 12—15 minut). Utrwalony w ten sposób materiał częściowo krajano na mikrotomie mrozeniowym, częściowo przeprowadzono typowo do parafiny.

Grupa III. 6 kotów (po 3 z każdej serii eksperymentalnej) zabito, po ukończeniu perfuzji komorowej, przez wykrwawienie. Bezpośrednio po zabiciu pobierano wycinki z kory i opon miękkich z płatów: skroniowego, ciemieniowego i potylicznego półkuli prawej oraz z mózdzku. Następnie otwierano komorę, po stronie przeciwnej od wklucia do perfuzji, i pobierano wycinki ze splotu naczyniastego oraz ze ściany komory bocznej. Te wycinki obejmowały głowę jądra ogoniastego, istotę białą i korę ammonalną. Pobierano również splot z komory IV. Wycinki w mózgu były bezpośrednio po pobraniu zamrażane w izopentanie, chłodzonym w płynnym azocie o temp. —145°. Wycinki ze splotu, przed zamrożeniem w izopentanie, płukano w roztworze Geya. Zamrożone skrawki przenoszono do aparatu mrozeniowo-próżniowego typu Canalco. Odwadniano je w próżni o temp. —35°C przez 3 dni, po czym zatopiono w parafinie.

Dodatkowo od 2 kotów z serii albuminowej pobrano przyżyciowo wy-

ciniki z kory skroniowej i mózdzku i przygotowano je technicznie tą samą metodą mrozeniowo-próżniową.

Wszystkie skrawki pobrane do metody grupy III nie przekraczały średnicy 2 mm.

T e c h n i k a a u t o r a d i o g r a f i c z n a. Skrawki grubości 6 μ kładziono na szkiełka pokryte roztworem 0,25% chrom-aluminium. Po odparafinowaniu i wysuszeniu skrawków zanurzano je w emulsji NTB-3 (technika Kopriwa i Leblond 1962). Po dwutygodniowej ekspozycji autoradiogramy wywołano i barwiono hematoksyliną-eozyną lub krezył-fioletem. Po odwodnieniu w alkoholu i prześwietleniu w ksyle nie montowano je w sposób zwykły.

Wyniki

W przebadanym materiale nie stwierdzono różnic w rozłożeniu znakowanych albumin i globulin. Istotne różnice zanotowano natomiast w lokalizacji białek, w zależności od użytej techniki utrwalania i przeprowadzenia materiału.

W grupie formalinowej i glutaraldehydowej znakowane białko występowało w korze, szczególnie u podstawy zawojów. Nie przechodziło ono natomiast z układu komorowego w okolicę lejka, jądra lejkowatego i półka ostatniego. Intensywna radioaktywność była widoczna w istocie szarej jąder podstawy, graniczących z układem komorowym. Przechodzenie białek z układu komorowego do przykomorowej istoty białej było ograniczone tylko do wąskiego podwyściółkowego pasa.

Autoradiogramy z grupy opracowanej metodą mrozeniowo-próżniową (liofilizowane) wykazały obecność znakowanych białek tylko w przestrzeni podpajęczynówkowej, bez przechodzenia do kory (ryc. 6). Małe kawałki tkanki pobrane do tej metody ze ścian komór bocznych nie pozwoliły stwierdzić, jak daleko w głąb struktur szarych przeszło znakowane białko. Splot naczyński wykazywał radioaktywność w pojedynczych kosmkach, w miejscu ich przyczepu do ścian układu komorowego (ryc. 7).

Omówienie wyników

Stwierdzenie przemieszczania się białek podczas utrwalania tkanki mózgowej (grupa formalinowa i glutaraldehydowa) ma duże znaczenie dla oceny wyników otrzymanych metodą autoradiograficzną: wskazuje na możliwość otrzymania wyników niezgodnych z rzeczywistym przy-

życiowym stanem rzeczy. Dlaczego otrzymujemy przechodzenie radioaktywnego białka do kory, jako stały artefakt, towarzyszący technice formalinowej i glutaraldehydowej — nie jest sprawą łatwą do wyjaśnienia. Ten sam typ utrwalania nie powoduje przechodzenia białek w okolicę pólka ostatniego, jądra lejkowatego i lejka oraz większości kosmków spłotu naczyniastego. Brak przenikania białka do pólka ostatniego i lejka jest szczególnie ciekawy, ponieważ te właśnie okolice charakteryzują się brakiem bariery krew-mózg dla standardowych indykatorów. Być może, przechodzenie białka z przestrzeni podpajęczynówkowej do kory jest związane z obrzękiem mózgu, powstałym w czasie utrwalania. W korze uciśniętej przez kości pokrywy czaszki obrzęk może być większy, stąd łatwiejsze przemieszczanie białka z przestrzeni podpajęczynówkowej do kory. W końcowej fazie doświadczenia w komorach stężenie białka radioaktywnego było o wiele mniejsze niż w przestrzeni podpajęczynówkowej. Dlatego też mogło ono nie zostać wtłoczone w dostatecznej ilości, w czasie perfuzji, w okolicę podwzgórza i pólka ostatniego.

Przechodzenie białka do kory, obserwowane przez Bowshera (1957) oraz Lee i Olszewskiego (1960), wyjaśnia się zatem jako wynik artefaktu technicznego. Jeżeli natomiast Klatzo i wsp. (1963), posługując się metodą formalinową, nie stwierdzili obecności białek w korze, to tłumaczy się to mniej czułym traserem, jakim jest fluoresceina w porównaniu z izotopami. Ilość białek wtłoczonych do kory w czasie utrwalania musi być na tyle niewielka, że daje się wyśledzić tylko w technice autoradiograficznej.

Natomiast rozłożenie białka znakowanego w strukturach przykomorowych było takie samo, niezależnie od stosowanej techniki; przemawia to za przyżyciowym pasażem białka w te okolice.

W naszych seriach doświadczeń rozłożenie albumin i globulin w strukturach przykomorowych przedstawiało się jednakowo. Klatzo i wsp. (1963), używając globulin znakowanych fluoresceiną izotiocyjanatową, nie obserwowali przechodzenia ich do tkanek okołokomorowych. Smith i wsp. (1964) badali transport białka przez izolowany spłot naczyniasty zarodków kurzych i wykazali różnice w przechodzeniu globulin znakowanych fluoresceiną izotiocyjanatową i globulin znakowanych I-125. Zestawienie tych wszystkich wyników mogłoby przemawiać za tym, że aktywny transport globulin, znakowanych różnymi traserami, może być różny także i w warunkach przyżyciowych. Znakowane białko było także obecne w splocie naczyniastym, w zrębie nielicznych kosmków, w miejscu przyczepu spłotu do ścian układu komorowego. Obraz ten sugeruje przechodzenie białka z tkanek przykomorowych do zrębu łącznotkankowego spłotu, nie zaś bezpośrednio z płynu przez nabłonek spłotu.

IV. BARIERA KREW-MÓZG DLA ALBUMIN W WARUNKACH OBRZĘKU MÓZGU

Z postawionych sobie, we wstępnej części pracy, zadań zagadnienie powyższe jest ostatnim dla objętego badaniami etapu. Bezpośrednim celem tej ostatniej grupy doświadczeń jest przebadanie przy pomocy znakowanego białka, czy okolica objęta obrzękiem jest równoznaczna okolicy mózgu, w której uległa przerwaniu bariera krew-mózg.

*Materiał i metoda *)*

Doświadczenia przeprowadzono na 48 kotach wagi 2,5 — 3 kg. Uszkodzenie mózgu wytwarzano przez przyłożenie do kory płytki aluminiowej, oziębionej do -65°C (standardowe przerywanie bariery krew-mózg, Klatzo i wsp. 1958). Czas oziębienia wynosił 15 sekund. Jako traser użyto albuminy bydłowej, znakowanej fluoresceiną izotiocyanatową, oraz albuminy ludzkiej, znakowanej I-125. 8,6% roztwór albuminy, znakowanej fluoresceiną, wstrzykiwano dożylnie w ilości 30 ml niezależnie od wagi kota. 1% roztwór albuminy znakowanej I-125 podawano dożylnie w ilości 1 mc/kg. Radioaktywność właściwa roztworu 350 $\mu\text{c/ml}$.

Zwierzęta użyte do doświadczeń podzielono na 3 grupy.

W grupie I traser był podawany przed wywołaniem urazu kory. Zwierzęta zabijano w czasach: 5 min., 15 min., 30 min., 1 godz., 2 godz., 4 godz., 10 godz. i 24 godz. po wytworzeniu urazu.

W grupie II traser podawano po wytworzeniu urazu. Zwierzęta były zabijane w czasach: 5 min., 15 min., 30 min., 1 godz., 2 godz., 4 godz., 10 godzin i 24 godzin po podaniu traseru. W chwili wstrzyknięcia traseru czasy te odpowiadały 23 godz. 55 min., 23 godz. i 45 min., 23 godz. i 30 min., 23 godz., 22 godz., 20 godz., 14 godz. i 24 godz. obrzęku mózgu.

W grupie III koty zabijano w 2 godz., 4 godz., 10 godz. i 24 godz. po urazie, natomiast traser podano wszystkim zwierzętom na 1 godzinę przed śmiercią.

Wszystkie zwierzęta zabijano przez ostre wykrwawienie. Mózgi natychmiast po zgonie wyjmowano z jamy czaszki i krojono w płaszczyźnie czołowej na trzy części: jedno z cięć przechodziło przez środek pola urazu korowego. Mózgi, z grupy znakowanej fluoresceiną, zaraz po wyjęciu oglądano w świetle lampy ultrafioletkowej (Hanovia U. V). Całość

*) Wszystkie badania doświadczalne do tej części pracy wykonano w: Section of Neuropathology, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Diseases and Blindness, NIH, USA w ramach umowy PL-480 nr 227706. Uzyskane wyniki były przedstawione na Latinoamerican Meeting of Neuropathology, Buenos Aires 1963.

materiału utrwalono w 10% roztworze formaliny w soli fizjologicznej. Następnego dnia krojono, na mikrotomie mroźniowym, skrawki grubości 6—10 μ , montowano w 50% glicerolu i oglądano w mikroskopie fluorescencyjnym (palnik rtęciowy H B O-200, filtry BG 12, GG 4, OG 4). Autoradiogramy wykonano taką samą techniką, jak w poprzedniej części pracy. Czas ekspozycji wynosił 10—30 dni.

Wyniki

U zwierząt z grupy I (traser podany przed wytworzeniem ogniska urazu) obserwowano ścisłą zależność pomiędzy wielkością pola zielonej fluorescencji a czasem trwania uszkodzenia. Koty zabite w 5 minut miały rąbek fluoryzujący w powierzchniowych warstwach kory. W 30 minut po urazie fluoryzowała górna połowa uszkodzonego zakrętu. Po 2 godzinach pas zielonej fluorescencji stopniowo rozszerzał się na istotę białą sąsiednich zakrętów, osiągając maksimum zasięgu w 24—48 godzin po urazie (ryc. 8).

W grupie II, gdzie traser podano w takim czasie po urazie, że obrzęk mózgu już się rozwinął, widać było stopniowe rozprzestrzenianie się fluoryzującego białka z pola uszkodzenia do tkanek objętych obrzękiem. I tak w mózgach zwierząt, którym przed 24 godzinami „przerwano barierę”, a zabito w 5 min. po podaniu znakowanego białka, rąbek zielonej fluorescencji obejmował powierzchniowe warstwy kory uszkodzonego zakrętu. W miarę przedłużania się czasu krążenia traseru we krwi pas zielonej fluorescencji rozszerzał się z pola uszkodzenia na pole objęte obrzękiem. Po 10 godzinach obszar fluoryzujący odpowiadał swoją wielkością obszarowi, jaki obserwowano u zwierząt, którym podano traser przed urazem kory i zabito w 10 godzin po wytworzeniu uszkodzenia kory (ryc. 8).

W doświadczeniach grupy III (traser podawany w różnym czasie po urazie, a koty zabijane w godzinę po podaniu białka) pole zielonej fluorescencji obejmowało 1/3 części zakrętu, niezależnie od czasu trwania uszkodzenia (czas ten ograniczony był do 24 godzin). Obraz ten odpowiadał w przybliżeniu temu zakresowi fluorescencji, jaką obserwowano u zwierząt, którym podano znakowane białko przed uszkodzeniem kory i zabito w 30 min. po wytworzeniu urazu (ryc. 8 seria I.) W mikroskopie fluorescencyjnym, w skrawkach uzyskanych w grupie I, stwierdzono obecność pozanaczyniową znakowanego białka, w polu odpowiadającym zakresowi fluorescencji obserwowanej makroskopowo. Niezależnie od tego, czy koty były zabite w 5 min., czy w 24 godziny po urazie, w polu uszkodzenia korowego wszystkie naczynia były otoczone przez jeziora

intensywnie fluoryzującego wysięku. Natomiast obraz tkanek dalej położonych, gdzie widać było zieloną fluorescencję, odpowiadał temu, co Klatzo i wsp. (1962) określali jako „fluorescencję pstrokatą: (mottled). W polu tkankowym objętym pstrokatą fluorescencją tylko gdzieś gdzie widać było pewne zagęszczenie fluoryzującego materiału wokół naczyń. W przypadkach, w których traser krążył dłużej we krwi, komórki glejowe miały dyskretną, wewnątrzplazmatyczną fluorescencję.

Brzegi pola fluoryzującego miały granice ostre. Ich zielona fluorescencja odcinała się wyraźnie od niebieskiej autofluorescencji istoty białej. W polu obrzęku, do którego traser nie dotarł, naczynia zawierały materiał fluoryzujący wyłącznie wewnątrz światła naczyniowego.

W skrawkach pobranych od zwierząt grupy II i III (traser podawany w różnym czasie po urazie) stwierdzano przesuwanie się znakowanego białka z pola urazu do tkanek, odpowiednio do czasu krążenia traseru. Z uszkodzonych oponowo-korowych naczyń wyciek białka był widoczny jeszcze w 48 godzin po zabiegu. Mimo obfitego „wylewu” białka z pola uszkodzenia do tkanek otaczających granica pomiędzy polem gdzie był traser a pozostałą otaczającą obrzękłą tkankę mózgową była bardzo ostra. Poza pasmem „wycieku” w polu obrzękłej tkanki otaczającej, w żadnej przestrzeni przynaczyniowej nie spotkano znakowanych białek. Badania z albuminą ludzką znakowaną I—125 dały wyniki identyczne do badań z fluoresceiną.

Wyciek radioaktywnego białka wyłącznie z naczyń w polu uszkodzenia kory i brak wzmożonej przepuszczalności bariery krew-mózg dla badanego traseru w polu poza uszkodzeniem kory, ale objętym obrzękiem ilustrują ryciny: 9a i 9b. Zmiany histologiczne, obserwowane w polu uszkodzenia kory oraz w okolicach przyległych, były identyczne z opisanymi przez Klatzo i wsp. (1958).

Omówienie wyników

Wyniki wykonanych doświadczeń wskazują, ponad wszelką wątpliwość, że pole przerwania bariery krew-mózg nie pokrywa się z polem obrzęku mózgu, stąd na pytanie wprowadzające do tej części pracy można odpowiedzieć zdecydowanie przecząco.

Traser podawany w różnym czasie po wytworzeniu „przerwania bariery” wydostawał się zawsze i wyłącznie tylko z naczyń w polu uszkodzenia i stamtąd stopniowo przechodził do otaczających tkanek. Szczególnie wyraźnie ilustruje to druga grupa doświadczeń: w kilka godzin po wytworzeniu uszkodzenia, kiedy obrzęk mózgu otaczających tkanek już się zdołał rozwinąć, znakowane białko pojawia się tylko i wyłącznie w miejscu pierwotnego uszkodzenia i dopiero stamtąd przechodzi dalej,

tą samą drogą, co w grupie I. Ani jedno naczynie w polu obrzęku poza miejscem uszkodzenia nie wykazuje „przerwania bariery”. Badania w mikroskopie fluorescencyjnym oraz autoradiogramy potwierdziły tylko interpretację obrazów makroskopowych, uzyskanych w lampie ultrafioletowej.

Z drugiej strony należy zwrócić uwagę na inny aspekt stwierdzonych faktów. Ognisko uszkodzenia kory, z przerwaniem bariery, obejmowało tylko powierzchowne warstwy kory. Natomiast, pomimo braku wzmożonej przepuszczalności ścian naczyń, poza tym ogniskiem, wyznaczonym w nim białko w ciągu 24 godzin dochodziło do okolic bardzo od miejsca urazu odległych. Świadczy to o możliwości przechodzenia białka, przede wszystkim poprzez istotę białą, z miejsca przerwania bariery do bardzo odległych struktur mózgowych. Ustalenie, jakimi dokładnie drogami białko to się rozprzestrzenia, wymaga dalszej serii badań w mikroskopie elektronowym. Doświadczenia serii III (traser podawany w różnych fazach obrzęku) wykazały, że w tkance objętej obrzękiem znakowane białko przesuwa się ze zwolnioną szybkością (ryc. 8, grupy I i III).

Szybkość ta jednak była jednakowa, niezależnie od czasu trwania obrzęku. Być może, te różnice w szybkości rozprzestrzeniania się albumin, w zależności od tego, czy zostały one wstrzyknięte przed, czy po przerwaniu bariery, można by tłumaczyć maksymalną przepuszczalnością ścian naczyń w pierwszej godzinie po urazie. Zapewne również i wysycenie tkanek płynem obrzękowym może mieć wpływ na szybkość przesuwania się traseru w polu obrzęku. Wobec braku kontroli ilościowej wycieczki białka trudno jest ocenić, czy w 2 godziny po urazie i w 24 godziny po urazie wydostaje się ta sama ilość białka, tak jak to sugerują wyniki uzyskane przez nas w III grupie doświadczalnej (ryc. 8, seria III).

PODSUMOWANIE OGÓLNE

Przeprowadzone w części I niniejszej pracy badania nad pasażem białek z krwi do ośrodkowego układu nerwowego wykazały przechodzenie znakowanych białek do tych samych okolic mózgu, do których z łatwością przechodzą Na-fluoresceina i błękit trypanu. Różnice w wielkości cząsteczek białka i barwików kwaśnych są tego rzędu, że trudno jest przypuścić, by ten sam mechanizm transportu był odpowiedzialny za przechodzenie albumin i barwików kwaśnych. Możliwość wiązania się barwików kwaśnych z białkami i przechodzenie ich w kompleksie białkowym do podwzgórza czy półka ostatniego odpada, ponieważ błękit trypanu wiąże się z białkiem w stosunku 2 mole błękitu trypanu na

1 mol białka (Rawson 1943, Allen i Orahowats 1950), co nie wystarczyłoby do jego uwidocznienia się w kompleksie białkowym w tych okolicach. Trzeba zatem przyjąć istnienie odrębnych mechanizmów aktywnego transportu białek i dla barwików kwaśnych na tak małych obszarach, jak jądro lejkwate, lejek i półko ostatnie. Dalszym dowodem istnienia bardzo zróżnicowanych form transportu w tych okolicach jest nieprzechodzenie globulin do jądra lejkwatego i strefy granicznej w półku ostatnim. Badania nad rolą splotu naczyniastego w transporcie białka do płynu mózgowo-rdzeniowego, podjęte w II części pracy, nie dały wyników jednoznacznych. Wstrzyknięte białko było obecne prawie natychmiast w zrębie splotu, natomiast nie udało się go wykryć w nabłonku splotu, nawet po jednej godzinie od momentu podania.

Trudności w uzyskaniu dobrej rozdzielczości obrazu przy badaniach autoradiograficznych z I—125, jako traserem, jak również i możliwość przemieszczania się białka w trakcie utrwalania materiału dodatkowo utrudniały interpretację autoradiogramów. Nie udało się również wykazać w obrębie cytoplazmy nabłonka splotu obecności podanej ferrytyny. Ilość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niewielka. Być może, przechodzi ona tak wolno i w tak małych ilościach przez splot naczyniasty, że stosowane dotychczas metody są mało czułe dla uchwycenia miejsca tego transportu.

Oczywiście, istnieje i inna możliwość interpretowania tego niepowodzenia. Splot naczyniasty może nie być główną drogą pasażu białek z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego. Na taki stan rzeczy wskazywałyby doświadczenia Beringa (1955), który po usunięciu splotu naczyniastego z komór bocznych nie miał istotnych zmian w koncentracji białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. Białko, podane dożylnie, prawie natychmiast pojawia się w podwzgórzu i w półku ostatnim. Okolice te graniczą bezpośrednio z przestrzeniami płynowymi, można by zatem przyjąć możliwość, że białko do płynu przechodzi właśnie z tych pól. Niezależnie od tego, jaka jest rola splotu w transporcie białka do płynu mózgowo-rdzeniowego, jest rzeczą niewątpliwą, że bierze on udział w wymianie pewnych związków (Sweet i wsp. 1954) pomiędzy krwią i płynem mózgowo-rdzeniowym. Jaką drogą ten transport się odbywa, nie można jeszcze powiedzieć z całą pewnością. Obecność dość licznych pęcherzyków pinocytarnych w podstawnej błonie komórkowej oraz ultrastruktura komorowej powierzchni nabłonka splotu wskazują na możliwości transportu śródkomórkowego. Występowanie wśród palczastych mikrokosmków tworów polipowatych, wypełnionych zawartością cytoplazmy, które po oderwaniu się od komórki, mogłyby przekazywać swoją zawartość do płynu mózgowo-rdzeniowego, mogłoby być jedną z form tego śródkomórkowego transportu (Breeman i Clemente 1955).

Badania wykonane w części III pracy nad pasażem białek z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu, przy zastosowaniu różnych metod utrwalania materiału dały bardzo ciekawe wyniki. Okazało się mianowicie, że w czasie utrwalania materiału może dojść do dużego przemieszczenia znakowanych białek w okolice, do których normalnie, na drodze aktywnego transportu, białka nie przechodzą.

Łatwy pasaż globulin, znakowanych I—125, do okołokomorowych struktur szarych i nieprzechodzenie tychże do tkanki mózgowej w kompleksie z fluoresceiną izocyjanatową (Klatzo i wsp. 1963) zwraca uwagę na możliwość istnienia różnych form transportu dla tych samych związków, ale oznaczonych różnymi indykatorami. Niezmiernie ciekawe było stwierdzenie, że białka z płynu mózgowo-rdzeniowego nie przechodzą do półka ostatniego i do podwzgórza, do których to okolic przedostają się z łatwością po podaniu dożylnym. Fakt ten świadczyłby o istnieniu w okolicach przykomorowych mechanizmów jednokierunkowego transportu dla białka. Przy czym w półku ostatnim i w podwzgórzu byłyby to kierunek: krew — tkanka mózgowa, natomiast poza podwzgórzem i area postrema transport odbywałby się w kierunku płyn mózgowo-rdzeniowy — tkanka. Ostatnio Steinwall (1961) wysunął hipotezę istnienia w mózgu jednokierunkowego transportu dla reszt kwaśnych w kierunku: tkanka-krew. Stąd też, zdaniem Steinwalla, barwiki kwaśne nie mogą przechodzić do mózgu, ponieważ nie mogą poruszać się „pod prąd”.

Wiśniewski i Klatzo (nieopublikowane doświadczenia) podawali dożylnie zwierzętom doświadczalnym Na-fluoresceinę, przeprowadzając równocześnie perfuzję układu komorowego znanymi inhibitorami aktywnego transportu (strofantyna, azydek sodu). Nie zaobserwowali jednak przechodzenia fluoresceiny do mózgu, czego należałoby się spodziewać, zgodnie z hipotezą Steinwalla. Badania wykonane w ostatniej części pracy nad pasażem białka ze krwi do mózgu w warunkach przerwanej bariery wykazały, że pole obrzęku mózgu nie pokrywa się z polem przerwanej bariery krew-mózg.

Badania te zwracają uwagę na niezmiernie istotny w badaniach z traserami czynnik czasu. Czas od podania traseru decyduje o tym, czy uzyskany obraz wskaże miejsce przerwanej bariery, czy także i całą okolicę mózgu, objętą obrzękiem.

Spostrzeżenie to może mieć bezpośrednie znaczenie praktyczne dla oceny wyników gammaencefalografii. Pole zaciernionej kliszy w pierwszej fazie po wstrzyknięciu traseru będzie wykazywało miejsce przerwania bariery. Natomiast zdjęcia uzyskane w okresie późniejszym wykazą rozległość obrzęku mózgu. Znajomość dynamiki szerzenia się traseru w polu obrzęku pozwoli również na lepsze dobranie czasu, w jakim po-

winno być wykonane badanie po podaniu izotopu. Tam, gdzie spodziewane jest rozległe uszkodzenie bariery, lepsze wyniki uzyska się wkrótce po podaniu izotopu. Natomiast tam, gdzie uszkodzenie jest niewielkie, należy poczekać dłużej na wydostanie się dostatecznej ilości znakowanego białka lub innego traseru przez ściany uszkodzonego naczynia.

Przenosząc uzyskane wyniki w dziedzinę bezpośrednich analogii klinicznych, może warto zwrócić uwagę na jeszcze jedną interpretację praktyczną zjawisk znanych w patologii. Wiadomo, że w glejakach mózgu bariera krew-mózg ulega przerwaniu. Ishii i Tani (1963), badając ultrastrukturę naczyń w guzach, nie znaleźli różnic w budowie śródbłonek naczyń guza i tkanki niezmienionej nowotworowo. W świetle wyników przedstawionych doświadczeń można by przyjąć, że przerwanie bariery następuje w guzie tylko w bardzo niewielkim polu, np. polu objętym martwicą lub odpowiednimi zmianami wstecznymi. Z tych okolic białko znakowane może przeciekać dalej, przechodząc zarówno do tkanek nowotworowych, jak i graniczących z nimi niezmienionych tkanek mózgu, z nieuszkodzoną barierą.

WNIOSKI KOŃCOWE

1. Albuminy znakowane I—131 i I—125 przechodzą do tych samych okolic mózgu, które są przepuszczalne dla barwików kwaśnych.
2. Naczynia krwionośne w jądrze lejkowatym i w strefie pogranicznej półka ostatniego nie są przepuszczalne dla gamma globulin, znakowanych I—131 i I—125.
3. W obrębie okolic, które przyjęło się uważać za pozbawione bariery krew-mózg, istnieją różne formy aktywnego transportu dla barwików kwaśnych, dla albumin i globulin.
4. Splot naczyniasty nie jest prawdopodobnie główną drogą pasażu białek ze krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego.
5. Białka z płynu mózgowo-rdzeniowego nie przechodzą do kory (w ilościach, które byłyby wykrywalne techniką autoradiograficzną).
6. Proces utrwalania materiału (formalina, glutaraldehyd) jest przyczyną przemieszczania się białek z płynu mózgowo-rdzeniowego do kory.
7. Istnieją w mózgu mechanizmy transportu jednokierunkowego dla białek. W okolicach półka ostatniego, strefie pogranicznej półka, w lejku i jądrze lejkowatym jest to kierunek krew-tkanka mózgowo; w okolicach przykomorowych białko przechodzi w kierunku płyn mózgowo-rdzeniowy-tkanka mózgowo.

8. Pole obrzęku mózgu nie pokrywa się z polem uszkodzenia bariery krew-mózg.

9. Poza miejscem bezpośredniego uszkodzenia naczynia w polu obrzęku nie wykazują zwiększonej przepuszczalności dla albumin.

10. Z miejsca, w którym bariera została przerwana, białko wycieka i przedostaje się do bardzo odległych okolic mózgu przede wszystkim poprzez istotę białą.

11. Spostrzeżenia, zawarte w punktach 8 — 10, mają bezpośrednie zastosowanie praktyczne w ocenie wyników badań nad obrzękiem mózgu w technice autoradiograficznej i w gammaencefalografii.

X. Висьневски

ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ БАРЬЕРА:

КРОВЬ-МОЗГ, КРОВЬ-СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ И СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ-МОЗГ ДЛЯ БЕЛКОВ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ, А ТАКЖЕ БАРЬЕРА КРОВЬ-МОЗГ ДЛЯ АЛБУМИНОВ В ОТЕКЕ МОЗГА

Содержание

Целью предпринятых исследований было установить:

I — как представляется барьер кровь-мозг для белков в физиологических условиях.

II — Как представляется проникновение белков из крови в спинномозговую жидкость и

III — из спинномозговой жидкости в мозг в физиологических условиях.

IV — Каким изменениям подлежит барьер кровь-мозг по отношению к белкам в условиях отека.

Вся работа соответственно вышеуказанным пунктам разделяется на четыре части. При каждой части дается тщательная методика исследований и экспериментальный материал.

Опыты проводились на кошках, крысах и мышках. Индикаторами послужили: альбумин человека меченный иодом 131 и 125 и коровий альбумин меченный изотиоцианатовым флуоресцеином, коровий глобулин меченный иодом 125 и ферратин.

Заключительные выводы из проведенных исследований сопоставляются в следующих пунктах:

1. Альбумин меченный J^{131} и J^{125} проникают в те-же области мозга, которые являются проницаемыми для кислых красителей.

2. Кровеносные сосуды в области воронкообразного ядра и в пограничной зоне *area postrema* являются непроницаемыми для гамма-глобулинов меченных J -131 и J -125.

3. В пределах участков, которые принято считать лишенными барьера кровь-мозг, существуют разнообразные формы активного транспорта для кислых красителей, для альбуминов и глобулинов.

4. Сосудистое сплетение не является повидимому главным путем пассажа белков из крови в спинномозговую жидкость.

5. Белки из спинномозговой жидкости не проникают в кору (в таких количествах, которые в состоянии определить автораддиографическая техника).

6. Процесс фиксации материала (формалин, глутаральдегид) является причиной перемещения белков из спинномозговой жидкости в кору.

7. В мозге существуют механизмы одностороннего транспорта для белков. В области *area postrema*, в пограничной зоне *area postrema* в воронке и в воронкообразном ядре, это направление кровь-мозговая ткань, в паравентрикулярных областях проникновение белка происходит по направлению спинномозговая жидкость-мозговая ткань.

8. Поле отека мозга не совпадает с полем повреждения барьера кровь-мозг.

9. Вне очага непосредственного повреждения сосуда в поле отека не отличаются повышенной проницательностью для альбуминов.

10. Из области в которой барьер был нарушен белок вытекает и проникает в весьма отдаленные участки мозга прежде всего через белое вещество.

11. Наблюдения выраженные в пунктах 8—10 находят непосредственное практическое применение при оценке результатов исследований над отеком мозга по автораддиографическому и гаммаэнцефалографическому методам.

H. Wiśniewski

STUDIES ON THE PERMEABILITY OF THE BLOOD-BRAIN,
BLOOD-CEREBRO-SPINAL FLUID AND CEREBRO-SPINAL FLUID-BRAIN
BARRIERS FOR PROTEINS UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND OF
THE BLOOD-BRAIN BARRIER FOR ALBUMINS IN CEREBRAL EDEMA

Summary

The purpose of this work was to study:

I — the permeability of the blood-brain barrier for proteins under physiological conditions;

II — the transport of proteins from the blood to the cerebrospinal fluid;

III — the transport of proteins from the cerebrospinal fluid to the blood; and

IV — the behavior of the blood-brain barrier with reference to proteins under conditions of edema.

The paper is accordingly divided into four sections, in each of which the methods and experimental material are described. Experiments were carried out with cats, rats and mice. Human albumin labelled with ^{131}I and ^{125}I , bovine albumin labelled with fluorescein isothiocyanate, and bovine globulins labelled with ^{125}I and ferritin were used as tracers. The final conclusions are summarized in the following points:

1. Albumins labelled with ^{131}I and ^{125}I are transported to the same cerebral areas which are permeable to acid dyes.

2. The blood vessels in the infundibular nucleus and bounding zone of the *area postrema* are not permeable to gamma-globulins labelled with ^{131}I and ^{125}I .

3. In areas commonly considered not to have a blood-brain barrier various forms of active transport of acid dyes, albumins and globulins exist.

4. The choroid plexus is probably not the main route through which proteins are transported from the blood to the cerebrospinal fluid.
5. Liquor proteins do not pass to the cortex (in amounts detectable autoradiographically).
6. Fixation of the material (with formalin, glutaraldehyde) causes proteins to pass from the cerebrospinal fluid to the cortex.
7. Unidirectional mechanisms of protein transport exist in the brain. In the area postrema, its bounding zone, the infundibulum and infundibular nucleus proteins are transported in the direction from blood to brain tissue; in the paraventricular region blood is transported from the cerebrospinal fluid to the brain tissue.
8. The area of cerebral edema does not coincide with the area in which the blood-brain barrier is damaged.
9. Apart from the immediate site of damage, the blood vessels in edematous brain tissue do not exhibit increased permeability for albumins.
10. At points where the barrier is interrupted, protein leakage takes place and proteins may penetrate to distant parts of the brain, especially through the white substance.
11. The observations summarized under 8—10 are directly applicable in practice in the evaluation of results of studies on cerebral edema by the techniques of autoradiography and gamma-encephalography.

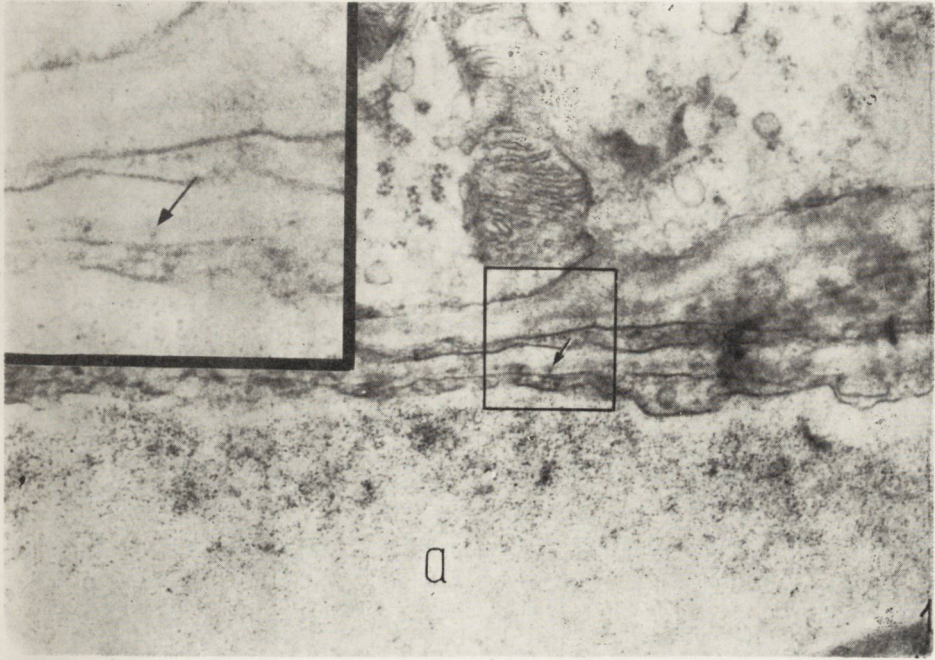
PIŚMIENNICTWO

1. Allen T. H. and Orabowats P. D.: Combination of toluidine dye isomers with plasma albumin. *Am. J. Physiol.* 1950, 161, 473—482.
2. Bakay L.: The blood brain barrier with special regard to the use of radioactive isotops. Thomas. Springfield, 1956.
3. Bakay L.: In *Metabolism of the nervous system*. Pergamon, London 1957, 136.
4. Bakay L.: Neue Ergebnisse in der Blut Hirnschranke Forschung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1961, 182, 238—249.
5. Bering E. A.: Studies on the role of the choroid plexus in tracer exchanges between blood and cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.* 1955, 12, 385—392.
6. Bouton S. M.: Cerebral air embolism and vital staining contribution to the experimental study of the blood-brain barrier. *Arch. Neurol. and Psych.* 1940, 43, 1151—1162.
7. Bourfford G.: Injection des couleurs de benizidine aux animaux normaux. *Ann. Inst. Pasteur.* 1906, 20, 539—546.
8. Bowsher D.: Pathways of absorption of protein from the cerebrospinal fluid. An autoradiographic study in the cat. *Anat. Rec.* 1957, 128, 23—39.
9. Bowsher D.: *Cerebrospinal fluid dynamics in health and disease*. Thomas. Springfield Ill. USA, 1960.
10. Brackenridge C. J.: Cerebrospinal fluid protein fractions in health and disease. *J. of Clinical Path.* 1962. 15. 206—210.
11. Van Breeman V. L. and Clemente C. D.: Silver deposition in the central nervous system and the hematoencephalic barrier studied with the electron microscope. *J. Biophys. Biochem. Cyt.* 1955, 1, 161—166.
12. Broman T.: The permeability of the cerebrospinal vessels in normal and pathological conditions. *Ejner. Copenhagen.* Munksgaard 1949, 92.

13. Broman T.: On basic aspects of the blood brain barrier. *Acta Psychiatr. Scand.* 1955, 30, 115—124.
14. Broman T.: Supravital analysis of disorders in the cerebrovascular permeability. III A. Critical analysis of the technique and results obtained in experimental animals. *Acta Psychiatr. (Kbh)* 1950, 25, 19—31.
15. Broman T., Radner S. and Svanberg T.: Supravital analysis of disorders in the cerebrovascular permeability. IV Studies of the technique and survey of some new results. *Acta Psychiatr.* 1950, 25, 121—135.
16. Cammermayer J.: The importance of avoiding „dark” neurones in experimental neuropathology. *Acta Neuropath.* 1961, 1, 245—270.
17. Coulter J. R.: Filtration coefficient of the capillaries of the brain. *Am. J. Physiol.* 1958, 195, 2, 459—464.
18. Crone C.: Om diffusionem of nagle organisk non elektrolyter frablod til hjer nevoex. Munksgaard. Copenhagen, 1961.
19. Davson K.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. Churchill. J. A. Ltd. London. 1956, 388.
20. Davson H.: In *Handbook of Physiology* (Field Magam Hales, eds). Williams and Wilkins Co Baltimore, 1960, 1761.
21. Eayrs J. T. and Goodhead B.: Postnatal development of the cerebro — cortex in the rats. *J. Anat.* 1959, 93, 385—402.
22. Von Economo C.: Ein Koeffizient für die organizatonshöhle der Grosshirnrinde. *Klinische Wschr.* 1926, 5, 593—595.
23. Edström R. and Steinwall O.: The blood brain barrier phenomenon the relative importance of permeability and cellular transport mechanisms. *Acta Neurol. Scand.* 1961, 37, 1—21.
24. Ehrlich O.: *Das Sauerstoff Bedürfnis des organismus.* Hirschwald. Berlin 1885, 69—72.
25. Fishmann R. A.: Exchange of albumin between plasma and cerebrospinal fluid. *Am. J. of Physiol.* 1953, 175, 96—98.
26. Feldberg W. and Fleischhauer K.: Penetration of bromphenol blue from the perfused cerebral ventricles into the brain tissue. *J. of Physiol.* 1960, 150, 451—462.
27. Friedman U.: Blood brain barrier. *Physiol. Rev.* 1942, 22, 125—145.
28. Gabryel P.: *Badania doświadczalne obrzęku tkanki mózgowej.* Poznań. Zakł. Graf nr. 1. Poznań, 1961.
29. Geiger A.: Correlation of brain metabolism and function by the use of a brain perfusion method in situ. *Physiol. Rev.* 1958, 138, 1—20.
30. Geiger A.: In *Neurochemistry* 2-nd ed. (K. A. C. Elliott, Page I. H., and Quested J. H.) Thomas, Springfield 1962, 128—149.
31. Gerschenfield H. M., Tramezzani J. H. and De Robertis E.: Ultrastructure and function in neurohypophysis of the toad. *Endocrinology* 1960, 66, 468—741.
32. Goldman E. E.: *Abhandl. Königl. Preuss. Akad. der Wissensch.* Berlin, 1913.
33. Heinz E.: In: *Biochemie des activen transportes.* Springer. Frankfurt. 1961, 167.
34. Hess A.: The ground substance of the central nervous system revealed by histochemical staining. *J. Comp. neurol.* 1953, 98, 69—92.
35. Hess A.: The ground substance of the developing central nervous system. *J. comp. Neurol.* 1955, 102, 65—73.
36. Hess A.: Blood brain barrier and ground substance of central nervous sy-

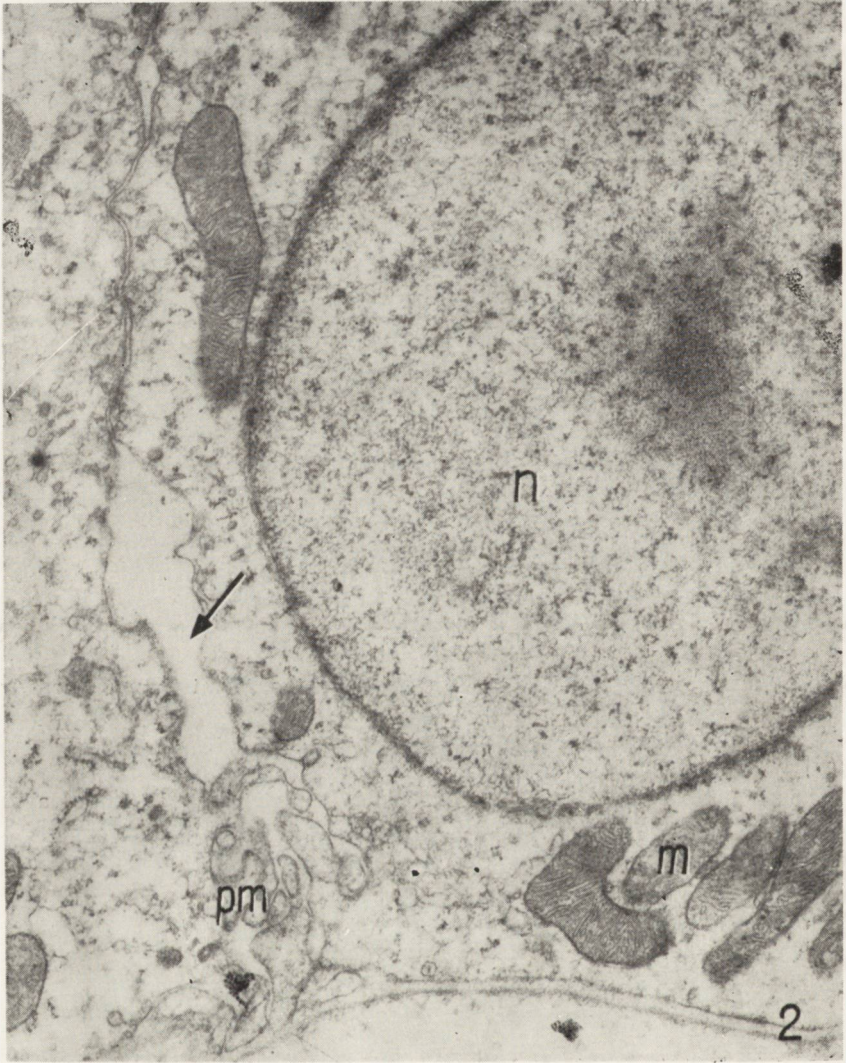
- stem. Similarities in development. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1955, 73, 380—386.
37. Hess A.: Blood brain barrier and ground substance of central nervous system. Effect of brain wounds. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1955, 74, 149—157.
 38. Hess A.: Further histochemical studies on the presence and nature of the ground substance of the central nervous system. *J. Anat. Lond.* 1958, 92, 298—303.
 39. Hess A.: The ground substance of the central nervous system and its relation to the blood brain barrier. *World Neurol.* 1962, 3, 118—125.
 40. Herlin L.: On phosphate exchange in the central nervous system with special reference to metabolic activity. *Acta Physiol. Scand.* 1956, suppl. 127, 137.
 41. Hoffman H. J. and Olszewski J.: Spread of sodium fluorescein in normal brain tissue. *Neurology.* 1961, 11, 1081—1085.
 42. Horsman E.: Was wissen wir über den intercellulären Raum in Zentralnervensystem? *World Neurol.* 1962, 3, 112—117.
 43. Ishii S. and Tani E.: Ontogenic studies on the rat brain capillaries in relation to the human brain tumor vessels. *Acta Neuropath.* 1963, 3, 253—270.
 44. Johnstone R. M. and Scholefield P. G.: In „Neurochemistry” 2 nd, ed. Elliott K. A. C., Page I. H. and Quastel J. H. Eds. Thomas. Springfield 1962, 376—398.
 45. Katzman R., Alen E., Wilson C.: Further observation on triethyltin edema. *Arch. of Neurol.* 1963, 9, 178—187.
 46. King L. S.: The hematoencephalic barrier. *Arch. of Neurol. and Psych.* 1939, 41, 51—72.
 47. Klatzo I., Piroux A. and Laskowski E. J.: The relationship between edema, blood-brain barrier and tissue elements in a local brain injury. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1958, 17, 548—564.
 48. Klatzo I. and Miquel J.: Observation on pinocytosis in nervous tissue. *J. of Neuropath. and Exp. Neurol.* 1960, 19, 475—487.
 49. Klatzo J., Miquel J. and Otenasek R.: The application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to the study of vascular permeability in the brain. *Acta Neuropath.* 1962, 2, 144—160.
 50. Klatzo J., Miquel J., Ferris P. J., Prokop J. D. and Smith D. E.: Observations on the passage of fluorescein labeled proteins (FLSP) from the cerebrospinal fluid. *J. of Neuropath. and Exp. Neurol.* 1963 in press.
 51. Kopriva B. M. and Leblond C. P.: Improvements in the coating technique of radioautography. *J. of Histochem. and Cytochem.* 1962, 10, 269—284.
 52. Kruhoffer P.: The pharmacology of membranes. The passage of substances across biological membranes. *J. of Pharmacy and Pharmacol.* 1961, 13, 193—203.
 53. Lajtha A. and Toth J.: The brain barrier system II. Uptake and transport of amino acids by the brain. *J. of Neurochem.* 1961, 8, 216—225.
 54. Lajtha A. and Toth J.: The brain barrier system III. The afflux of intracerebrally administered amino acids from the brain. *J. of Neurochem.* 1962, 9, 199—219.
 55. Lee J. C. and Olszewski J.: Penetration of radioactive bovine albumin from cerebrospinal fluid into brain tissue. *Neurology* 1960, 10, 814—822.
 56. Lisk R. D. and Newlon M.: Estradiol: Evidence for its direct effect on hypothalamus. *Science* 1963, 139, 223—224.
 57. Lewandowski M.: Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit. *Ztsch. f. Klin. Med.* 1900, 40, 480—494.
 58. Magee P. N., Stoner H. B. and Barnes J. M.: The experimental production of

- oedema in the central nervous system of the rat by triethyltin compounds. *J. Path. Bact.* 1957, 73, 107—124.
59. Millen J. W. and Woollam D. H. M.: On the nature of the pia mater. *Brain.* 1961 84, 514—520.
 60. Nissl F.: Nervenzellen und graue substance. *Münch. Med. Wschr.* 1898, 45, 988—1005.
 61. Ozzello L., Lending M. and Speer F.: The ground substance of the central nervous system *Am. J. Path.* 1958, 34, 363—373.
 62. Pappenheimer J. R., Heisey S. R. and Jordan E. F.: Active transport of diodrast and phenolsulfonphtalein from cerebrospinal fluid to blood. *Am. J. Physiol.* 1961, 200, 1—38.
 63. Park C. R., Johnson L. H., Wright J. H. and Batsel H.: Effect of insulin on transport of several hexoses and pentoses into cells of muscle and brain. *Am. J. Physiol.* 1957, 191, 13—24.
 64. Pease D. C. and Molinari S.: Electron microscope of muscular arteries — pial vessels of the cat and monkey. *J. Ultrastr. Res.* 1960, 3, 447—468.
 65. Pally M. and Davson H.: The passage of certain substances out of the cerebrospinal fluid. *Brain* 1963, 86, 137—150.
 66. Raimondi A. J., Evans J. P. and Mullan S.: Studies of cerebral edema III Alterations in the white matter: An Electron microscopic study using ferritin as a labeling compound. *Acta Neuropath.* 1962, 2, 177—197.
 67. Rawson R. A.: The binding of T — 1824 and structurally related diazo dyes by the plasma proteins. *Amer. J. Physiol.* 1943, 138, 708—717.
 68. De Robertis E.: Some old and new concepts of brain structure *World Neurol.* 1962, 3, 98—111.
 69. Rodriguez L. A.: Experiments on the histologic locus of the hemato — encephalic barrier. *J. Comp. Neurol.* 1955, 102, 27—45.
 70. Rosenberg T.: The concept and definition of active transport. In: Active transport and secretion: symposia of the Soc. for Exp. Biol. Acad. Press Inc. Pub. N. Y. 1954, 8, 27—41.
 71. Rosenthal F. D. and Sothil J. F.: An immunochemical study of the proteins in cerebrospinal fluid. *J. of Neurol. Neurosurg.* 1962, 25, 177—181.
 72. Schwerini P., Bessman S. P. and Waelsch H.: The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other tissues of the rat and mouse. *J. Biol. Chem.* 1950, 184, 37—44.
 73. Selverstone B.: The cerebrospinal fluid. *Ciba Foundation Symposium* (G. E. W. Wolstenholme and C. M. O'Connor, Eds). Churchill. London, 1958, 147—164.
 74. Smith D., Klatzo I., Wiśniewski H.: Radioautographic observations on the transport of proteins by the isolated choroid plexus. *Acta Neuropath.* 1964 in press.
 75. Spatz H.: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre von Stoffaustasch zwischen dem Zentralnervensystem und übrigen Körper. *Arch. Psych. Nerv.* 1934, 101, 267—358.
 76. Spatz H.: Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus, mit besonderer Berücksichtigung der Regulation sexueller Leistungen. *Acta Neuroveg.* 1951, 3, 5—49.
 77. Steegmann A.: Note on the anatomy of the meningeal blood vessels. *Acta Anat.* 1960, 40, 323—335.
 78. Stern L.: Le liquide céphalorachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 1921, 8, 215—232.



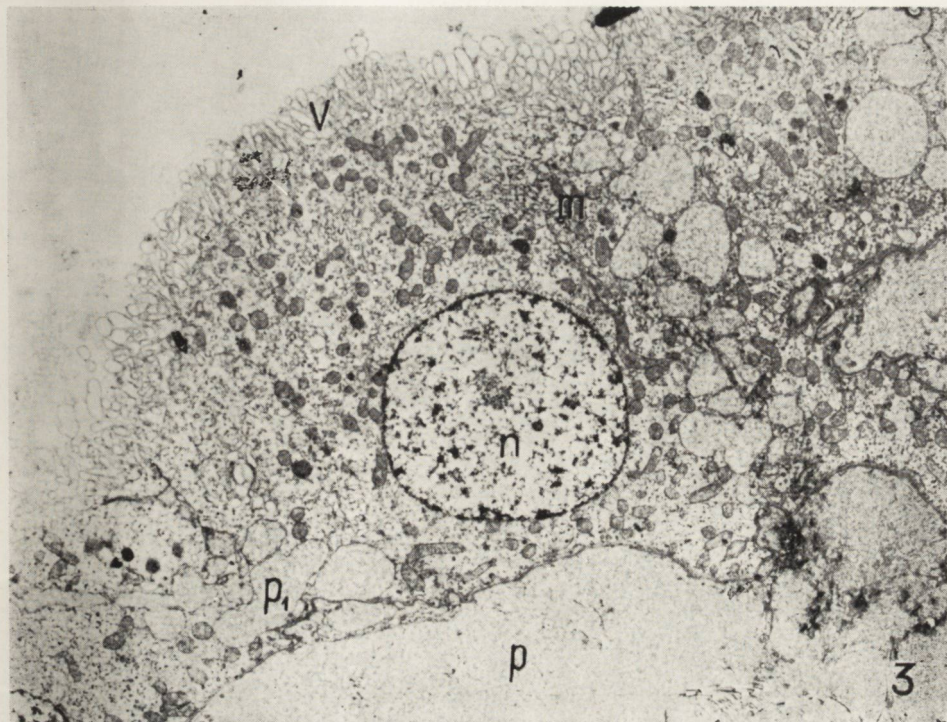
Ryc. 1. Splot naczyński; a — światło naczynia z widocznymi licznymi cząstkami ferrytyny; — cząstki ferrytyny w błonie podstawnej śródbłónka i nabłonka splotu. Pow. 51000 x; w lewym górnym kwadracie pow. 80.000 x; strzałki wskazują cząsteczki ferrytyny.

Fig. 1. Choroid plexus; a — numerous ferritin particles in the lumen of a blood vessel; → particles of ferritin in the basement membrane of endothelium and epithelium of the plexus. Magn. x 51.000. In the upper left quarter magn. x 80.000; the arrows point to ferritin particles.



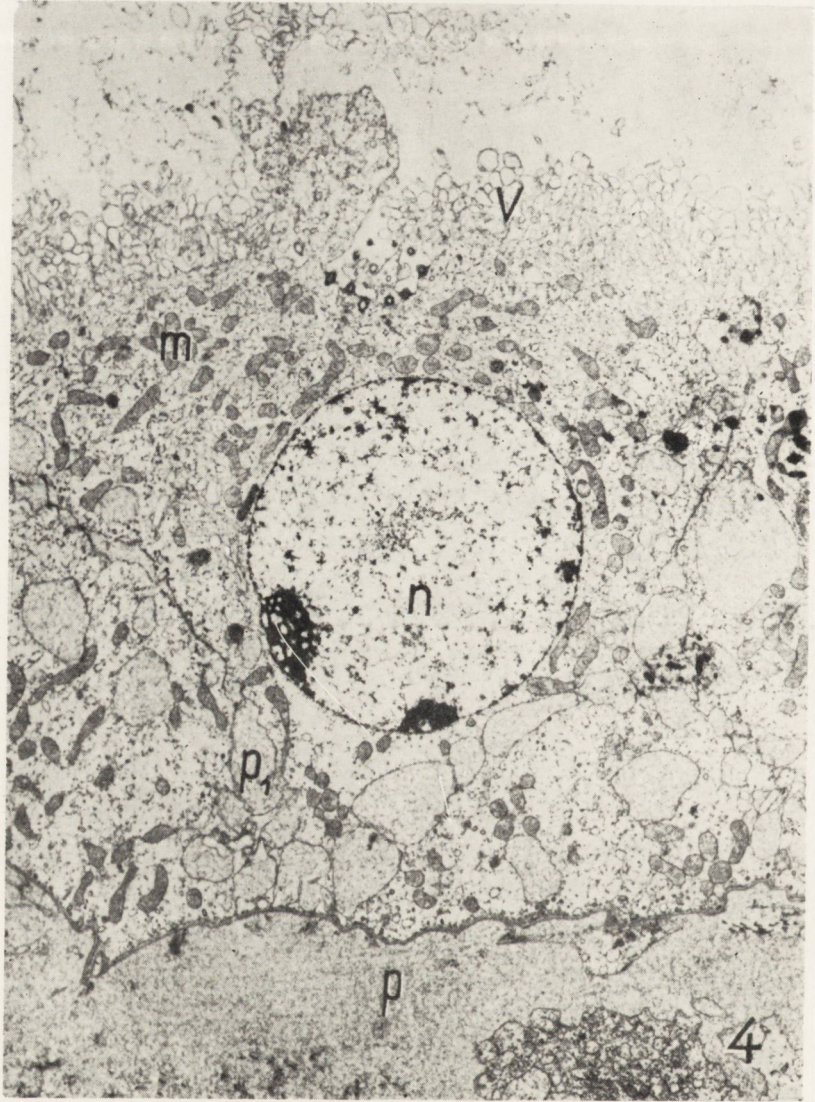
Ryc. 2. Splot naczyniasty; → odcinkowo poszerzona przestrzeń międzykomórkowa; *n* — jądro, *m* — mitochondria, *pm* — sfałdowanie błony komórkowej. Pow. 50.000 x.

Fig. 2. Choroid plexus; → section of widened intercellular space, *n* — nucleus, *m* — mitochondria, *pm* — wrinkling of the cell membrane. Magn. x 50.000.

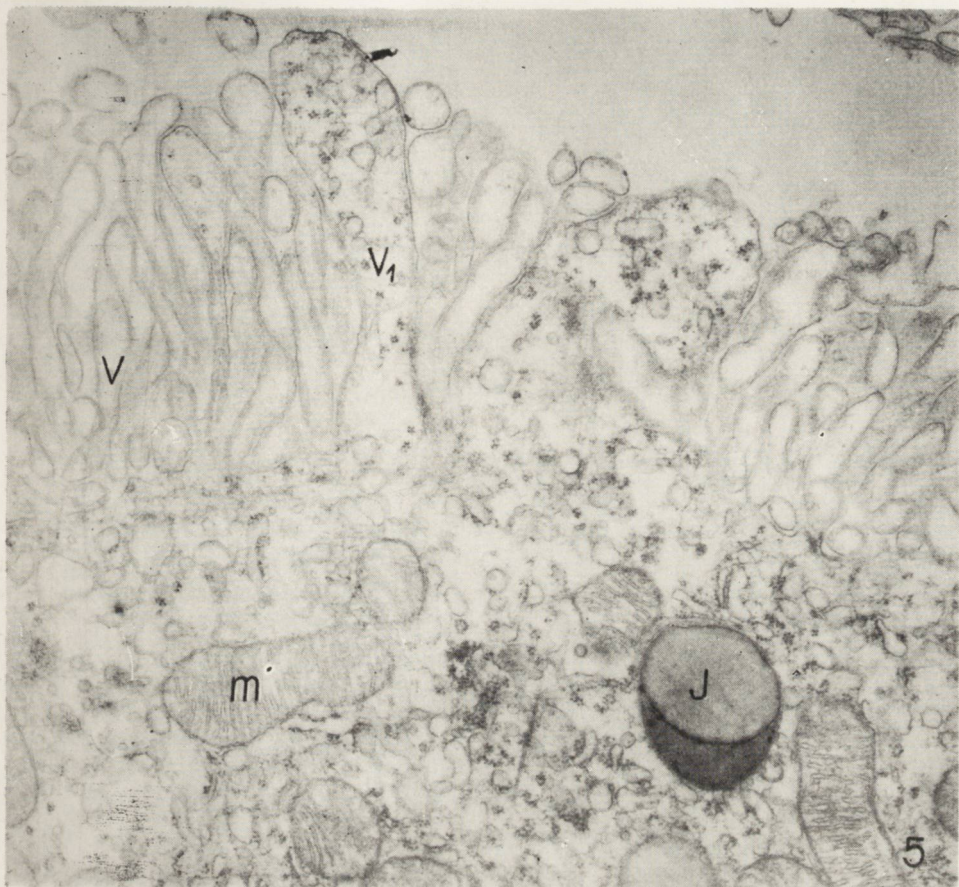


Ryc. 3, 4. Komórka nabłonka splotu naczyniastego; *n* — jądro, *m* — mitochondria, *v* — mikrokosmki, *p* — wynaczyniona plazma w zębce kosmka, *p₁* — rozsuniecie błon plazmatycznych komórek nabłonka splotu, przestrzeń międzykomórkowa wypełnia materiał identyczny z ultrastrukturą plazmy. Pow. 5.800 x.

Fig. 3, 4. Epithelial cell of the choroid plexus; *n* — nucleus, *m* — mitochondria, *v* — microvilli, *p₁* — separated plasmatic membranes of epithelial cells of the plexus; the space is filled by the material the ultrastructure of which is identical with that of plasma. Magn. x 5.800.

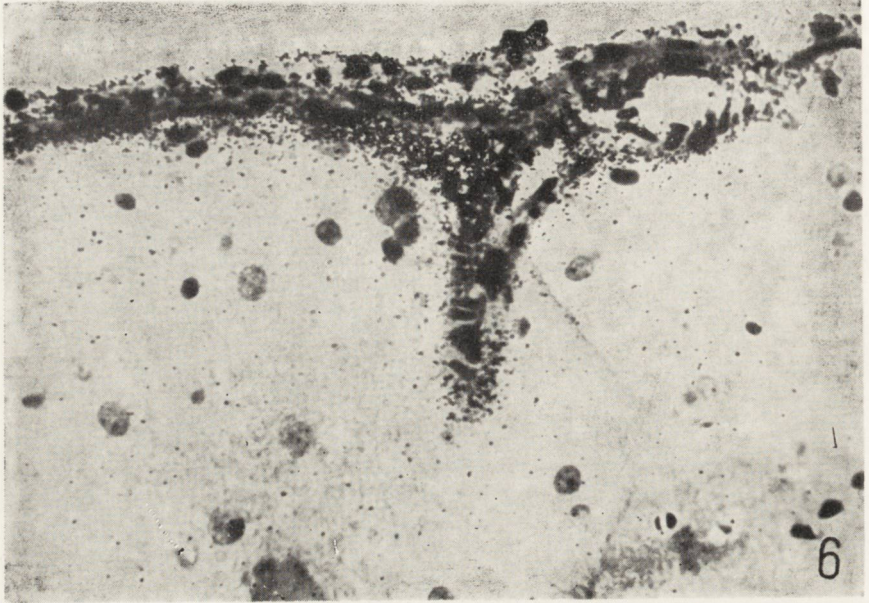


Ryc. 4.



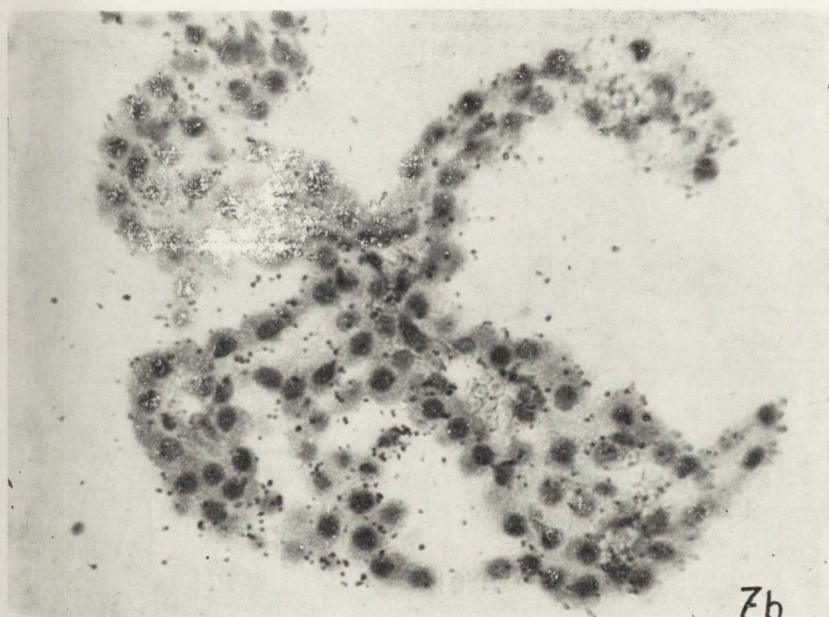
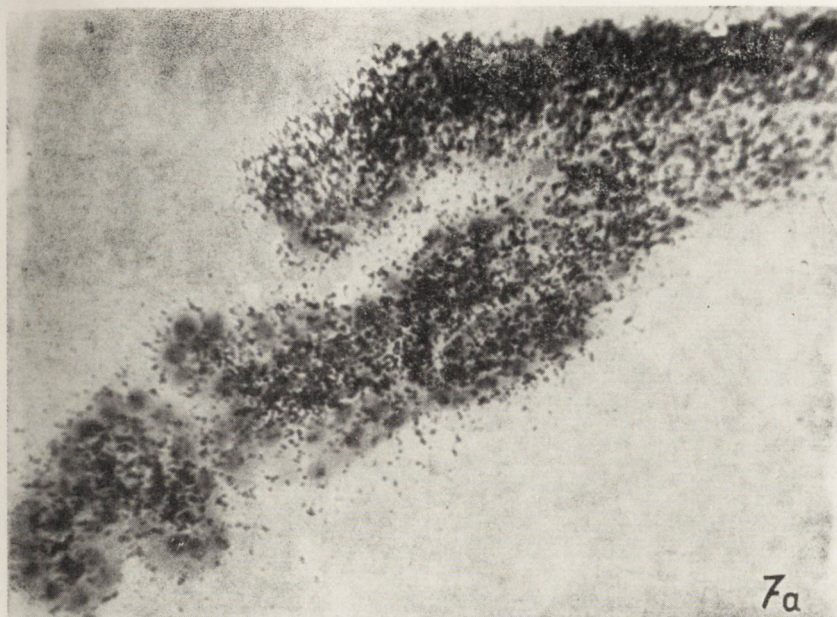
Ryc. 5. Komórka nabłonka splotu naczyniastego; *V* — mikrokosmki, *V*₁ — mikrokosmek wypełniony cytoplazmatycznymi pęcherzykami oraz rybozomami, *m* — mitochondria, *i* — wewnątrzcytoplazmatyczna inkluzja. Pow. 60.000 x

Fig. 5. Epithelial cell of the choroid plexus; *V* — microvilli, *V*₁ — microvillus filled with cytoplasmatic vesicles and ribosomes; *m* — mitochondria, *i* — intracytoplasmatic inclusion. Magn. x 60,000.



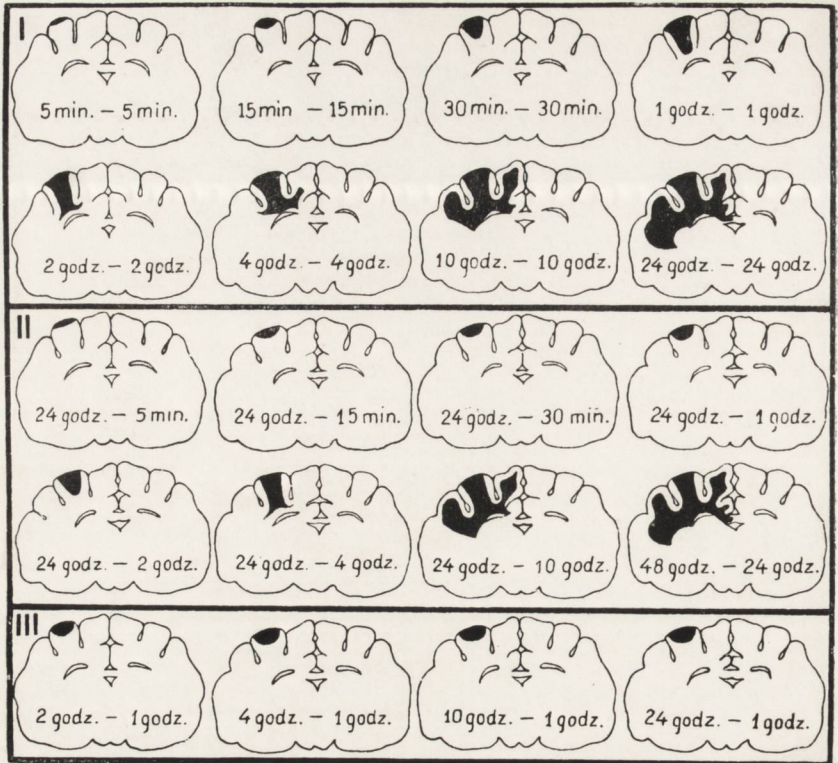
Ryc. 6. Autoradiogram. Czarne ziarenka srebra (są one w miejscu gdzie jest radioaktywne białko) wypełniają przestrzeń podpajęczynówkową i przestrzeń Virchowa-Robina. Radioaktywne białko nie przechodzi do pierwszej warstwy kory (pojedyncze ziarna widoczne w korze należą do tła). Pow. 280 x.

Fig 6. Autoradiogram. Black grains of silver (at the points where there is radioactive protein) fill the subarachnoid space and the Virchow-Robin space. Radioactive protein does not pass into the first cortical layer (isolated grains seen in the cortex belong to the background). Magn. x 280.



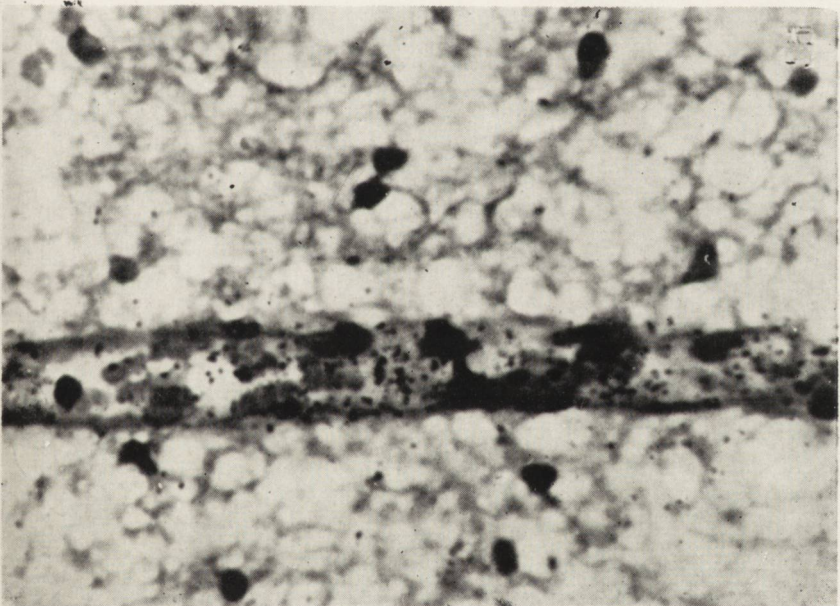
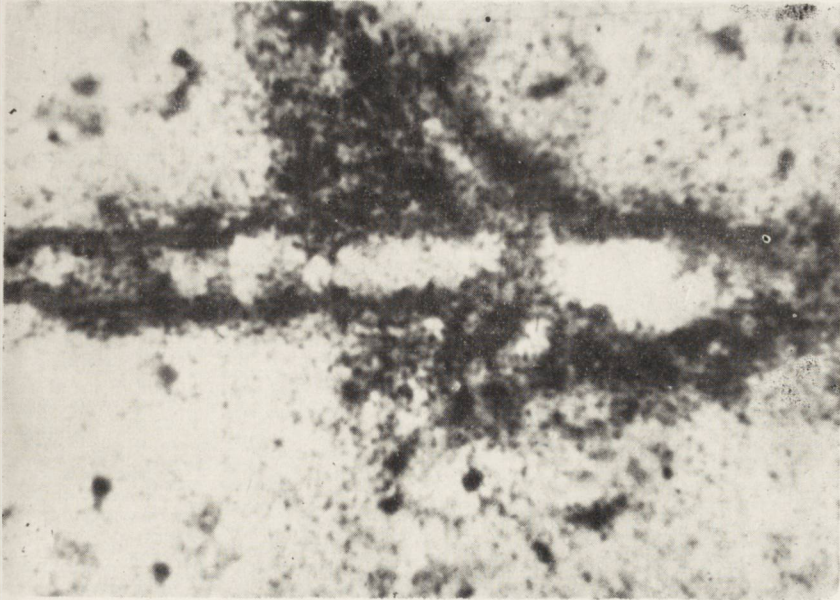
Ryc. 7. Autoradiogram. Perfuzja układu komorowego kota albuminą ludzką znakowaną I—125; *a* — silna radioaktywność w zrębie kosmka (czarne ziarna) w miejscu jego przyczepu do ściany układu komorowego. *b* — kosmki z tego samego przypadku leżące z daleka od szczytu splotu naczyniastego. Widoczna nieznaczna rozlana radioaktywność splotu bez gromadzenia się białka w jego zrębie. Pow. 300 x.

Fig 7. Autoradiogram. Perfusion of the ventricular system of a cat with human albumin labelled with ^{125}I ; *a* — marked radioactivity in the stroma of a villus (black grains) at the site of its attachment to the wall of the ventricular system. *b* — in the same case, villi lying at a distance from the peduncle of the choroid plexus. Slight diffuse radioactivity of the plexus without accumulation of protein in its stroma. Magn. x 300.



Ryc. 8. I — grupa pierwsza. Traser był wstrzyknięty dożylnie przed przerwaniem bariery krew-mózg. Cyfry na lewej półkuli oznaczają czas trwania uszkodzenia bariery krew-mózg, na prawej czas krążenia traseru w krwi. Czarne pole w lewej półkuli oznacza okolice, gdzie widoczny był traser. Na przedstawionym schemacie widać ścisłą zależność pomiędzy wielkością pola, gdzie widoczny był traser, a czasem trwania uszkodzenia. II — grupa druga. Traser był wstrzyknięty dożylnie do przerwaniu bariery krew-mózg. Uzyskane obrazy wykazują podobnie jak w grupie I ścisłą zależność pomiędzy wielkością pola, gdzie widoczny był traser, a czasem krążenia traseru w krwi. Cyfry na lewej półkuli oznaczają czas trwania obrzęku w chwili zakończenia doświadczenia, na prawej czas krążenia traseru w krwi. Czas trwania obrzęku w chwili wstrzyknięcia traseru można otrzymać po odjęciu czasu krążenia traseru w krwi (półkula prawa) od czasu trwania obrzęku w chwili zakończenia doświadczenia (półkula lewa). III — grupa trzecia. Traser był wstrzyknięty dożylnie po przerwaniu bariery krew-mózg. Pole, gdzie widoczny był traser, obejmuje 1/3 część zakrętu, niezależnie od tego, czy obrzęk mózgu trwał 2 czy 24 godziny.

Fig. 8. I — first group. The tracer was injected intravenously before interrupting the blood-brain barrier. The figures on the left hemisphere indicate time of duration of damage of the blood-brain barrier, and those on the right side time of circulation of the tracer in the blood. The black field in the left hemisphere marks the area where the tracer was visible. In the scheme, the strict relation between the size of the field where tracer was visible and time of duration of damage may be seen. II — second group. The tracer was injected intravenously after interruption of the blood-brain barrier. As in the first group, the pictures show strict relation between the size of the field where tracer was visible and time of circulation of the tracer in the blood. The figures in the left hemisphere denote time of duration of edema at the end of the experiment, and those on the right side the time of circulation of the tracer in the blood. The time of duration of edema from the moment of injection of the tracer can be obtained by subtracting the time of circulation of the tracer in the blood (right hemisphere) from the time of duration of edema at the end of the experiment (left hemisphere). III — third group. The tracer was injected intravenously after interruption of the blood-brain barrier. The field where tracer was visible occupies 1/3 of the gyrus, regardless of whether the cerebral edema lasted 2 or 24 hours.



Ryc. 9. a — wycinek radioaktywnego białka (ziarna czarne) z naczynia w polu urazu; *b* — naczynia w polu obrzęku mózgu (poza polem urazu) bez cech przepuszczalności dla radioaktywnego białka.

Fig. 9. a — area of radioactive protein (black grains) from a blood vessel in the field of the damage; *b* — blood vessels in the area of cerebral edema (outside the field of damage) without signs of permeability for radioactive protein.

79. Streicher E.: The thiocyanate space of rat brain in experimental cerebral edema. *J. of Neuropath. Exp. Neurol.* 1962, 21, 437—441.
80. Sweet W. H., Brownell G. L., Scholl J. A., Bowsher D. R., Benola P. and Stickle E. E.: The formation, flow and absorption of cerebrospinal fluid, newer concepts based on studies with isotopes. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 1954, 34, 101—159.
81. Steinwall O.: Transport mechanism in certain blood brain barrier phenomena a hypothesis. *Acta Psych. Neurol. Scand.* 1961, 36 (suppl. 150), 314—318.
82. Torack R. M., Terry R. D. and Zimmerman H. M.: The fine structure of cerebral fluid accumulation. II Swelling produced by triethyl tin poisoning and its comparison with that in the human brain. *Am. J. Path.* 1960, 36, 273—287.
83. Tower D. B.: Properties of membranes and diseases of the nervous system. Springer, New York 1962, 1—40.
84. Tschirgi R. D.: Blood brain barrier fact or fancy. *Fed. Proc.* 1962, 21, 665—671.
85. Tschirgi R. D.: Blood brain barrier. *The Biology of Mental Health and Disease.* Paul B. Noeber New York, 1952, 34—46.
86. Tschirgi R. D.: *Biology of Neuroglia.* (Windle W. F. ED). Thomas Springfield 1958, 130—138.
87. Tschirgi R. D.: *Handbook of physiology* (Field J., Magoun H. W. and Hall V. E. Eds). Williams and Wilkins, Baltimore 1960, 1865—1890.
88. Ussing H. H.: *Biochemie des activen Transports.* Springer. Berlin. 1961, 1—14.
89. Walter F. K.: Die allgemeinen Grundlagen des Stoffaustausches zwischen dem Zentralen-nervensystem und übrigen Körper. *Arch. f. Psychiat.* 1934, 101, 195—230.
90. Waelsch H.: *Biochemistry of the central nervous system.* Pergamon Press. New York 1959, 36—46.
91. Woollam D. H. M. and Millen J. W.: The perivascular spaces of the mammalian central nervous system and their relation to the perineuronal and subarachnoid spaces. *J. Anat.* 1955, 89, 193—200.

Nadesłano: 5.XII.1963 r.

Adres autora: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

EWA OSETOWSKA, HENRYK WIŚNIEWSKI, ZOFIA WRÓBLEWSKA-
-MULARCZYK

TOPOGRAFIA ZMIAN TKANKOWYCH A UMIEJSCOWIENIE WIRUSA W KLESZCZOWYM ZAPALENIU MÓZGU

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Z Zakładu Wirusologii PZH w Warszawie
Kierownik: dr med. Z. Wróblewska-Mularczyk

Znajomości czynnika etiologicznego w zapaleniach mózgu przypisują podstawowe znaczenie i neurolog-klinicyści, i neuropatolog. Grupa kleszczowych zapaleń mózgu spełnia ten postulat, nieosiągalny w przeważającej ilości postaci zapaleń mózgu, poznanych klinicznie i opracowanych neuropatologicznie. Dlatego też badania porównawcze nad stosunkiem wirusa do zmian tkankowych, możliwe do przeprowadzenia w grupie zapaleń mózgu przenoszonych przez stawonogi (*ARBOR-encephalitis*), stanowią pewien model interpretacyjny dla innych postaci zapaleń, o nieustalonym czynniku etiologicznym, a domniemanej (*encephalitis necroticans acuta*, *leucoencephalitis scleroticans subacuta*) lub pewnej (*encephalitis epidemica lethargica*) etiologii wirusowej.

Bezpośrednim celem podjętych badań jest przeprowadzenie porównania pomiędzy charakterem i topografią zmian tkankowych a nagromadzeniem i rozmieszczeniem wirusa w tkance mózgowej w grupie kleszczowych zapaleń mózgu. Badania zostały oparte na metodyce immunofluorescencyjnej i histologicznej w odniesieniu do ARBOR-wirusów: wirusa choroby leśnej Kyasanur (*Kyasanur Forest Disease — KFD*); wirusa Omskiej gorączki krwotocznej (*Omsk Haemorrhagic Fever — OHF* lub *Omskaja Gemoragiczeskaja Lichorotka — OGL*), wirusa środkowo-europejskiego kleszczowego zapalenia mózgu (*Central European tick-borne Encephalitis — CEE*), szczep Hypr.

Wirusy CEE występują w zapaleniach mózgu w Europie środkowej od Skandynawii po Bałkany i w Związku Radzieckim. Wobec występo-

wania tego wirusa również i poza obszarem Europy środkowej dyskutuje się obecnie przyjęcie nazwy: wirus kleszczowego zapalenia mózgu, typ europejski lub zachodni, w odróżnieniu od typu wschodniego lub daleko wschodniego. Szczep Hypr. został zidentyfikowany w Czechosłowacji (Sokol 1962).

Wirus KFD występuje w Indii, w okręgu Shimoga (Work, Trapido i in. 1957). Wyizolowano go najpierw u dziko żyjących małp, wśród których zauważono uderzająco wysoką śmiertelność, następnie zaś u ludzi. Wektorem wirusa u małp okazał się kleszcz *Haemophysalis Spinigera*, podczas gdy u małych ssaków — kleszcz z rodziny *Ixodidae*. U ludzi Kyasanur Forest Disease przebiega jako choroba dwufazowa, z objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Wirus OHF (OGL) został wyizolowany w roku 1948 u ludzi przez Czumałowa (Mollaret i Schneider 1962). Od roku 1944/46 obserwowano występowanie w tym okręgu choroby dwufazowej, bez objawów mózgowych, natomiast z objawami skazy krwotocznej. Wektorem wirusa okazał się kleszcz *Dermacentor pictus* (Slonim 1961).

Klasyfikacja i badania wirusologiczne pozwoliły na ustalenie bliskiego pokrewieństwa immunologicznego i biologicznego wirusów KFD i OGL. Oba wirusy należą do grupy B Casals'a (1962). Oba wykazują znacznie większe podobieństwo antygenowe wzajemne niż w stosunku do wirusów CEE (Daneš 1962). Dla obu nie wykazano roli w infekcji zwierząt domowych, szczególnie zaś w infekcji przez mleko od zakażonych matek (Blašković 1962). Z powodu spostrzeganych w obu obrazach chorobowych objawów krwotocznych uważano je początkowo także za podobne klinicznie. Objawy krwotoczne w Kyasanur Forest Disease okazały się związane raczej z ogólnym wyniszczeniem chorych i odwodnieniem organizmu a nie należały do elementów stałych obrazu chorobowego (Dick 1961).

MATERIAŁ I METODA

Wirusy: Do doświadczeń użyto szczepu wirusa KFD w 11—14 pasażu mysim, szczep wirusa OHF (OGL) w 5 — 6 pasażu mysim oraz szczep Hypr wirusa środkowoeuropejskiego zapalenia mózgu, o nieznannej liczbie przebytych pasaży na myszach.

Wszystkie szczepy rozcieńczono 1 : 10000 (10^{-4}) w roztworze soli fizjologicznej z dodatkiem 10⁰/o surowicy końskiej dla uzyskania stężenia wirusa odpowiadającego około 1000 LD₅₀ (0,03 ml dla myszy domózwowo. 1 LD₅₀ tych wirusów podanych myszy domózwowo wynosi około 10^{-7}).

Myszy: Użyto myszy białych wagi około 15 g (od 12—18). Myszy zakażono w grupach po 10—15 sztuk podskórnie do tylnej łapki dawką 0,02 ml. Materiał do badań (mózgi) zbierano po wystąpieniu objawów chorobowych: u myszy zakażonych wirusem KFD między 8—10 dniem od zakażenia, u zakażonych szczepem Hypr — około 12 dnia. Ponieważ myszy zakażone wirusem OHF (OGL) na ogół nie chorowały (wirus ten podany drogą pozanerwową jest słabo patogenny), usy-

piano je 10 dnia i mózgi pobierano do badań. Ogółem zebrano od myszy zakażonych: Wirusem KFD 8 mózgow do badań histologicznych i 6 do badań immunofluorescencyjnych. Wirusem OHF (OGL) 10 mózgow do badań histologicznych i 6 do badań immunofluorescencyjnych. Wirusem CEE 6 mózgow do badań histologicznych i 5 do badań immunofluorescencji.

Technika immunofluorescencyjna. Przygotowanie koniugatu.

Do 5 ml roztworu buforowego fosforanowego o pH-9 dodano 100 mg surowicy swoistej dla szczepu Hypr. Roztwór wstawiono do lodówki o temperaturze + 4 do chwili rozpuszczenia się surowicy. Po rozpuszczeniu się białka dodano 5 mg izocyanatu fluoresceiny i roztwór pozostawiono w temperaturze + 4 na przeciąg 24 godzin. Uzyskany koniugat przelano do woreczków dializacyjnych i umieszczono w roztworze buforowym o pH — 7,2—7,5 w celu oddializowania fluoresceiny nie związanej. Roztwór zmieniono po 2—3 godzinach i pozostawiono do dializy na następne 48 godzin. Następnie koniugat wytrzepano z węglem aktywowanym w stosunku 50 mg węgla na 1 ml koniugatu. Po upływie 15 minut roztwór z zawartością węgla odwirowano, z szybkością 3000 obrotów na minutę przez 20 minut. Koniugat przeniesiono pipetą do jałowej probówki. Następnie przelano go do zawiesiny mózgu mysiego (w stosunku miazga z dwóch mózgow mysich na 2 ml koniugatu), ażeby wyeliminować z koniugatu przeciwciała na białka mózgu mysiego. Roztwór wymieszany z zawiesiną mózgu mysiego odwirowywano przez 15 minut, następnie uzyskany płyn odwirowany wymieszano z proszkiem wątrobowym w celu wyeliminowania wszystkich innych nieswoistych przeciwciał. Po odwirowaniu z proszku wątrobowego koniugat rozcieńczono roztworem buforowym o pH 8,5—9, do uzyskania rozcieńczenia 0,1%. Gotowy koniugat rozdzielono na porcje po 1 ml, dodając bakteriostatyku (penicylina) do każdej porcji.

Przygotowanie skrawków. Mózgi myszy zakażonych wirusem wyjęto natychmiast po uśpieniu zwierząt i zamrożono w mieszance: suchy lód — aceton. Zamrożony mózg przenoszono do kryostatu i krajano w temperaturze ok. — 18°C na skrawki grubości ok. 6 mikronów. Skrawki nałożono na szkiełka glicerynowane; osuszano pod zimnym „foeniem” przez 30 minut, utrwalono w acetonie o temperaturze + 4° przez 10 minut. Następnie skrawki zalano koniugatem w wilgotnej komorze i pozostawiono na 30 minut w temperaturze pokojowej. Po zlanii koniugatu preparat płukano w buforze o pH wzrastającym od 7,2 do 8,5, przez około 10 minut. Preparaty wypłukane osuszono „foeniem” i, po przykryciu szkiełkiem nakrywkowym z gliceryną, oglądano w mikroskopie fluorescencyjnym. (Szczegóły techniczne dotyczące mikroskopu i filtrów jak w pracy Brzosko i Nowosiłwskiego 1959). Ze względu na przejściowe trudności techniczne nie można było wykonać zdjęć fotograficznych, poprzestając na protokole z oględzin mikroskopowych.

Technika histologiczna. Mózgi myszy z tych samych zakażonych grup utrwalono w formalinie i po ścięciu bieguna czołowego oraz najbardziej kaudalnej części rdzenia podopuszkiowego i mózdzku zatopiono w parafinie. Bloczki krajano w seriach nieciągłych i barwiono w hematoksylinie-eozynie. Dla każdego przypadku wykonano osobno protokół histologiczny oraz schemat w 5 poziomach (niektóre mózgi były uszkodzone przy utrwalaniu i nie osiągnięto przekrojów kaudalnych) — wyniki podano w protokółach i schematach zbiorczych.

WYNIKI

W obrazie immunofluorescencyjnym swoista fluorescencja, odpowiadająca miejscom zlokalizowania wirusa, dała intensywne

seledynowe zabarwienie. Fluoryzowało w tej barwie całe pole reakcji antygenowej. Fluorescencja nieswoista, występująca tym silniej, im więcej odchyień technicznych zaistniało w przygotowaniu koniugatu (koniugat źle wyadsorbowany lub nie dopłukany w buforze), dawała odcień srebrzystoseledynowy. Nawet przy prawidłowym postępowaniu istota biała miała zawsze tendencję do występowania fluorescencji nieswoistej. Ponadto nieswoista fluorescencja występowała na brzegach preparatów, na obrzeżach pęcherzyków powietrznych itp. Skrawki barwione koniugatem pobierane były w płaszczyznach czołowych mózgu w seriach nieciągłych, analogicznie do skrawków histologicznych, tj. od okolicy czołowej do opuszki, toteż otrzymane w obu metodach obrazy są topograficznie porównywalne. W serii myszek, zaszczepionych szczepem Hypr wirusa CEE, otrzymano obrazy następujące. Okolica czołowa: największe skupienie komórek fluoryzujących (fluoryzuje cytoplazma, nie jądro) obserwowano w korze podstawnej okolicy czołowej, szczególnie w neuronach kory podstawy i gniazdach komórek położonych bocznie. W kierunku ku wypukłości mózgu punkty fluoryzujące stawały się coraz bardziej rozsiane. Bardzo intensywne świecenie obserwowano w *bulbus olfactorius*. W okolicy okołosrodkowej, ciemieniowej i skroniowej kora fluoryzuje bardzo mało, jądra podstawy w grupach przykomorowych intensywniej niż w grupach bocznych; bardzo mocno fluoryzuje cała kora amonalna. W okolicy potylicznej największe skupienie komórek fluoryzujących obserwuje się na skrawkach z biegunów potylicznych, w kierunku do okolicy ciemieniowej fluorescencja słabnie. W mózdzku fluoryzują bardzo mocno komórki Purkinjego, słabo — warstwa ziarnista. W opuszce świecą wszystkie skupiska komórkowe, odpowiadające jądom nerwów czaszkowych. Nie obserwuje się fluorescencji w obrębie istoty białej, względnie tylko nieznaczną, nie spostrzegano fluoryzowania śródbłonek naczyń krwionośnych. Wyniki otrzymane w obrazie immunofluorescencyjnym u myszy, zaszczepionych wirusem KFD, były podobne, z następującymi odchyleniami: rozsianie komórek fluoryzujących w korze było znacznie mniejsze, również znacznie mniej zajęte były neurony jąder podstawy. Obserwowało się natomiast wybitną akcentację fluorescencji w węchomózgowiu, w mózdzku i w jądrach nerwów czaszkowych. W istocie białej fluorescencja podobnie jak w grupie Hypr była minimalna, rozsiana. W grupie myszy, zaszczepionych wirusem OHF (OGL), nie otrzymano dodatniego obrazu fluorescencyjnego.

Obraz histologiczny: Grupa Hypr — 6 myszy (nr katalogowe Zakładu: z — 218/61, z — 219/61, z — 220/61, z — 221/61, z — 222/61, z — 223/61). U dwóch myszy z tej grupy (z — 219/61 i z — 223/61) nie znaleziono w ogóle zmian zapalnych. U myszy Hypr 1. (z —

118/61) stwierdzono ciężkie zmiany zapalne w korze i istocie białej okolicy okołosrodkowej, amonalnej w istocie białej półkul i śródmózgowia, jak również w istocie białej mózdzku. U myszy 3 — (z — 220/61) — bardzo małe zmiany zapalne (ryc. 1) zlokalizowane były w ramieniu mostu odchodzącym do mózdzku; ciężkie zmiany komórkowe bez reakcji zapalnej obserwowano w korze przedwęchowej, w korze hippocampalnej, w komórkach Purkinjego oraz jądrach opuszki. Mysz 4 (z — 221/61) miała największe zmiany zapalne na poziomie śródmózgowia, pojedyncze nacieki w istocie białej półkul, duże zmiany neuronalne w okolicy węchowej. Mysz 5 (z — 222/61) wykazywała największe uszkodzenia w korze *lobus pyriformis* i okołosrodkowej, skupienie nacieków zapalnych w istocie białej półkul mózgu, mózdzku oraz pojedyncze nacieki w opuszcze (ryc. 2). Topografię zbiorczą dla wszystkich przypadków przedstawiono na ryc. 3, ryc. 4, ryc. 5. Struktura procesu zapalnego ujęta zbiorczo charakteryzowała się następująco:

Na ogół w stosunku do bardzo wyraźnego i bogatego obrazu immunofluorescencyjnego zmiany zapalne były raczej w całym materiale niewielkie, rozsiane rzadko, niekiedy na danym poziomie spotykano tylko pojedyncze odosobnione nacieki. W przekrojach przednich przeważały zmiany neuronalne nad zapalnymi. Miały one charakter nieswoistych schorzeń komórkowych, najbardziej zbliżonych do typu schorzenia ciężkiego i sklerotycznego Nissla i Spielmeyera. Poza schorzeniami komórkowymi obserwowano w wielu miejscach w korze przerzedzenia strukturalne; sieć kapilarów kory miernie nastryknięta, śródbłonki pobudzone. W komórkach Purkinjego w mózdzku spostrzegano zmiany ischemiczne, w wielu komórkach ciężkie uszkodzenie jądra, które zamieniło się w obkurzoną bezstrukturalną bryłkę. Wiele postaci ciężkiego schorzenia komórkowego występowało wśród komórek istoty siateczkowatej pnia. Warstwa korowa ziarnista mózdzku była mało lub wcale nie uszkodzona. Nacieki zapalne były umiejscowione przede wszystkim w istocie białej oraz w strukturach mieszanych. W pniu mózgu obserwowano się nacieki przechodzące z opon. Nacieki okołonaczyniowy miał skład mieszany limfocytarny-leukocytarny (ryc. 6), z przewagą tych pierwszych komórek. Nacieki mezodermalne na obwodzie przechodziły w nacieki glejowy, głównie mikroglejowy, z bardzo dużym udziałem pałeczek. Glej astrocytarny proliferujący i pobudzony obserwowano u myszy 1 w podwzgórzu. Komponenta oponowa zapalna była widoczna, ale niezbyt nasilona. Nacieki zapalne okołonaczyniowe w korze spotkano tylko pojedynczo.

Grupa KFD. Materiał tej grupy obejmuje 8 myszy oznaczonych kolejno numerami 1 — 8 (odpowiednie numery katalogowe od z —

227/61 do z — 234/61). Cała ta grupa w porównaniu z obrazem histologicznym grupy Hypr przedstawia zmiany dużo cięższe i bardziej jednolite, charakter zapalenia jest wyraźnie ostry, a nawet gwałtowny. Znacznie mocniej wyrażone jest zajęcie procesem zapalnym opon; nacieki okołonaczyniowe przeważające nadal w istocie białej występują jednak również bardzo często w korze, szczególnie w jej głębokich warstwach. Na ogół zmiany neuronalne przeważają w korze okolic przednich, i to zarówno w korze podstawnej, jak i na wypukłościach. Proces zapalny wydaje się najbardziej nasilony na poziomach 3, 4 i 5. Zbiorczą topografię zmian przedstawiono na ryc. 7. Struktura procesu przedstawia się następująco. W korze i strukturach szarych spostrzega się rozsiane ubytki neuronów oraz schorzenia komórkowe: ciężkie, sklerotyczne oraz mało charakterystyczne obrazy tigrolizy. Niekiedy opustoszenia neuronalne zastąpione są przez proliferację gleju podporowego i mikrogleju (mysz 4) (ryc. 8). Uszkodzenia neuronalne dominują w powierzchniowych warstwach kory, w warstwach głębokich przeważają zmiany zapalne okołonaczyniowe. Nie obserwowano nigdzie typowych grudek neurofagicznych. W zwojach podstawy i strukturach pnia, jak również w mózdzku trudne jest rozdzielenie lokalizacyjne zmian neuronalnych i zapalnych wobec bardzo dużego zagęszczenia tych ostatnich. Kora mózdzku jest stosunkowo bardziej oszczędzona, podczas gdy istota biała znacznie zajęta. Naciek okołonaczyniowy jest limfocytarny, dość skąpy — w postaci 1 — 2 rzędów komórek, bez przymieszki leukocytów, jak w grupie Hypr (poza przypadkiem 2 z naciekiem mieszanym limfocytarno-leukocytarnym). Przy naczyniach większego kalibru jest on znacznie obfitszy. Nie obserwuje się poszerzenia przestrzeni przynaczyniowych, natomiast ławicowe przechodzenie nacieku na tkankę (ryc. 9). Naciek śródkankowy natychmiast zmienia skład na naciek mikroglejowy, pałeczkowaty, który rozlewnie szerzy się w otoczeniu. Obok ławic pałeczek obserwuje się także pojedyncze grudki mikrogleju (mysz 2 i 1). Niekiedy naciek śródkankowy osiąga takie nasilenie, że obserwuje się powstawanie martwic zapalnych (mysz 8), (ryc. 10). Uderzające zajęcie opon zachodzi w całej grupie, w niektórych jednak przypadkach naciek oponowy jest zbity, „wlewa się” wtedy do tkanki mózgowej, uszkadzając warstwy powierzchniowe kory (mysz 6). Naciek opon obserwuje się zarówno na wypukłościach półkul (ryc. 11), jak i na podstawie, jak również w szczelinie podłużnej mózgu. W przypadku 3 i 8 obserwowano zapalne bujanie wyściółki komór (ryc. 12). Tylko w przypadku 7 zmiany były zaznaczone słabiej, obserwowano głównie rozsiane uszkodzenia neuronów; zagęszczenie gleju podporowego w istocie białej oraz pojedyncze gwiazdki glejowe w *commissura anterior*, natomiast nie notowano nacieków zapalnych okołonaczyniowych.

Grupa OHF (OGL). U 10 myszy zakażonych wirusem OHF (OGL) — (numeracja myszy 1 — 10, odpowiednia katalogowa z — 265/61 — z — 274/61) na żadnym poziomie nie stwierdzono zmian zapalnych w mózgu. Zmiany neuronalne występowały dość powszechnie, głównie w przednich okolicach kory, ale raczej na wypukłości niż na podstawie. Oceniono je jako mało nasilone, mało charakterystyczne i nie nadające się do bliższej interpretacji.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przy ocenie otrzymanych wyników należy zwrócić uwagę na kilka nasuwających się kolejno zagadnień.

1. Zagadnienie porównywalności otrzymanych obrazów; obrazu immunofluorescencyjnego i histologicznego dla każdej grupy osobno i porównywalności pomiędzy grupami.

2. Zestawienie otrzymanych wyników z analogicznymi wynikami prac doświadczalnych w zakresie kleszczowych zapaleń mózgu,

3. Możliwość zestawienia wyników doświadczalnych z badaniami prowadzonymi na materiale klinicznym ludzkim.

Przy przeglądaniu literatury kleszczowych zapaleń mózgu uderza przede wszystkim jeden fakt. Istnieje olbrzymie rozbudowanie i uściślenie badań wirusologicznych: charakterystyki i klasyfikacje poszczególnych grup, typów, aż do izolacji i oceny biologicznej poszczególnych szczepów. W przeciwieństwie do tego uderza „nieswoistość”, jeśli się tak można wyrazić, literatury klinicznej i neuropatologicznej. Zjawisko to zwraca uwagę nie tylko (w postaci skrajnej) w literaturze polskiej, ale daje się zaobserwować także w literaturze światowej. Prac łączących znajomość wirusologii ze znajomością odczynów i topografii mózgowej, poza cyklami badań Sabina (1961) i Albrechta (1957, 1959, 1962) oraz doniesieniami pojedynczymi Seitelbergera i wsp. (1959), Grinschgl i wsp. (1961), Bednara (1961), Fingerlanda i Vortela (1961), istnieje bardzo niewiele. Wytwarza to a priori pewną nierówność szans prowadzenia skorelowanych badań wirusologicznych i neuropatologicznych i porównywania wyników otrzymanych w odmiennych metodykach.

Opracowany w grupie I szczep Hypr, należący do przedstawicieli CEE, jest pojedynczym szczepem wyizolowanym. Również zastosowana surowica izocyjanatowa była w stosunku Hypr szczeposwoista. Wyniki uzyskane w grupie Hypr są zatem najbardziej ściśle i obraz immunofluorescencyjny i histologiczny stwarzają teoretycznie najlepsze możliwości porównawcze. Wyniki te wskazują na dość znaczną rozbieżność lokalizacji wirusa w tkance mózgowej oraz jego ilościowego nagroma-

dzenia w stosunku do rozmieszczenia i natężenia odczynu zapalnego. Wirus, zgodnie ze swoją biologią (Slonim 1961), zdradza wyraźny neurotropizm, ale oprócz tego także i pewną wybiórczość regionalną. Jego usadowienie się w wędchomózgowie czy w obrębie jąder nerwów czaszkowych daje się wytłumaczyć powinowactwem do nerwów obwodowych i transmisją przez drogi nerwowe obwodowe (Albrecht 1962). Trudniej nieco byłoby obecnie zinterpretować jego nagromadzenie w biegunie potylicznym i wybiórczą lokalizację w komórkach Purkinjego. Większe skupienie punktów luminescencyjnych w przyśrodkowych grupach jąder zwojów podstawy związane jest, być może, z przedostawaniem się wtórnym wirusa do neuronów zwojów od strony układu komorowego. Obraz histologiczny jest znacznie uboższy. Ubytki i schorzenia neuronalne w przybliżeniu odpowiadają lokalizacji znakowanych przeciwciał; zmiany komórkowe są jednak tak nieswoiste, że w żadnym wypadku na podstawie charakteru i rozmieszczenia zmian w neuronach neuropatolog nie mógłby się podjąć rozpoznawania inwazji wirusowej. Inkluzji komórkowych w przejrzanym materiale nie spotkano; nie mają one zresztą, jak obecnie wiadomo, same przez się znaczenia patognomicznego dla obecności wirusa (Bethlem 1961). O rozpoznaniu neuropatologicznym decyduje obecność nacieków zapalnych, przy czym ich charakter jest dość znamieny i polega na typowym przemieszaniu elementów mezodermalnych i glejowych, dość rzadko spotykanym w takiej postaci i lokalizacji, poza encefalitami wirusowym w ogóle, a kleszczowym w szczególności. Jednak ubóstwo objawów zapalnych w porównaniu z obfitością przeciwciał fluoryzujących mogłoby rzucać pewne światło na niektóre bardzo ciężko przebiegające klinicznie encefaloty (nasze myszy miały także ciężkie objawy porażenne), z bardzo nikłymi wykładnikami zapalenia tkankowego. Wydaje się nam jednak, że przed jakimś bardziej wiążącym wyciąganiem wniosków doświadczalne badania histologiczne z wirusem Hypr na myszach dorosłych powinny być powtórzone. W chwili obecnej zależało nam na utrzymaniu bardzo jednorodnego materiału mysiego do badań w obu metodykach, a większą ilością osobników mysich z tej samej grupy nie rozporządzano.

Wyniki grupy KFD są mniej jednolite, prawdopodobnie dlatego, że badania immunofluorescencyjne zostały tu przeprowadzone z tą samą surowicą szczeposwoistą dla Hypr. Dla wirusa KFD przedstawia ona tylko dalsze pokrewieństwo antygenowe grupowe (grupa B-Casals). Niemniej obraz immunofluorescencyjny był czytelny, z zaznaczeniem także pewnych akcentacji topograficznych w stosunku do struktur tyłomózgowia, mniej wyrażonych w grupie Hypr. Natomiast reakcja tkankowa okazała się bardzo silna, nierównie mocniej wyrażona niż u myszy z wirusem Hypr. Trudno byłoby interpretować pewną niewspół-

mierność ilościową pomiędzy obrazem fluorescencyjnym a histologicznym, aczkolwiek proporcje ilościowe w grupie KFD są odwrócone w porównaniu z Hypr: obraz tkankowy jest tu bardziej demonstratywny niż obraz świetlny, w materiale Hypr było odwrotnie. Może to jednak wynikać m. in. z mniejszej swoistości surowicy. Natomiast nie ulega wątpliwości, że topograficznie obrazy się nie pokrywają. Immunofluorescencja wskazuje w dalszym ciągu na neuronotropizm wirusa, natomiast reakcja zapalna jest właściwie ubikwitarna, z niewielką przewagą istoty białej. Typ nacieku, tendencja do rozpadów martwiczych podłoża, duży współdział elementu naczyniowego w postaci przekrwienia i pobudzenia ścian naczyniowych przypominają interpretację patogenetyczną Jacoba (1961), który w pewnych tkankowych reakcjach encefalitów wirusowych upatrywał wzajemną interferencję i czynników zapalenia pierwotnego (odczynu na obecność wirusa), i współtowarzyszącej reakcji alergicznej (odczyn na obecność przeciwciał i rozpadającej się tkanki). W każdym razie zestawienie wyników badania immunofluorescencyjnego i histologicznego nie rozwiązuje ostatecznie problemu patogenetyczności encefalitu. Pomiedzy obecnością wirusa w komórce a reakcją zapalną mózgu istnieją patogenetyczne ogniwa pośrednie. Jednym z ciekawszych spostrzeżeń jest podniesiona przez Albrechta (1962) kwestia braku fluorescencji w ścianach naczyń mózgowych. Spostrzeżenie to potwierdza się i na naszym materiale. Główna droga zakażenia wirusowego jest niewątpliwie hematogenna. Wirus jednak nie pozostaje w śródbłonku naczyniowym. Pytanie zatem, czy samo przejście jego przez śródbłonek i barierę gębową decyduje o naruszeniu tej bariery i stanowi moment wywoławczy dla następnego wysięku hematogenego. Taką możliwość patogenetyczną przyjmuje Jacob. Przypomina on zresztą równocześnie, że dysocjacja pomiędzy lokalizacją czynnika chorobowego a lokalizacją reakcji tkankowej była obserwowana już na etapie badań nad paralizem postępowym.

Lokalizacja immunofluorescencyjna wirusa jest w obu grupach podobna. Porównywanie zmian tkankowych dla różnych wirusów miałyby się nieco z bezpośrednim celem tej pracy. Zagadnieniu temu będzie poświęcone doniesienie następne — oparte na powtórnych szczepieniach tymi samymi wirusami myszy dorosłych i osesków.

Ujemne wyniki immunologiczne i histologiczne w grupie OHF (OGL) pozostawałyby w zgodzie z „pozamózgowym” charakterem tej postaci infekcji kleszczopochodnej u ludzi. U myszy szczep ten podany obwodowo, pozamózgowo jest także niechorobotwórczy dla mózgu: myszy zaszczipione praktycznie nie chorowały.

Porównanie otrzymanych przez nas wyników z danymi z literatury natrafia na pewne trudności, ponieważ w dostępnych nam pozycjach nie

znaleźliśmy prac zajmujących się dokładnie zagadnieniem porównania topografii wirusa i topografii zmian tkankowych. Najbliższe metodycznie byłyby prace Albrechta (1959, 1962), pracował on nad topografią wirusa szczepu Hypr w całym organizmie i prace jego wniosły cenne spostrzeżenia, dotyczące dróg szerzenia się wirusii. W ocenie obrazu immunofluorescencyjnego ośrodkowego układu nerwowego nasze wyniki się różnią. Według Albrechta, poza komórkami śródbłonek, cała istota biała wykazuje swoistą fluorescencję. W żadnej z naszych grup zjawiska tego nie obserwowano. Mogą zachodzić tu pewne różnice w materiale i w metodyce. Albrecht pracował głównie na noworodkach mysich, nasz materiał dotyczył myszy dorosłych. Pewne różnice mogą odnosić się także do oceny skrawków: Albrecht opierał się na przekrojach podłużnych przez mózg, my na seryjnych poprzecznych. Ponadto w technice immunofluorescencji poświęcono w naszym materiale szczególną uwagę wyeliminowaniu podobieństwa immunofluorescencji swoistej i autoimmunofluorescencji istoty białej. Dokładnego porównania topografii zmian tkankowych i rozłożenia wirusa Albrecht nie przeprowadzał.

Porównywanie z literaturą kliniczno-neuropatologiczną wydaje się nam bezcelowe ze względu na różnice gatunkowe struktury i podłoża tkankowego. Słusznie zauważa Albrecht (1962), że jedynym zwierzęciem laboratoryjnym, mogącym dawać pewien klucz porównawczy do odczynów u człowieka, może być tylko małpa. Niemniej może nie od rzeczy będzie wspomnieć, że Sabin (1961), przeprowadzając porównanie zmian tkankowych i lokalizacji immunofluorescencyjnej wirusa *Herpes simplex* w zapaleniu mózgu u ludzi, znalazł tę samą rozbieżność topograficzną, która uderzała nas w naszym materiale. Nie natrafiliśmy w dostępnym nam piśmiennictwie na inne prace neuropatologiczne oparte bądź na tych samych metodykach, bądź dla tych samych co nasze wirusów.

Otrzymane wyniki dadzą się streścić w kilku następujących punktach:

1. W przebiegu zapalenia mózgu, wywołanego u myszy wirusem CEE, szczep Hypr, wirus zlokalizowany jest głównie w korze czołowej, węchowej, potylicznej, ammonalnej, w przyśrodkowych jądrach zwojów podstawy, w jądrach nerwów czaszkowych i komórkach Purkiniego w mózdzku.

2. Nacieki zapalne okołonaczyniowe o charakterze limfocytarno-leukocytarnym i mikroglejowym skupiają się głównie w istocie białej lub na pograniczu istoty białej i szarej. Kora wszystkich okolic była wolna od nacieków, wykazywała natomiast dość duże zmiany i opustoszenia komórkowe.

3. W przebiegu zapalenia mózgu, wywołanego u myszy wirusem KFD, znaleziono podobną lokalizację wirusa w ośrodkowym układzie nerwo-

wym, jak w grupie Hypr, z akcentacją ilościową w tyłomózgowiu i rdzeniомózgowiu.

4. Obraz histologiczny był znacznie bogatszy niż w grupie Hypr, z nieznaczną przewagą zajęcia istoty białej, ale bez oszczędzenia struktur szarych podkorowych i głębokich warstw kory. Najmniej nacieków zapalnych stwierdzono w powierzchniowych warstwach kory.

5. W grupie OHF (OGL) nie znaleziono zmian ani w obrazie immunofluorescencyjnym, ani tkankowym.

6. W przebiegu zapalenia mózgu u myszy dorosłej pomiędzy lokalizacją wirusa w obrazie immunofluorescencyjnym a lokalizacją odczynów zapalnych w tkance mózgowej istnieje dla wirusa CEE, szczep Hypr i wirusa KFD dysocjacja topograficzna.

Е. Осетовска, Х. Висьневски, З. Врублевска-Мулярчик

ТОПОГРАФИЯ ТКАНЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВИРУСА В КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Содержание

Для экспериментов употреблялся штамм вируса KFD в 11 и 14 мышинном пассаже, штамм вируса OHF/OGL в 5—6 мышинном пассаже и штамм Нург (CEE) с неизвестным количеством пассажей на мышах. Белые мыши весом ок. 15 г. инфицированные в группах по 10—16 штук подкожно в заднюю лапу дозой 0,02 мл в разведении 10. Материал анализировали после появления симптомов заболевания: у мышей инфицированных вирусом KFD между 8—10 днем от введения инфекции; у инфицированных штаммом Нург — около 12-го дня.

Мыши инфицированные вирусом OHF/OGL не болели, их умерщвляли 10-го дня.

Исследования проводились одновременно по двум техникам — иммунофлуоресцентной и гистологической на поперечных срезах, взятых из нескольких уровней для иммунофлуоресцентной техники и в фрагментарных сериях для гистологического контроля (парафин, окраска Г-Э).

Получены следующие результаты:

У мышей инфицированных штаммом Нург, вирус, локализованный иммунофлуоресцентной техникой обнаруживался главным образом в коре фронтальной, обонятельной, окципитальной, аммоальной, в медиальных ядрах узлов основания, в ядрах черепных нервов и в клетках Пуркинье малого мозга. Воспалительные лимфоцитарно-лейкацитарно-микроглиевые инфильтраты главным образом скоплялись в белом веществе, либо в пограничных зонах белого и серого вещества. Кора всех областей не содержала инфильтратов, зато отличалась довольно большими изменениями и клеточными дефектами.

В группе мышей, инфицированных вирусом KFD, флуоресцентной техникой была обнаружена локализация вируса сходная с группой инфицированной штаммом Нург с более заметной количественной выраженностью в ромбовидном и медулярном мозге. Гистологическая картина была более богатой, указывала на поражение воспалительным процессом так коры как и белого вещества, с незначительным преобладанием повреждения последней.

В группе OHF/OGL не обнаружено изменений ни в иммунофлуоресцентной технике ни в гистологическом контроле.

На основании проведенных исследований можно заключать, что у взрослой мыши, инфицированной клещевым энцефалитом, для вируса CEE существует штамм Hypr и для вируса KFD, топографическое расхождение между локализацией вирусов в иммунофлуоресцентной картине и локализацией воспалительных тканевых изменений в гистологической технике.

E. Osetowska, H. Wiśniewski, Z. Wróblewska-Mularczyk

TOPOGRAPHY OF TISSUE LESIONS AND LOCALIZATION OF THE VIRUS IN TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Summary

The KFD virus strain from 11—14th mouse passage, OHF (OGL) virus strain from 5—6th mouse passage, and the Hypr (CEE) strain after an unknown number of mouse passages were used in the experiments. White mice weighing about 15 g in groups of 10—16 animals were inoculated subcutaneously into the hind paw with 0,02 ml of dilutions 10^{-4} . Material was secured after the onset of symptoms of disease: in mice infected with the KFD virus 8—10 days after infection; in mice infected with the Hypr strain about the 12th day. Mice inoculated with the OHF (OGL) virus did not develop symptoms and were anesthetized on the 10th day. The material was studied by the immunofluorescence technique and histologically in transverse sections from several levels for the immunofluorescence technique, and in discontinuous series for histologic controls (paraffin, H. E.).

The following results were obtained.

In mice inoculated with the Hypr strain, the localization of the virus, by the immunofluorescence technique, was mainly in the frontal, olfactory, occipital and ammonal cortex, and in the medial nuclei of the basal ganglia, in the nuclei of the cranial nerves and in the Purkinje cells of the cerebellum. Perivascular inflammatory infiltrates composed of lymphocytes, leukocytes and microglial cells accumulated mainly in the white substance or on the boundary of the white and gray substances. The cortex did not contain any infiltrates, but exhibited marked changes and cellular evacuation.

In the group of mice inoculated with the KFD virus, the immunofluorescence technique revealed similar localization of the virus as in the Hypr group, with predominance in the hindbrain and myelencephalon. The histologic picture was much richer, showing inflammatory changes in the cortex and in the white substance, with slight predominance of the latter.

In the OHF (OGL) group no changes were observed either with the fluorescence technique or histologically.

From the findings it may be concluded that in adult mice infected with the virus of tick-borne encephalitis of the CEE, Hypr and KFD strains the localization of the virus as revealed by the immunofluorescence technique, and the localization of the inflammatory tissue lesions histologically are topographically dissociated.

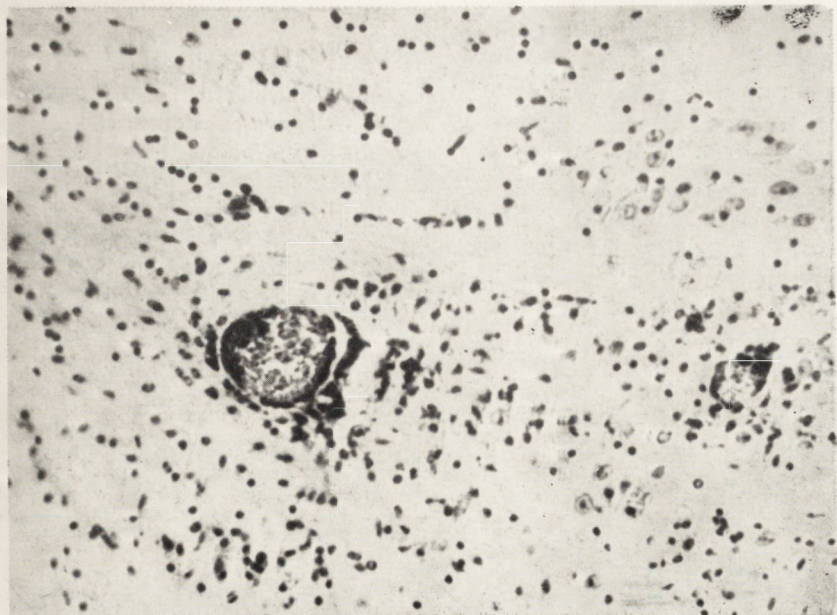
PIŚMIENNICTWO

1. Albrecht P.: Natural foci of the Western Type of North American Equine Encephalomyelitis (WEE) in Czechoslovakia. *Acta Virol.* 1957, 1, 188—197.

2. Albrecht P.: Porovnávací morfológiá a experimentálna patogenéza infekcie kliestovej encefalítidy a vírusom encefalomyelitidy koní východného typu (EEE). Bratislava 1959. Virologický Ústav CSAV (maszynopis tezy doktorskiej).
3. Albrecht P.: Pathogenesis of experimental infection with tick-borne encephalitis virus. in Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex. Symposia CSAV. Praha 1962, 247—257.
4. Bednar B.: Tick-borne encephalitis with a protracted course. Encephalitides. Elsevier, Amsterdam, 1961. 17—22.
5. Bethlem J.: The significance of inclusion bodies in virus meningoencephalitis. in Virus Meningo-Encephalitis. Ciba Foundation Study Group No 7. London 1961, Churchill. 59—67.
6. Blaškovič D.: Some aspects of the epidemiology and prevention of tick borne encephalitis, in „Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex”. Symposia CSAV. Praha 1962, 25—31.
6. Brzosko W., Nowosławski A.: Metodyka immunohistochemiczna. P.T.L. 1959, 14.29 (odbitka).
7. Casals J.: Antigenic relationships among arthropodborne viruses; effect on diagnosis and cross immunity in „Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex”. Symposia CSAV. Praha 1962, 53—66.
8. Daneš L.: Contribution to the study of antigenic relationship between tick-borne encephalitis and Kyasanur Forest Disease viruses. in „Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex”. Symposia CSAV. Praha 1962, 81—83.
9. Dick.: In Virus Meningo-Encephalitis. Ciba Foundation Study Group NO 7. London 1961, Churchill. Discussion, 81—82.
10. Fingerland A. Vortel V.: Tick-Encephalitis. Encephalitides. Amsterdam 1961, Elsevier, 23—33.
11. Grinschgl G., Kovač W., Seitelberger F.: Spring-summer encephalomyelitis in Austria. Encephalitides. Amsterdam 1961. Elsevier. 3—16.
12. Jacob H.: Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems. Z. Nervenheilk. 1961. 182. 472—491.
13. Kuhlenbeck H., Wiener Kirber M.: Some observations on neurotropic affects of vesicular stomatitis virus in the mouse brain. Confin. Neur. 1962. 22. 65—120.
14. Mollaret P., Schneider J.: Classification épidémiologique et virologique des encéphalites humaines. Rev Neurol. 1963. 103. 225—266.
15. Sabin A. B.: Fluorescent antibody technique in the study of fixed tissues from patients with encephalitis. Encephalitides. Amsterdam 1961. Elsevier. 621—626.
16. Seitelberger F., Jellinger K.: Frühjahr-Sommer-Encephalomyelitis in Mitteleuropa. Nervenarzt. 1960. 31. 49—60.
17. Slonim D.: The tick-borne encephalitis complex. In Virus Meningo-Encephalitis. Ciba Foundation Study Group No 7. London 1961. Churchill. 59—67.
18. Sokol F.: Physical and chemical properties of group B ARBOR-viruses. in Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex. Symposia CSAV. Praha 1962. 86—98.
19. Work T. H., Trapido H., Morthy D. P. N., Rao R. L., Bhatt P. N., Kulkarni K. G.: Kyasanur Forest Disease. Indian J. M. Science. 1957. 11. 619—645.

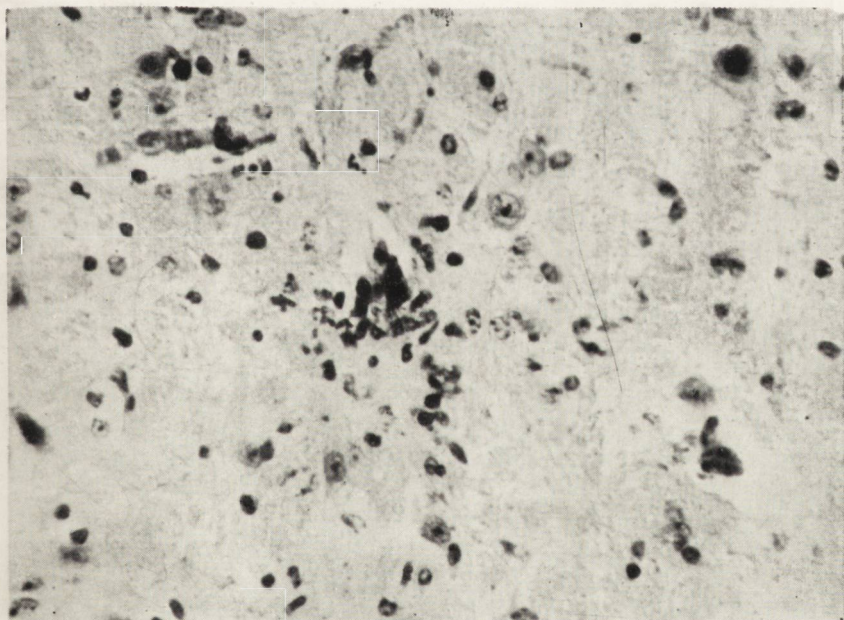
Nadesłano: 9.III.1964 r.

Adres autorów: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.



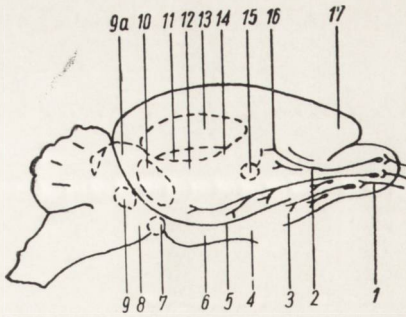
Ryc. 1. Niewielki naciek zapalny z rozlaną proliferacją glejową. Szczep Hypr. Hematoksylina-eozyna. Pow. 300 \times .

Fig. 1. Slight inflammatory infiltration with diffuse glial proliferation. Hypr strain. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 300.



Ryc. 2. Grudka mikroglejowo-leukocytna w opuszce. Szczep Hypr. Hematoksylina-eozyna. Pow. 450 \times .

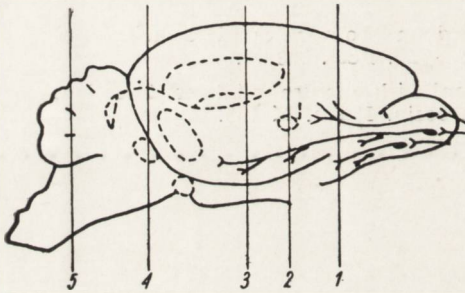
Fig. 2. Glio-leucocytic nodules in the medulla. Strain Hypr. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 450.



Ryc. 3. Schemat struktur anatomicznych w mózgu myszy wg Albrechta (1957).

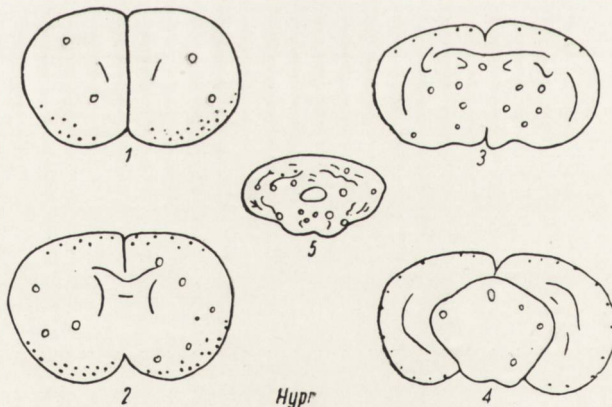
Fig. 3. Scheme of anatomic structures in the brain of mice according to Albrecht (1957).

- 1 — *bulbus olfactorius*
- 2 — *cortex preolfactoria*
- 3 — *tuber olfactorius*
- 4 — *chiasma opticum*
- 5 — *lobus pyriformis*
- 6 — *hypothalamus*
- 7 — *ganglion interpedunculare*
- 8 — *pons*
- 9 — *nucl. medialis mesenceph.*
- 9a — *corpora quadrigemina*
- 10 — *corp. genic. lat.*
- 11 — *nucl. habanulae*
- 12 — *thalamus*
- 13 — *hippocampus*
- 14 — *corpus striatum*
- 15 — *commissura ventr.*
- 16 — *area praecommissuralis*
- 17 — *lobus frontalis*



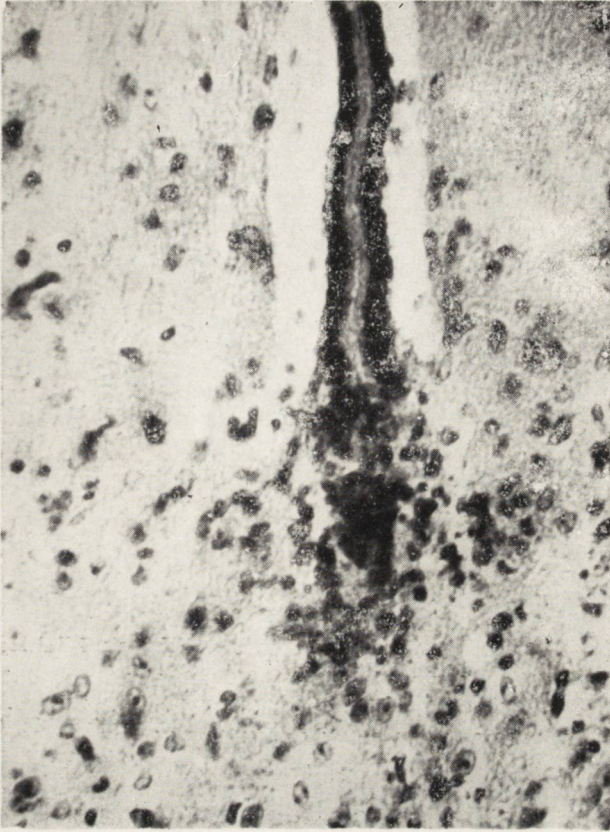
Ryc. 4. Poziomy przekrojów poprzecznych. Poziomy 1—4 wg Kuhlenbecka i Wiener Kirber (1962).

Fig. 4. Levels of the transversal sections. Levels 1—4 after Kuhlenbeck and Wiener Kirber (1962).



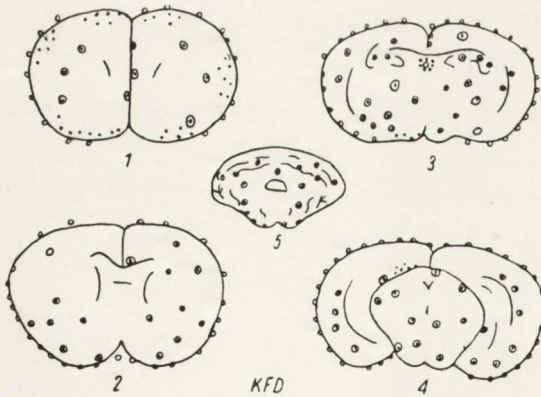
Ryc. 5. Topografia zmian zapalnych (kółka z kropką) i uszkodzeń komórkowych (kropki) u myszy zakażonych szczepem Hypr.

Fig. 5. Topography of the inflammatory infiltrations (circle with a dot) and cellular alterations (dots) in the mice infected with a strain Hypr.



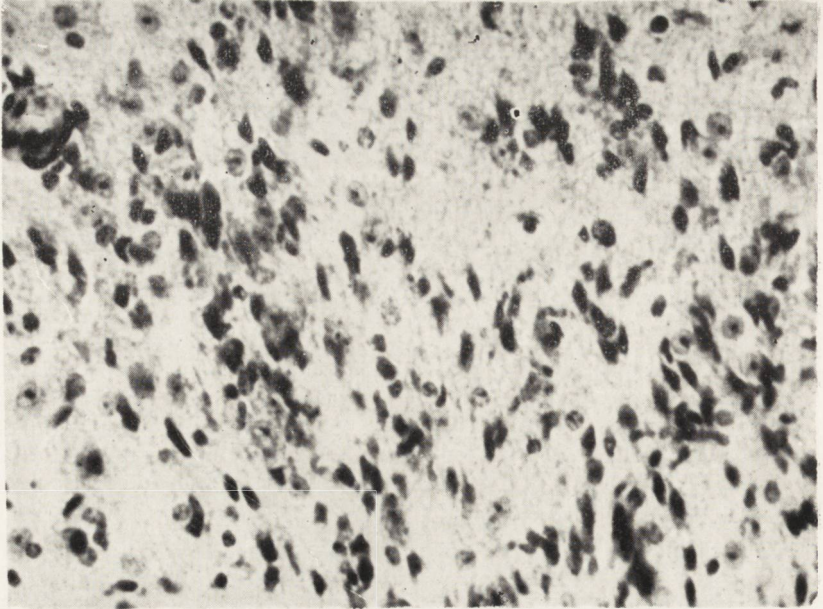
Ryc. 6. Naciek leukocytny pod wodociągiem Sylwiusza. Szczep Hypr.
Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 X.

Fig. 6. Leucocytic infiltration in the vicinity of the aqueduct Sylvii.
Hematoxylin-eosin. Magn. X 600.



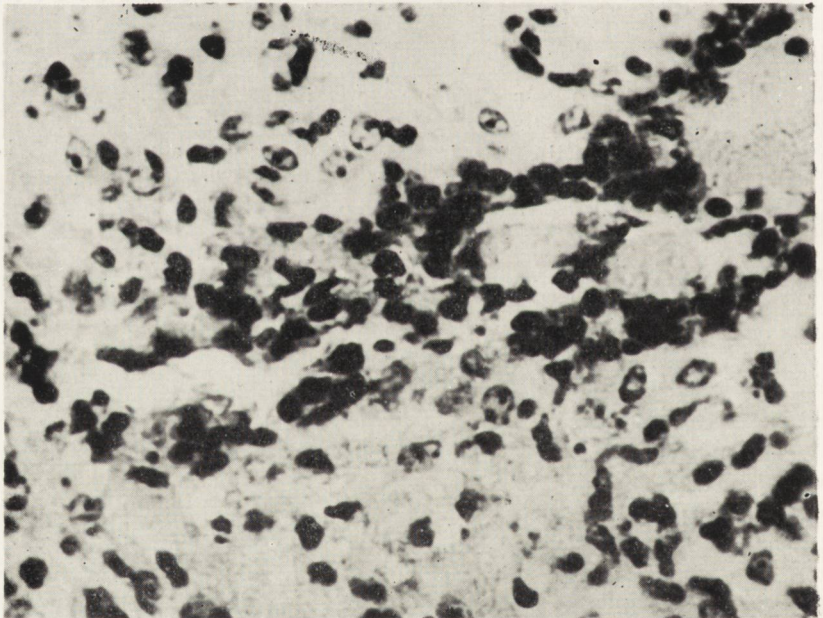
Ryc. 7. Topografia zmian tkankowych u myszy
zakażonych wirusem KFD.

Fig. 7. Topography of the inflammatory lesions
in the mice infected with virus KFD.



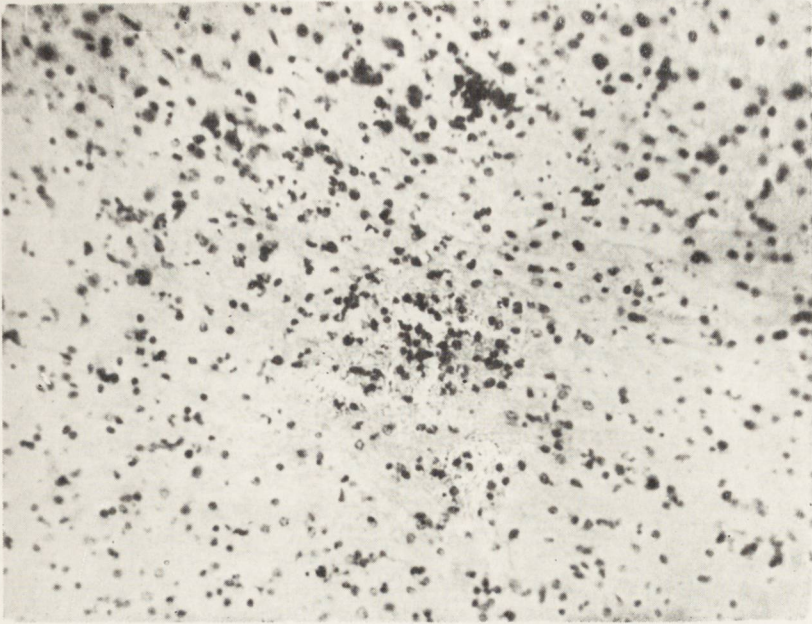
Ryc. 8. Śródkorowa proliferacja mikrogleju. Virus KFD. Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 \times .

Fig. 8. Intracortical proliferation of microglia. Virus KFD. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 600.

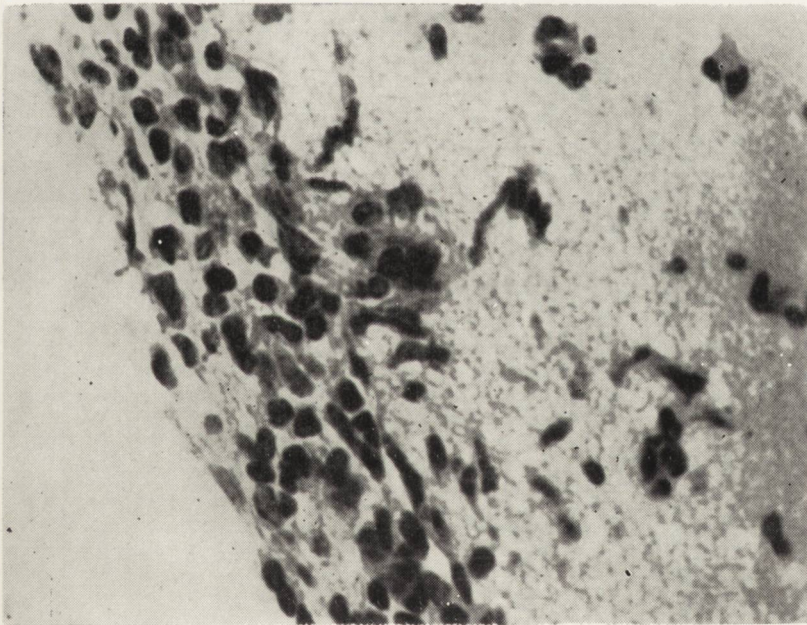


Ryc. 9. Ławicowe przechodzenie nacieku ze ścian naczyń na tkankę. Virus KFD. Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 \times .

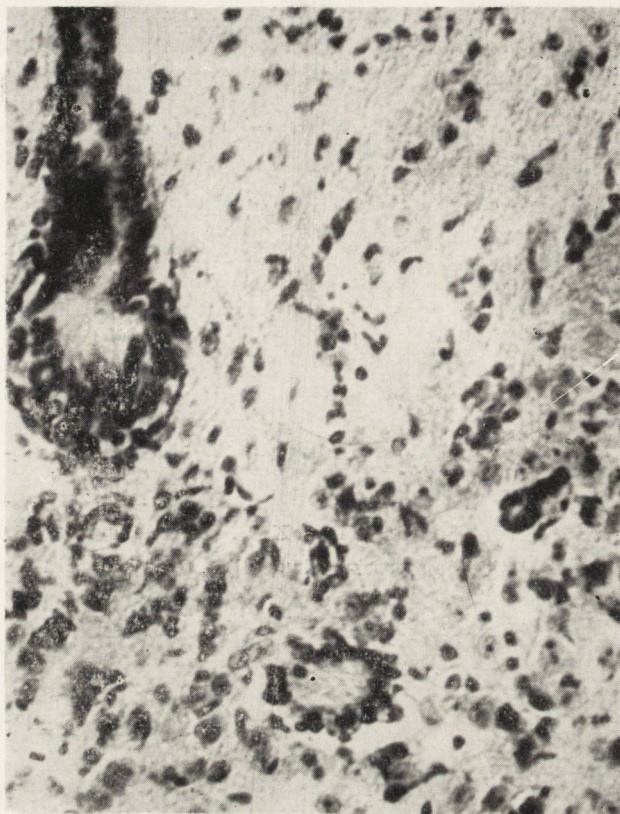
Fig. 9. Diffusion of the perivascular infiltration in the brain tissue. Virus KFD. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 600.



Ryc. 10. Martwica śródmózgowa. Wirus KFD. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 300 X.
Fig. 10. Intracerebral tissue necrosis. Virus KFD. Hematoxylin-eosin. Magn. X 300.



Ryc. 11. Przechodzenie nacieku zapalnego z opon na tkankę mózgową. Reakcja mikroglejowa. Wirus KFD. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 600 X.
Fig. 11. Cortico-meningeal junction with a transition of inflammatory infiltration from meninges into the cerebral tissue. Reactive microglia in the cortex. Virus KFD. Hematoxylin-eosin. Magn. X 600.



Ryc. 12. Bujanie wyściółki w wodociągu Sylwiusza. Wirus KFD. Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 \times .

Fig. 12. Inflammatory proliferation of the ependyma in the aqueductus Sylvii. Virus KFD. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 600.

MARIA DĄMBSKA, ZUZANNA KRAŚNICKA, ROMAN MICHAŁOWICZ

HYDRANENCEPHALIA W PRZYPADKU TOKSOPLAZMOZY WRODZONEJ

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Z Kliniki Terapii Chorób Dziecięcych

Kierownik: doc. dr med. M. Zapaśnik-Kobierska

Badanie neuropatologiczne ośrodkowego układu nerwowego wadliwie ukształtowanego w życiu płodowym wymaga przede wszystkim analizy makro- i mikroskopowej, na podstawie której można określić typ wady rozwojowej i czas jej powstania w okresie życia płodowego. Ponadto winno ono umożliwić odtworzenie historii procesu chorobowego, który doprowadził do powstania nieprawidłowości rozwojowej.

W pracy niniejszej omówimy z tego punktu widzenia dwa przypadki, które na podstawie oceny anatomicznej zaliczyć trzeba do grupy hydranencephalii. Wada ta należy do stosunkowo rzadszych, Filipowicz i Jankowicz (1962) mówią o około 30 przypadkach opisanych w literaturze na przestrzeni ostatniego stulecia. Wykazują one znaczne różnice morfologiczne. Zgodnie z określeniem Rabla (1960) wchodzi tu w grę te przypadki, w których w miejscu półkul mózgowych znajduje się pęcherz wypełniony przejrzystym płynem. Struktury podnamiotowe są zwykle dobrze rozwinięte, natomiast stopień wykształcenia części składowych półkul bywa różny. Lange-Cosack (cyt. wg Ajuriaguerra i Bonisa 1959) wyróżnia jako podgrupę takie, w których zmiany dotyczą półkul łącznie ze zwojami podstawy i podwzgórzem i inne ze zmianami zaczynającymi się od poziomu istoty białej półkul. Przyczyną tego rodzaju wady może być zarówno zatrzymanie w rozwoju struktur przedmózgowia, jak i procesy encefaloklastyczne niszczące ukształtowane już formacje mózgowie. Czynnikiem naczyniowym bywa wymieniany najczęściej jako odpowiedzialny za tego rodzaju zaburzenia rozwojowe (Hallervorden i Meyer 1956, Ajuriaguerra i Bonis 1959). Jako inne przyczyny rozpatrywany bywa uraz oraz procesy zapalne, przy czym Hallervorden wątpi, by zapalenie samo przez się mogło doprowadzić do tak daleko posuniętych zmian. Bamatter (1949), Ajuriaguerra i Bonis (1959), Francois (1963) wskazują na określony proces zapalno-martwiczy jako

przyczynę tak głębokich zaburzeń strukturalnych, a mianowicie na toksoplazmozę.

Na podstawie naszych obserwacji postaramy się przeanalizować mechanizm uszkodzenia układu nerwowego w podobnych przypadkach.

OPIS MATERIAŁU

Przypadek I. Przypadek dotyczy dziecka M. B. leczonego w Klinice Terapii Chorób Dziecięcych w Warszawie. Dziecko pochodzi z czwartej ciąży, dwoje najstarszych z rodzeństwa żyje i są zdrowi, trzecie dziecko urodzone w porodzie przedwczesnym zmarło. Czwarta ciąża matki nastąpiła wkrótce po tym porodzie. Dziecko urodziło się o czasie 9.VII.1963 r. z wagą 4000 g, długości 55 cm. Noworodek od początku był słaby, często ziewał, dużo spał, wykazywał małą aktywność ruchową, nie krzyczał, źle ssał, wymiotował, miewał napady sinicy. Badaniem przedmiotowym stwierdzono wybitny oczopląs poziomoobrotowy. Głowa była duża, ze znacznym rozstępem szwów i napięciem ciemienia. Tarcze nerwów wzrokowych blade, zatarte od nosa. Rtg czaszki wykazał w okolicy ciemieniowej intensywnie wysyczone zacienienie wielkości 6×8 cm od szwu wieńcowego do węglowego, na zdjęciu bocznym sięgające poza obręb kości ciemieniowej. Obraz sugerował istnienie krwiaka śródczaszkowego. Płyn m-rdz. bez zmian. Pozostałe badania laboratoryjne w granicach normy. Dziecko zmarło 19.VII.1963 r.

Rozpoznanie kliniczne: *Status post haemorrhagiam intracraniale. Hydrocephalus gradu maiore.*

Badanie matki w kierunku toksoplazmozy wykonano już po śmierci dziecka. Odczyn śródskórny był wybitnie dodatni, odczyn wiązania dopełniacza 1:8.

Na sekcji ogólnej stwierdzono: wodogłowie wewnętrzne i zewnętrzne znacznego stopnia. Mózg w całości wielkości mandarynki. Opyny gładkie, lśniące. Ogólne wyniszczenie.

Po utrwaleniu w formalinie wykonano sekcję mózgu (Zakład Neuropatologii PAN nr 161/63). Waga mózgu wynosiła 105 g. Na podstawie czaszki widoczny dobrze ukształtowany mózdzek, obie jego półkule rozdziela rdzeń przedłużony, na którego podstawie wypuklają się dobrze rozwinięte oliwy. Most prawidłowo ukształtowany. Poprzez przerwany robak widoczna blaszka czworacza. Półkule mózgu utworzone przez gładki pęcherz, przechodzący na podstawie w struktury odpowiadające niektórym zwojom podstawnej części półkul mózgowych (ryc. 1). Wnętrze półkul, które odpowiada prawdopodobnie jednej wielkiej komorze, jest gładkie i nieprzedzielone. Od strony podstawnej wpuklają się do niego dwa kuliste twory, odpowiadające niedokształconym zwojom podstawy. Twory te, łączą się w linii środkowej, przechodząc ku tyłowi w blaszkę czworacza. Na skutek cięcia przy sekcji ogólnej trudno ustalić połączenia anatomiczne między jamą a komorą IV.

Badanie mikroskopowe. Do badania mikroskopowego pobrano skrawki z opuszki, opuszki z mózdzkiem, śródmózgowia, 4 skrawki z guzków znajdujących się w miejscu zwojów podstawy oraz skrawki z symetrycznych okolic kory odpowiadających potylicy i płatom skroniowym.

Preparaty zatopiono w parafinie, barwiono krezył violetem, hematoxyliną-eozyną, metodą van Gieson, Heidenhaina, Holzera i Klüvera. W badaniu mikroskopowym stwierdzono istnienie następujących struktur anatomicznych: na obu przekrojach opuszki (ryc. 2) prawidłowo ukształtowane oliwy, jądra N XI, zespół jąder przedstonka, oba jądra ślimaka, jądro międzypęczkowe i jądro N VII. Komórki tych zgrupowań są prawidłowo ukształtowane, w jądrach ruchowych z wyraźnym tigroidem. Wśród dróg nerwowych dobrze zmielinizowane są dolne konary mózdzku, przy niepełnej mielinizacji wstęgi przyśrodkowej.

W mózdzku wszystkie warstwy są dojrzałe, komórki Purkinjego zawierają wyraźny tigroid. Zewnętrzna warstwa płodowa jest dość wąska. Uderza zanik istoty białej mózdzku.

Na przekroju między mostem a śródmózgowiem struktury anatomiczne są nadal prawidłowo ukształtowane. Widoczne jest jądro N III, jądro czerwone i istota czarna. Jądra własne mostu o rozmieszczeniu prawidłowym mają słabo wykształcone komórki.

W skrawkach odpowiadających zwojom podstawy można różnicować liczne jądra tej okolicy. Prążkowie podzielone jest włóknami odpowiadającymi torebce wewnętrznej, zbudowane jest z dobrze zróżnicowanych małych i dużych komórek. Gałka biała zachowuje budowę dwusegmentową, jej komórki są w pełni dojrzałe. Pod gałką bladą rozrzucone komórki jądra Reicherta, bardziej ku tyłowi, na następnym przekroju obecne komórki wzgórza, pod którymi znajduje się jądro podwzgórzowe Louisa. Włókna nerwowe przebiegające przez prążkowie z zaznaczoną mielinizacją.

W zakresie kory mózgowej w okolicach potylicznych zakręty są dobrze wykształcone, kora ze zróżnicowaną warstwowością zawiera komórki małe, ciemne, łączące cechy niedokształcenia płodowego i wtórnych zmian stwardnieniowych. W okolicy skroniowej komórki zakrętu zębatego i kory amonalnej są dojrzałe i mało zmienione.

Zmiany chorobowe w opisywanym przypadku polegają na zastąpieniu pozostałych części płaszcza przez opisany makroskopowo pęcherz. Kora z części podstawnej mózgu przechodzi w ciekłą warstwę pęcherza, zbudowaną z tkanki glejowej, pokrytej włóknami mezodermalnymi. Warstwa glejowo-mezodermalna wyścieła od wewnątrz skrawki kory odpowiadając warstwie gleju podwyściółkowego.

Zniekształcone zwoje podstawy pokryte są ze wszystkich stron grubą

warstwą gleju podwyściółkowego (ryc. 3) z domieszką elementów mezo-dermalnych. Pierwotna warstwa wyściółki zaznaczona jest przez poprzerywane jej pasmo, układające się w twory groniaste lub cewki gruczołowe (ryc. 4). Pod tą warstwą widać miejscami bujanie gleju podwyściółkowego, miejscami ogniska martwicy skrzepowo-gąbczastej (ryc. 5). Zmiany te znajdują się przeważnie w stadium zaawansowanej organizacji. W odczynie biorą udział zarówno astrocyty protoplazmatyczne, jak i bujający glej włóknisty.

Bujanie gleju nadwyściółkowego stwierdza się także w okolicy komory IV, zwłaszcza w obrębie otworów Luschki, oraz dachu komory, gdzie odsznurowuje częściowo robak mózdzku.

W oponach pnia i otworu ślepego widoczne nacieki zapalne, składające się z makrofagów, limfocytów dużych i małych.

W bujającym gleju nad- i podwyściółkowym widoczne liczne twory zwapniałe (ryc. 6), układające się w grupach po kilka. Swoją wielkością i zachowaną częściowo strukturą odpowiadają one najbardziej końcowym koloniom toksoplazm (ryc. 7). Obecność toksoplazm stwierdza się także w protoplazmie komórek żywiciela.

Przypadek II*. Dziecko O. C. z ciąży piątej, urodzone 4.VII.1959 r. w porodzie przedwczesnym, wagi 2270 g, długości 44 cm, obwód klatki piersiowej 27 cm, obwód głowy 35 cm. Przez miesiąc noworodek przebywał na oddziale wcześniaków. 2.VIII. przyjęty na oddział niemowlęcy Szpitala Dziecięcego przy ul. Nieklańskiej w Warszawie z powodu napadów sinicy i obniżonej ciepłoty ciała. Od początku obserwacji stan dziecka bardzo ciężki. Dziecko mało ruchliwe, nie reaguje na otoczenie. Przedmiotowo stwierdzono: obwód głowy 36 cm, kości czaszki miękkie, szwy niezarośnięte, objaw „zachodzącego słońca”, skóra szarobłada, ciepłota ciała 35°. Serce przesunięte o 1,5 cm w lewo od linii środkowo-obojęczykowej. Tętno serca ciche, z pilującym szmerem skurczowym nad wszystkimi ujściami. Uderzająca wiotkość mięśni. Po tygodniu pobytu wystąpiły objawy zapalenia płuc, a na dzień przed zgonem uogólnione drgawki. 27.VIII. 1959 r. dziecko zmarło, przeżywszy 54 dni. Podstawowe badania dodatkowe bez zmian. Płyn m.-rdz. bez zmian. Rtg czaszki: kości pokrywy cienkie, ciemniaczka duże, wysepkowate uwapnienie kości ciemieniowych. Rtg klatki piersiowej: lewy zarys serca wygładzony, połączony w części górnej z cieniem dużych naczyń.

R o z p o z n a n i e k l i n i c z n e: *Pneumonitis bilateralis. Vitium cordis congenitum. Hydrocephalus internus. Toxoplasmosis? Praematuritas.*

S e k c j a z w ł o k (dr Wolska) wykazała: zapalenie drobnoogniskowe płuc, nieżytowe zapalenie żołądka i jelit, nieżytowe zapalenie ucha środkowego prawego, zanik nadnerczy, nieznaczne powiększenie tarczycy. Przysadka mała, spłaszczona. Czaszka duża, rozstępną szwu strzałko-

* Autorzy dziękują Dr K. Wiśniewskiej, Dr. J. Gajl i Dr K. Wolskiej za udostępnienie danych klinicznych i anatomopatologicznych przypadku.

wego na 3 cm, ciemię duże 7 x 7 cm. Kości cienkie, elastyczne. Opona twarda w zrostach z oponą miękką.

S e k c j a m ó z g u i r d z e n i a utrwalonego w formalinie (Zakład Neuropatologii PAN nr 19/61) wykazała: rdzeń kręgowy długości około 14 cm z wyraźnie zaznaczonym zgrubieniem szyjnym i lędźwiowym, otoczony oponami nie wykazującymi zmian makroskopowych. Części mózgowia podnamiotowe, mózdzek, rdzeń przedłużony i most przedstawiają się prawidłowo, jedynie most wydaje się nieco spłaszczony (ryc. 8). Na powierzchni podstawnej mostu i opuszki widoczne odpowiednie korzonki nerwów czaszkowych (ryc. 9). Największe niekształcenia dotyczą części mózgowia, które rozwijają się z pierwszego pierwotnego pęcherzyka mózgowego, a znajdują się ponad namiotem mózdzku. W jamie czaszkowej ponadnamiotowo widoczny jedynie twór pęcherzowaty, zbudowany z cienkich delikatnych ścian o grubości 0,5 — 1,0 mm, wypełniony płynem żółtawym, opalizującym. W miejscu połączenia pęcherza ze zmienionym i ścięczałym śródmózgowiem znajdują się dobrze wykształcone sploty naczyniaste.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki z trzech poziomów rdzenia, opuszki, mostu, śródmózgowia i ze ściany pęcherza. Skrawki zatopione w parafinie zabarwiono metodami: hematoksyliną-eozyną, van Gieson, krezyl-violetem, Heidenhaina i Holzera.

B a d a n i e m i k r o s k o p o w e. Rdzeń kręgowy dobrze ukształtowany, na wszystkich poziomach zawiera nie zarośnięty kanał centralny, wysłany komórkami wyściółki. Istota szara dobrze rozwinięta, w komórkach rogów przednich wyraźny tigroid. Korzonki przednie i tylne zmielinizowane, sznury tylne prawidłowej objętości, w przeciwieństwie do niedokształconych sznurów przednich, a szczególnie bocznych. Na przekrojach przez opuszkę można wyróżnić jądra nerwów XII, XI, zespół jąder N VIII, VII oraz oliwy dolne. Mielinizacja widoczna we włóknach oliwkowo-mózdkowych, wstęgi przyśrodkowej i konarów mózdkowych dolnych. Brak dróg korowordzeniowych. Na poziomie mostu uderza mała część podstawna w stosunku do części nakrywkowej. Widoczne są tutaj zmielinizowane ramiona spajające i wstęga boczna. Komórki jądra N III dobrze wykształcone. Nieco wyżej zachowane jądro czerwone i komórki jądra śródmózgowiowego N. V.

Mózdzek ma korę prawidłowo ukształtowaną, z zachowaną warstwą płodową zewnętrzną. Niewielkie przerzedzenia w warstwie komórek Purkiniego i w warstwie ziarnistej.

Nie zróżnicowano żadnych elementów anatomicznych układu nerwowego, położonych dogłowo od opisanych powyżej struktur. Znajduje się tu jedynie opisany makroskopowo pęcherz, którego ścianę stanowi zbliżowaciała tkanka glejowa uboga w naczynia. Miejscami widoczne są

w niej obszary warstwowej martwicy skrzepowej. Strona wewnętrzna pęcherza jest bliznowata, gładka, ze zwiększoną ilością włókien glejowych. Od strony zewnętrznej ścianę pęcherza pokrywają delikatne pasma tkanki łącznej, w którą wrastają odsznurowujące się kępki tkanki glejowej (ryc 10). Podobne przemieszczenia tkanki glejowej obserwuje się także w wielu miejscach w oponach rdzenia i pnia mózgowego (ryc. 11). W tkance łącznej pokrywającej pęcherz i w oponach pnia mózgowego i rdzenia znajdują się niewielkie nacieki, składające się przede wszystkim z makrofagów, z domieszką limfocytów i leukocytów. Naczynia wykazują przekrwienie. Najistotniejszą zmianą chorobową jest olbrzymie bujanie gleju podwyściółkowego w dnie komory IV, doprowadzające do zupełnego pokrycia wyściółki przez warstwę grubości kilku milimetrów i do całkowitego zarośnięcia wodociągu Sylwiusza (ryc. 12). W miejscu pierwotnej wyściółki widoczne są wyściółkowe twory gruczołowate. Ściany poszerzonej jamy śródmózgowia pokryte są podobną tkanką glejową. W miejscach mniej zmienionych obserwuje się świeże ziarnistości nadwyściółkowe (ryc. 13).

We wszystkich zachowanych częściach układu nerwowego, szczególnie w mózdzku i śródmózgowiu, widać pobudzone formy gleju astrocytarnego i mikrogleju. W śródmózgowiu ponadto znajdują się drobne ogniska martwicy, zawierające żerne komórki histiocytarne.

W dnie komory IV, w ścianie pęcherza i przynaczeniowo spostrzega się w komórkach glejowych i łącznotkankowych twory okrągławe, barwiące się metachromatycznie fioletem krezylowym, częściowo wysyczone solami wapnia, przypominające toksoplazmy (ryc. 14, 15). Ponadto w oponach rdzenia znaleziono jeden twór większy z wyraźną otoczką, zawierający podobne ziarnistości, który może odpowiadać torbieli rzekomej.

OMÓWIENIE

Zestawiając nasze przypadki w pierwszym z nich możemy przyjąć za każenie toksoplazmozę jako pewne, w drugim jako prawdopodobne. W przypadku pierwszym wyrazem jego są liczne zwapniałe twory umiejscowione głównie wśród najintensywniej bujającego gleju nad- i podwyściółkowego. Między nimi spotyka się jeszcze niezupełnie zwapniałe kolonie końcowe toksoplazm z widoczną strukturą wewnętrzną. W przypadku drugim istnieją twory odpowiadające toksoplazmom zawartym w komórkach, jeden tylko odpowiada ewentualnej torbieli końcowej oraz mniej jest w tym przypadku zwapnień, charakterystycznych dla toksoplazmozy ludzkiej w przeciwieństwie do zmian u zwierząt.

W przypadku pierwszym dodatnie próby serologiczne u mątki są bio-

logicznym potwierdzeniem obrazu histopatologicznego, w drugim przypadku brak niestety tej weryfikacji.

W obserwowanym obrazie zmian histopatologicznych nie tylko obecność samych pasożytów, ale i struktura procesu chorobowego odpowiada rozpoznaniu toksoplazmozy. W przypadkach zakażeń płodowych prowadzi ona do szczególnego zajęcia mózgowia (Scheidegger 1956, K. i J. Borowicz 1960, R. Szklarska i współautorzy 1961) z charakterystycznym zespołem zmian, którego odrębność od toksoplazmozy nabytej zwierzęcej i bardzo rzadko opisywanej nabytej toksoplazmozy człowieka dorosłego podkreśliła Osetowska (1963), zestawiając trzy przypadki tego rodzaju.

Na zespół zmian we wrodzonej toksoplazmozie u człowieka składają się procesy zapalne i martwicze, umiejscowione szczególnie w okolicy przykomorowej (Głuszczyk 1961). W naszych przypadkach badanie mikroskopowe ukazuje nam ten okres zmian, w którym ostry proces zapalny już się zakończył, a na czoło wysuwa się wybitne bujanie gleju w warstwie nad- i podwyściółkowej. Widać je we wszystkich odcinkach układu komorowego.

W przypadku drugim bujający glej szczególnie wyraźnie wypełnia wodociąg i komorę IV, w przypadku pierwszym znajduje się w okolicy otworów Luschki, następnie pokrywa niedokształcone zwoje podstawy i wyścięła resztki struktur podkorowych.

Usiłując odtworzyć historię procesu, który doprowadził do tak głębokiego zaburzenia budowy mózgu, możemy przypuścić, że to właśnie bujanie glejowe blokując drogi krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego było jednym z podstawowych czynników prowadzących do mechanicznego rozciągania układu komorowego. Gdyby to był czynnik jedyny, doszłoby do dużego może wodogłowia, istniejącego prawie z reguły w toksoplazmozie wrodzonej. W naszych przypadkach zanik struktur jest jednak dalej posunięty. Halleorden (1956) jako kryterium różnicowania hydrocephalii z hydranencephalią przyjmuje, że w wodogłowiu w ścianie pęcherza można rozpoznać warstwy struktur półkulowych (wyściółka, istota biała, kora). W hydranencephalii pęcherz składa się jedynie z elementów glejowych i łącznotkankowych. Wprawdzie kryterium to nie jest ogólnie przyjmowane, niektórzy nie przeprowadzają ostrej granicy między hydrocephalią posuniętą *ad extremum*, a hydranencephalią; w każdym razie w naszych przypadkach zanik struktur półkulowych pozwala na zakwalifikowanie ich do grupy hydranencephalii nawet w morfologicznie rygorystycznym ujęciu zagadnienia.

Patrząc na tak duży zanik tkanki w półkulach mózgowych należy przyjąć, że w jego powstaniu grał rolę jakiś drugi czynnik. Ze względu na częsty w tych przypadkach mechanizm naczyniowy, polegający na zamknięciu tętnicy szyjnej wewnętrznej i tętnicy mózgu środkowej,

a potwierdzony doświadczeniami na zwierzętach, należy zastanowić się nad jego ewentualnym współistnieniem. W naszym drugim przypadku całkowity zanik półkul mózgowych nie pozwala go łączyć z niedrożnością w zakresie którejkolwiek z tętnic mózgowych. W przypadku pierwszym utrzymane struktury należą do różnych zakresów unaczynienia (zwoje podstawy, *striatum*, *pallidum* — *a. chorioidea ant.* i *a. cerebri med.*; zwoje skroniowe z Amonem — *a. chorioidea ant.*; okolica potyliczna — *a. cer. post.*). Zanik nie dotyczy więc w pełni struktur unaczynionych przez poszczególne tętnice, i odwrotnie — struktury unaczynione przez każdą z nich nie są utrzymane w całości, nie możemy więc uważać czynnika naczyniowego za zasadnicze ogniwo w patogenezie zaników tkanki mózgowej w naszych przypadkach.

Wydaje się natomiast, że istotną rolę odegrał tu proces odkomorowego rozprzestrzeniania się zmian martwiczych. Proces ten, toczący się na drodze naczyniowo-alergicznego (Głuszcz 1961) i doprowadzający do całkowitej nekrozy tkanki, stanowi najprawdopodobniej podłoże do jej zanikania przy współdziałaniu mechanicznego ucisku narastającego wodogłowia.

Powstaje pytanie, kiedy rozegrał się on w naszych przypadkach. Dobre wykształcenie struktur podnamiotowych nie jest wystarczającą wskazówką, ponieważ różnicowanie ich mogło postępować mimo istniejących już zmian w półkulach. W przypadku pierwszym, gdzie mamy zachowane fragmenty formacji przodomózgowia, zwłaszcza płaszczka z zachowanymi zwojami drugorzędowymi i uwarstwieniem kory, należy przyjąć, że zakażenie nastąpiło w drugiej połowie ciąży, posuwający się odkomorowo proces osiągnął poziom płaszczka nie wcześniej niż w 7 miesiącu życia płodowego. W przypadku drugim określenie momentu zakażenia jest trudniejsze ze względu na zupełny brak formacji półkulowych. Musiało ono dokonać się na pewno po 2 miesiącu ze względu na obecność splotu komór bocznych, najprawdopodobniej po 3 miesiącu, gdyż wcześniejsze zakażenie wedle François (1963) prowadzi zwykle do poronień. Ponieważ mamy do czynienia z wcześniakiem, możemy jedynie w przybliżeniu określić, że cały proces zapalny rozegrał się na przestrzeni od 4 do 7 miesiąca ciąży, podczas gdy proces uciskowy narastał.

W obu przypadkach ich współistnienie doprowadziło do powstania wtórnych ciężkich wad rozwojowych.

М. Домбска, З. Красницка, Р. Михалович

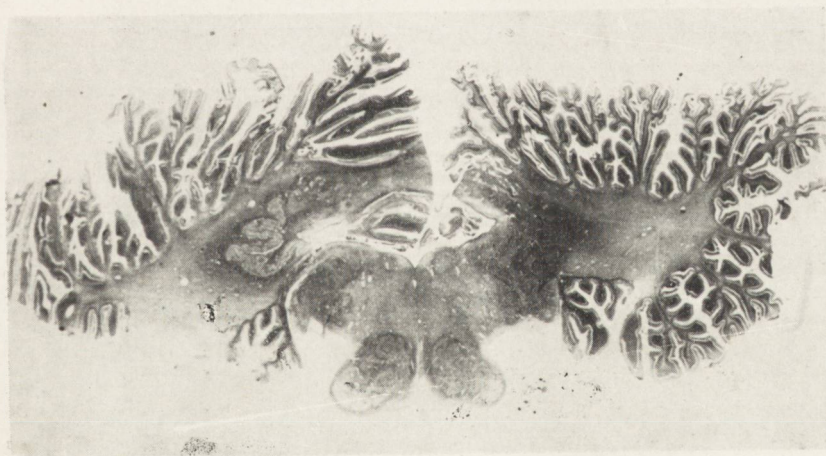
ГИДРАНЕНЦЕФАЛИЯ В ТЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

С о д е р ж а н и е

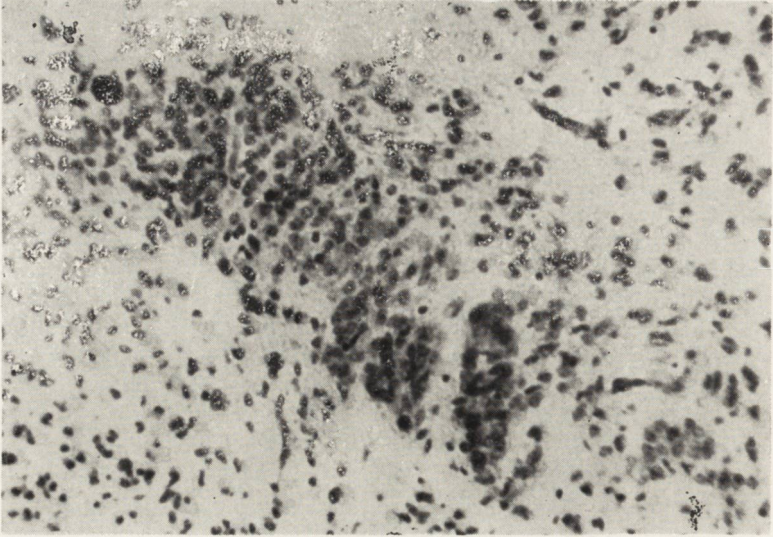
Приводятся два случая порока центральной нервной системы, которые на основании анатомической оценки зачислены к группе гидраненцефалии. Причи-



Ryc. 1. Pusty pęcherz w miejscu półkuli mózgowych z resztkami zwojów podstawy.
Fig. 1. Empty bladder in the place of the cerebral hemispheres with remnants of basal gyri.

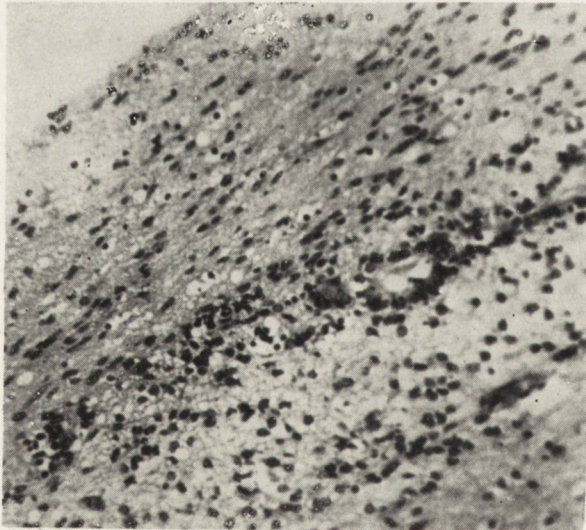


Ryc. 2. Opuszka i mózdzek. Klüver. Pow. 3,5 ×.
Fig. 2. Medulla and cerebellum. Klüver. Magn. × 3,5.



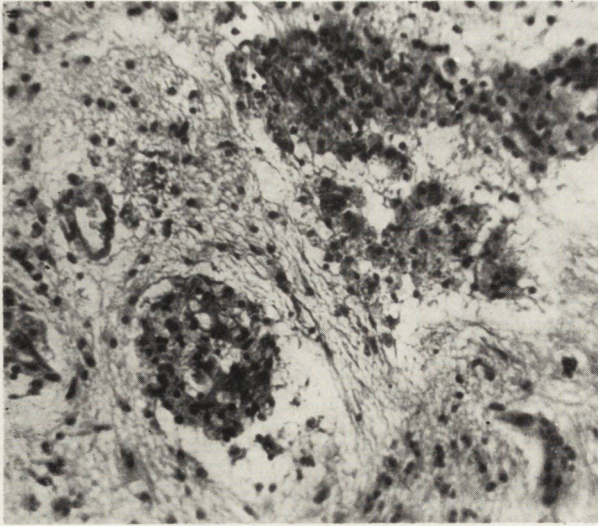
Ryc. 3. Nadwyściółkowy rozrost gleju na wysokości zwojów podstawy. Fiolet krezyłu. Pow. 150 \times .

Fig. 3. Supraependymal glial proliferation at the level of the basal ganglia. Cresyl violet. Magn. \times 150.



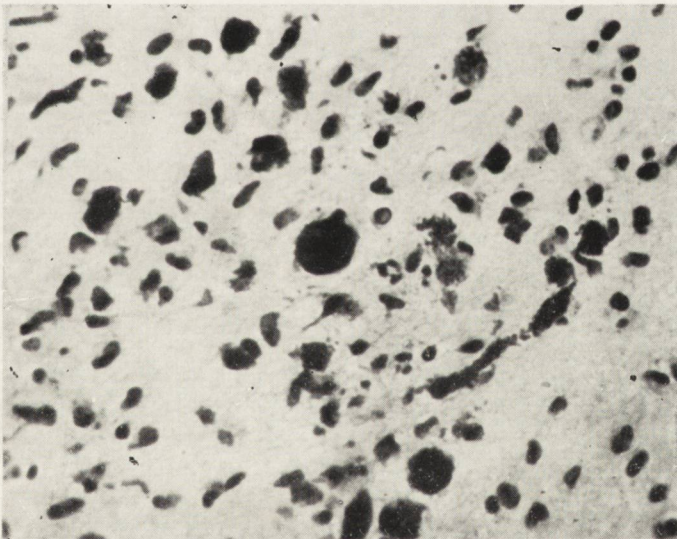
Ryc. 4. Nieprawidłowy przerost warstwy wyściółkowej. Fiolet krezyłu. Pow. 200 \times .

Fig. 4. Abnormal proliferation of the ependymal layer. Cresyl violet. Magn. \times 200.



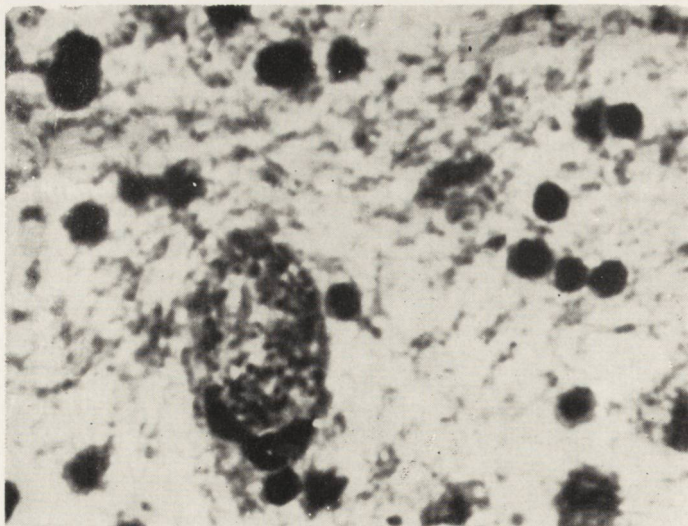
Ryc. 5. Zmiany o typie martwicy skrzepowej w zwojach podstawy. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 \times .

Fig. 5. Lesions of the type of coagulative necrosis in the basal ganglia. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 150.



Ryc. 6. Kolonie końcowe toksoplazm zwapniałe w różnym stopniu. Fiolet krezyłu. Pow. 220 \times .

Fig. 6. Terminal cysts of toxoplasma showing various stages of calcification. Cresyl violet. Magn. \times 220.



Ryc. 7. Końcowa kolonia toksoplazm. Fiolet krezyłu. Pow. 500 \times .
 Fig. 7. Terminal toxoplasma cysts. Cresyl violet. Magn. \times 500.

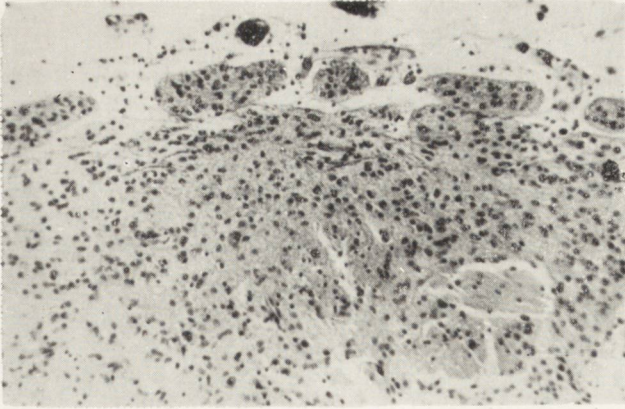


Ryc. 8. Powierzchnia górna mózgowia. Wyraźne zmiany w obrębie przodomózgowia.

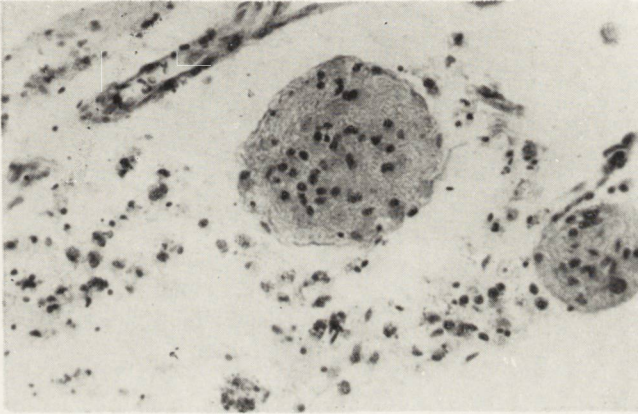
Fig. 8. Upper surface of the brain. Distinct changes in the forebrain.



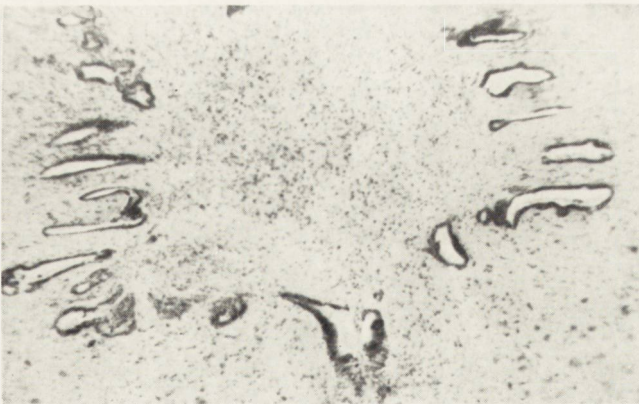
Ryc. 9. Powierzchnia dolna mózgowia.
 Fig. 9. Lower surface of the brain.



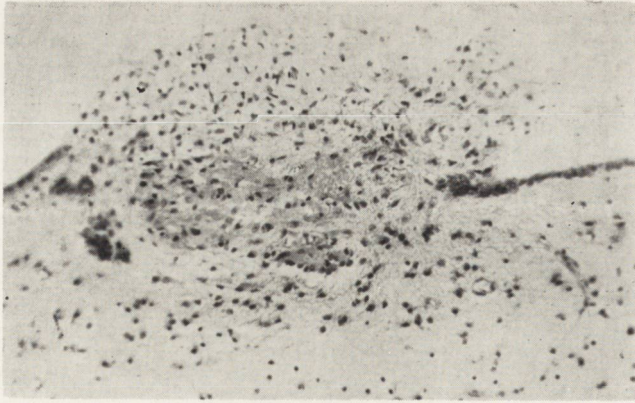
Ryc. 10. Przekrój przez ścianę pęcherza. Powierzchnia górna pokryta oponą miękką, w którą wrastają pasma tkanki glejowej. Hematoksylina-eozyna. Pow. 80 ×.
Fig. 10. Section through the wall of the bladder. The upper surface is covered by pia mater with ingrowing strands of glial tissue. Hematoxylin-eosin. Magn. × 80.



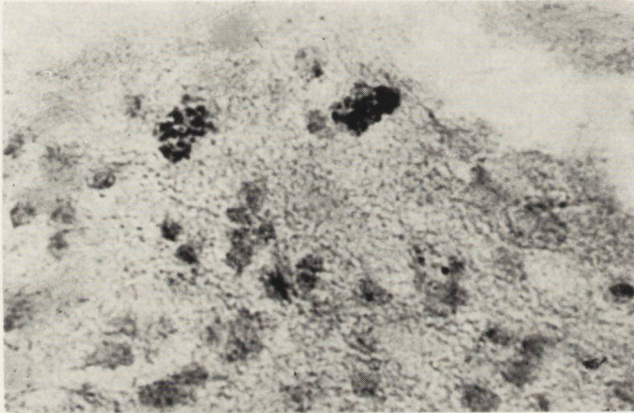
Ryc. 11. Metaplasia tkanki glejowej do opon miękkich (okolica podstawy pnia mózgu). Hematoksylina-eozyna. Pow. 135 ×.
Fig. 11. Metaplasia of glial tissue to pia mater (region of the base of the brain stem). Hematoxylin-eosin. Magn. × 135.



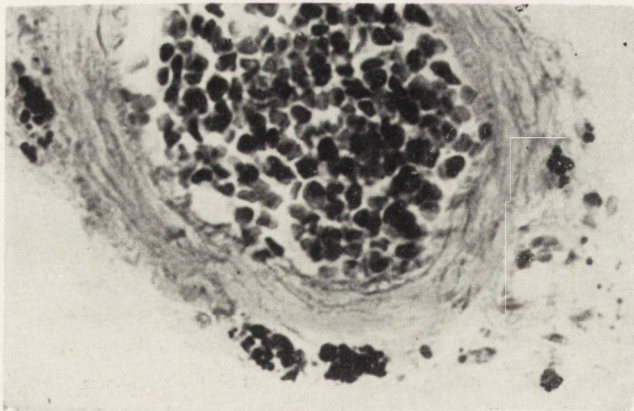
Ryc. 12. Zarośnięty wodociąg Sylwiusza. Hematoksylina-eozyna. Pow. 60 ×.
Fig. 12. Obliterated aqueduct of Sylvius. Hematoxylin-eosin. Magn. × 60.



Ryc. 13. Ziarnistości wyściółkowe. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 80 \times .
Fig. 13. Ependymal granulations. Hematoxylin-eosin. Magn. \times 80.



Ryc. 14. Toksoplazmy w komórkach bujającego gleju pokrywającego dno komory IV. Fiolet krezyłu. Pow. 200 \times .
Fig. 14. Toxoplasmas in the cells of proliferating glia lining the bottom of the fourth ventricle. Cresyl violet. Magn. \times 200.



Ryc. 15. Toksoplazmy częściowo zwapniałe wokół naczynia. Fiolet krezyłu. Pow. 280 \times .
Fig. 15. Partially calcified toxoplasmas around blood vessels. Cresyl violet. Magn. \times 280.

ной этих расстройств в обоих случаях является инфламаторно-некротический процесс вызванный токсоплазмой. В обоих случаях обнаруживалось наличие паразитов в клетках, частично кальцифицированные колонии в околососудистых пространствах и терминальные кисты. Характер и локализация изменений также соответствуют токсоплазмозу.

Пытаясь воспроизвести течение процесса, который привел к образованию гидранцефалии, авторы обращают внимание на сосуществование двух патогенетических факторов. Резко выраженная пролиферация суб- и суперепендимальной глии блокировала пути циркуляции спинномозговой жидкости. Инфламаторно-некротический процесс привел к разрушению нервной ткани особенно в паравентрикулярной области и к ее вторичной атрофии при соучастии нарастающей гидроцефалии.

В обоих случаях болезненный процесс появился во второй половине беременности.

M. Dąbska, Z. Kraśnicka, R. Michałowicz

HYDROANENCEPHALIA IN THE COURSE OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

Summary

The authors report two cases of central nervous system anomaly which were classified into the group of hydroanencephalia on the basis of the anatomic findings. In both cases the cause of the anomaly was an inflammatory-necrotic process induced by toxoplasma infection. In both cases intracellular parasites, partially calcified colonies near blood vessels and terminal cysts were found. The character and localization of the lesions were consistent with the diagnosis of toxoplasmosis.

In an attempt to reconstruct the history of the process which led to hydranencephalia, the writers call attention to two pathogenetic factors. The very marked proliferation of the supra and subependymal glia blocked the ways of circulation of the cerebrospinal fluid. The inflammatory-necrotic process resulted in the destruction of nervous tissue especially in the paraventricular region and in its secondary atrophy, to which the growing hydrocephalus contributed.

In both cases the pathologic process began in the second half of pregnancy.

PIŚMIENNICTWO

1. Ajuriaguerra J., Bonis P.: L'hydranencephalie Malformations congenitales de cerveau. Paris, 1959.
2. Bamatter F.: Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse, Bale 1949.
3. Borowicz K. i Borowicz J.: Anatomia patologiczna toksoplazmozy wraz z omówieniem przypadków własnych. P.T.L. 1960, 15, 3—16.
4. Filipowicz M. i Jankowicz E.: La malformation et la dysraphie du prosencephale chez le nouveau-né avec l'hydrocephalie Acta Neuropathologica 1962, 2, 1—10.
5. François J.: La toxoplasmose et ses manifestations oculaires. Paris 1963.
6. Głuszczyk A.: Rozsiana okołokomorowa martwica posocznicowa mózgu a toksoplazmoza u wcześniaków, Łódź 1961.

7. Hallervorden J., Meyer J.: Hydranencephalie, w Handb. spec. path. Anat. u. Histol. Henke, Lubarsch, Rössle XIII/4 212—225 Berlin 1956.
8. Lange-Cosack (cyt. wg Ajuriaguerra 1959).
9. Osetowska E.: Encephalite toxoplasmique chez l'adulte, chez le foetus et chez le chien (w rękopisie).
10. Rabl R.: Morphologie und Ursache der Hydranencephalie. Dtsch. Ztschr. Nervenheilk. 1960, 180, 15—36.
11. Scheidegger S.: Toxoplasmose Handb. Spec. Path. Anat. u. Histol. 1199—1215 Berlin 1956. 13/2 A.
12. Szklarska R., Borowicz K., Dzieciołkowska W.: Zagadnienia dotyczące epidemiologii i diagnostyki toksoplazmozy w przypadkach położniczych. Ginekol. Pol. 1961, 32, 77—87.

Nadesłano: 16.III.1964 r.

Adres autorek: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

KRZYSZTOF DZIUBIŃSKI

NAGŁE WODOGŁOWIE WYWOŁANE „SAMOTNYM” WĄGREM KOMORY IV MÓZGU

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Wydaje się, że wągrzyca mózgu jest chorobą poznaną tak dobrze, że spostrzeżenia kazuistyczne nie mogą już odgrywać roli we wzbogaceniu czy to znajomości jej przebiegu klinicznego, czy obrazu patologicznego, czy korelacji obydwu. Okazuje się jednak, że ciągle jeszcze trafiają się liczne wyjątki od tej reguły. Jednym z ostatnich przykładów wyjątkowego przebiegu wągrzycy jest praca Dowżenki (1963); do analogicznych wyjątków należy spostrzeżenie poniższe.

Przedstawia ono obraz nietypowy, zarówno pod względem klinicznym, jak i neuropatologicznym. Niezwykle krótki i ostry przebieg choroby w naszym przypadku dowodzi, że należy myśleć o wągrzycy komorowej również wówczas, gdy przywieziony przez pogotowie pacjent może być podejrzany o wylew podpajęczynówkowy.

O b s e r w a c j a k l i n i c z n a. Chory R. J. lat 42, z zawodu szofer, został przywieziony dn. 7.VII.63 przez Powotowie w stanie ciężkim na oddział neurologiczny Szpitala Grochowskiego (ordynator doc. dr Nielubowiczowa, lekarz prowadzący dr Dąbska). Chory został znaleziony przez sąsiadów w dniu zachorowania w domu, nieprzytomny. Poprzedniego dnia wieczorem wrócił normalnie z pracy. Przed trzema tygodniami miał incydent bólów głowy z mdłościami i gorączką, leżał wówczas trzy dni w szpitalu w Skarżysku-Kamiennej, wypisany został na własne żądanie z rozpoznaniem *sinobronchitis*. W ciągu następnych dni miał jeszcze raz napad bólów głowy z mdłościami, ale o mniejszym nasileniu. Od kilku lat skarżył się bardzo często na bóle głowy, ale się z tego powodu nie leczył regularnie, przyjmował jedynie doraźnie środki przeciwbólowe. Przed około dwoma laty (wiadomość uzyskana już po zgonie chorego) miał podobny jak w okresie przed ostatnim zachorowaniem napad bólów głowy z wymiotami i gorączką.

S t a n p r z e d m i o t o w y: Chory w stanie ciężkim, głęboko nieprzytomny, objawy obrzęku płuc. Czynność serca miarowa, tętno dość dobrze napięte i wypełnione. Brzuch na obmacywaniu miękki, bez oporów.

S t a n n e u r o l o g i c z n y: sztywność karku (—). Żrenice okrągłe, równe, bez reakcji na światło. Gałki oczne ustawione w linii środkowej. Twarz symetryczna. Pozostałe nerwy czaszkowe niesprawdzalne. W kończynach górnych na-

pięcie po prawej bardziej wiotkie niż po lewej w chwili pierwszego badania, potem zmienne. Odruchy zachowane. Na klucie nie reaguje. Kończyny dolne ułożone w pozycji wyprostnej, ze wzmożonym napięciem. Odruchy trudne do wywołania. Objaw Babińskiego dodatni obustronnie, bardzo żywy. W czasie następnych godzin obserwacji napięcie stopniowo stało się wiotkie, objaw Babińskiego nie występował.

B a d a n i a d o d a t k o w e. Wykonano nakłucie łądźwiowe: płyn mętny, pleocytoza 1700 ciałek z przewagą segmentowanych. Leukocytoza we krwi 11800. Mocznik we krwi w normie. Innych badań nie wykonano. Chory po otrzymaniu strofantyny, glukozy 40%, lobeliny, odessaniu wydzieliny z dróg oddechowych i podaniu tlenu chwilowo się poprawił, oddech stał się spokojniejszy, obrzęk płuc zmniejszył się. Po tej przejściowej poprawie powróciły zaburzenia oddychania i po 8 godzinach pobytu na oddziale chory zmarł wśród objawów zaburzeń oddychania.

R o z p o z n a n i e k l i n i c z n e: *Meningitis purulenta. Laesio apoplectiformis trunci cerebri. Probabiliter abscesus cerebri ad ventriculos perforatus.*

Wynik sekcji ogólnej: *Dilatatio cordis totius et myodegeneratio cordis. Atherosclerosis min. gr. Bronchopneumonia inf. bilat. Tracheo-bronchitis muco-purulenta. Ulcus callosum partis praepyloricae ventriculi. Steatosis focalis hepatis. Venostasis organorum.*

Do badania neuropatologicznego otrzymano mózg w całości utrwalony w formolu.

S e k c j a m a k r o s k o p o w a mózgu wykazała: mózg symetryczny; spłycenie rowków i spłaszczenie zakrętów wskazywało na znaczny obrzęk. Opony lśniące, gładkie, jedynie w rowkach naczyniowych lekko zmętniałe; przestrzenie podoponowe puste; migdałki mózdku zaklinowane do otworu potylicznego. Naczynia podstawy nie wykazywały zmian miażdżycowych. Na przekrojach mózgu, metodą Spielmejera, poza obrzękiem żadnych zmian nie stwierdzono. Jedynie w obu płatach potylicznych w zakresie kory wzrokowej stwierdzono małe obustronne ogniska martwicy. Układ komorowy był nieznacznie poszerzony. Prowadząc cięcie na wysokości mostu wydobyto z IV komory biały, groniasty twór wielkości wiśni, tkwiący w ujściu wodociągu Sylwiusza. Ani w oponach, ani na pozostałych przekrojach podobnych tworów nie znaleziono.

Do badania mikroskopowego (PAN 142/63) pobrano skrawki z okolicy ostrogowej kory potylicznej obustronnie, z dna IV komory, oraz wydobytego z komory IV tworu.

Technika: parafina, barwienia: hematoksylina-eozyna, van Gieson.

W badaniu mikroskopowym twór okazał się wielokomorowym węgrem o ścianach szklisto-włóknistych. W jednej z torbieli stwierdzono resztki brunatnej, bezpostaciowej masy.

Uderzającą cechą przypadku był niemal zupełny brak reakcji zapalnej. Nieliczne nacieki zapalne złożone z limfocytów i ułożone w 2—3

rzędach przynaczeniowo miały charakter zlokalizowany ściśle tylko w okolicy podwyściółkowej wodociągu i nigdzie nie przechodziły *per continuitatem* na otaczający miąższ. W okolicy *fissura calcarina* znajdowało się rozległe pole ostrej martwicy obrzękowej z niewielkimi wynacznieniami, z towarzyszącym rozplywaniem się podłoża, zblednięciem mieliny, ale bez odczynu komórkowego. Na wszystkich skrawkach stwierdzało się uogólniony, znaczny obrzęk w istocie białej i nieco mniejszy w korze. W oponach okolicy potylicznej nieznaczny odczyn limfocytarny z dość dużą przymieszką leukocytów i makrofagów, poza tym nie stwierdzono nigdzie odczynu zapalnego.

R o z p o z n a n i e m i k r o s k o p o w e: *Cysticercus* — *reactio symptomatica inflammatoria parietum ventriculi IV. Necrosis oedematosa regionis occipitalis.*

OMÓWIENIE

W przypadku tym uderza niezwykle prosty patomechanizm i bardzo ubogi obraz histologiczny.

Jeżeli na symptomatologię wągrzycy składają się dwa elementy wpływu obecności węgry na tkankę: 1 — mechaniczny ucisk i podrażnienie otoczenia, 2 — produkty toksyczne rozpadu węgry (Żebrowski 1952), to w naszym przypadku węgry odegrał po prostu rolę mechanicznego korka zamykającego układ komorowy i powodującego ostre wodogłowie (por. Arend 1956). Z cech charakterystycznych dla komorowej lokalizacji węgry (Bau-Prusakowa 1937, Ferens 1950, Tyczka 1935) występowały w wywiadzie tylko napadowe bóle głowy powtarzające się kilkakrotnie. Były one spowodowane najprawdopodobniej „blokadą wentylową” układu komorowego.

Cechą charakterystyczną przypadku jest jednak fakt, że pomimo dość długiego przebiegu (wywiad dwuletni, jeżeli incydent podawany przez chorego należy łączyć z chorobą obecną) inwazja ośrodkowego układu nerwowego przez pasożyt ograniczyła się tylko do jednego, na prawdę „samotnego” węgry. Zejściowe objawy kliniczne, które stały się podstawą rozpoznania klinicznego, odpowiadają uciskowi pnia, spowodowanego nagłym zatrzymaniem płynu.

Z punktu widzenia neuropatologicznego do zjawisk dość rzadkich należy tak minimalny i zlokalizowany odczyn zapalny. W symptomatologii mikroskopowej wągrzycy (Opalski 1934 i 1949) tak uboga reakcja tkankowa nie była chyba opisywana. Martwica w okolicy wzrokowej daje się wytłumaczyć wyłącznie jako następstwo przyciśnięcia do siebie biegunów potylicznych na skutek ostrego wodogłowie obu tylnych ro-

gów komór oraz wtórnych zaburzeń naczyniowych w dorzeczu *a. basilaris* i *aa. vertebrales*, związanych z uciskiem pnia. Odczyn oponowy ma wyraźny charakter nekrotoksyczny (Jakimowicz 1935).

W sumie przypadek ten dowodzi, że lokalizacja wągra w IV komorze może dać bardzo różne zespoły objawów o przebiegu zarówno ostrym, jak przewlekłym. Należy więc myśleć o niej również w przypadkach nagłych, typowych dla naczyniowych zespołów pnia.

К. Дзюбиньски

ВНЕЗАПНАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ ВЫЗВАННАЯ ЕДИНИЧНЫМ ЦИСТИЦЕРКОМ IV МОЗГОВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Содержание

Приводится случай 42-летнего мужчины, который умер скоропостижно после приступа головной боли, повышенной температуры и явлений со стороны мозгового ствола. В макроскопической картине мозга был обнаружен единственный отдельный цистоцерк заложенный в силвиевом акведукте.

Особенностью случая, кроме клиническо-анатомического несоответствия (случай диагностировался как острый гнойный менингит с геморрагическим излиянием в мозговой пень) является почти полное отсутствие воспалительной реакции ткани окружающей цистоцерком. Она ограничивается только одним околососудистым инфильтратом.

Некротические изменения локализованные симметрически в обоих медиальных участках затылочных полюсов автор объясняет взаимным сдавливанием полюсов в течении острой гидроцефалии, возможно также что они обусловлены нарушением кровообращения в бассейне вертебральных артерий вызванным повышенным давлением в задней черепной полости.

K. Dziubiński

ACUTE HYDROCEPHALUS CAUSED BY AN ISOLATED CYSTICERCUS OF THE FOURTH VENTRICLE

Summary

The case of a 42-year-old man is reported, who died suddenly during an attack of headache accompanied by fever and brain stem symptoms. Gross examination of the brain revealed a single "isolated" cysticercus filling the aqueduct of Sylvius.

The peculiar feature of the case, apart from the clinico-anatomic discordance (acute purulent meningitis with hemorrhage in the brain stem was diagnosed) consists in the almost complete absence of inflammatory reaction of the tissues surrounding the cysticercus. Only one perivascular infiltrate was found. The necrotic lesions situated symmetrically in both medial parts of the occipital poles, according to the author, were the result of mutual compression of the poles in the

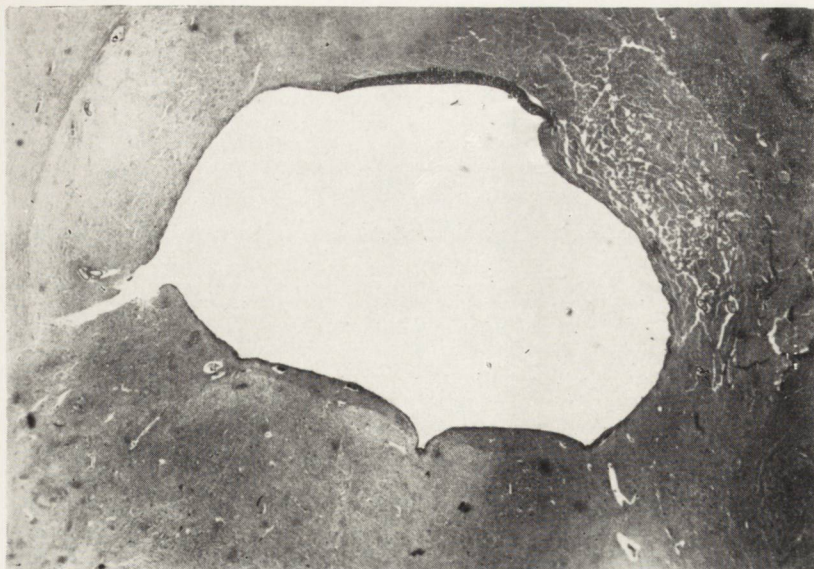
course of acute hydrocephalus, and were probably associated with the disorders of blood circulation in the vertebral arteries resulting from increased pressure in the posterior cranial fossa.

PIŚMIENNICTWO

1. Arend R., Ferens E.: Wągr wypełniający wodociąg Sylwiusza. *Neurolog. Neurochir. Psychiat. Polska.*, 1956, 3. 329—332.
2. Bau-Prusakowa S.: Wągrzyca ośrodkowego układu nerwowego. *Pol. Gaz. Lek.* 1937, 33 — 36, 637—642, 3, 661—668, 3, 680—685.
3. Dowżenko A.: Przypadek wążerzy podstawy mózgu z postępującym otępieniem umysłowym i wodogłowie wewnętrznym. *Neurolog. Neurochir. Psychiat. Polska*, 1963, 4, 497—500.
4. Ferens E.: Przypadek wążra groniastego IV komory mózgu. *Neurolog. Neurochirurg. Psychiat. Polska* 1950, 1—4, 279—280.
5. Jakimowicz W.: Zapalenie opon odczynowe z rozpadu tkanki mózgowej. *Neurol. Psychiat. Pol.* 1933/34. 16/17. 190—215.
6. Opalski A.: Morfologia i patogeneza zapaleń wysięciółki i gleju podwysięciółkowego. *Neurolog. Psychiat. Polska* 1934, 16, 507—560.
7. Opalski A.: *Histopatologia układu nerwowego.* Warszawa, P.Z.W.L. 1949, 72—75.
8. Tyczka W.: *Klinika wążerzy układu nerwowego.* *Neurolog i Psychiat. Polska* 1935, 18, 3—44.
9. Żebrowski S.: *Obraz kliniczny i podział wążerzy mózgu na podstawie obserwacji własnych.* *Neurol. Neurochir. Psychiat. Polska.*, 1952, 5, 541—563.

Nadesłano: 1.II.1964 r.

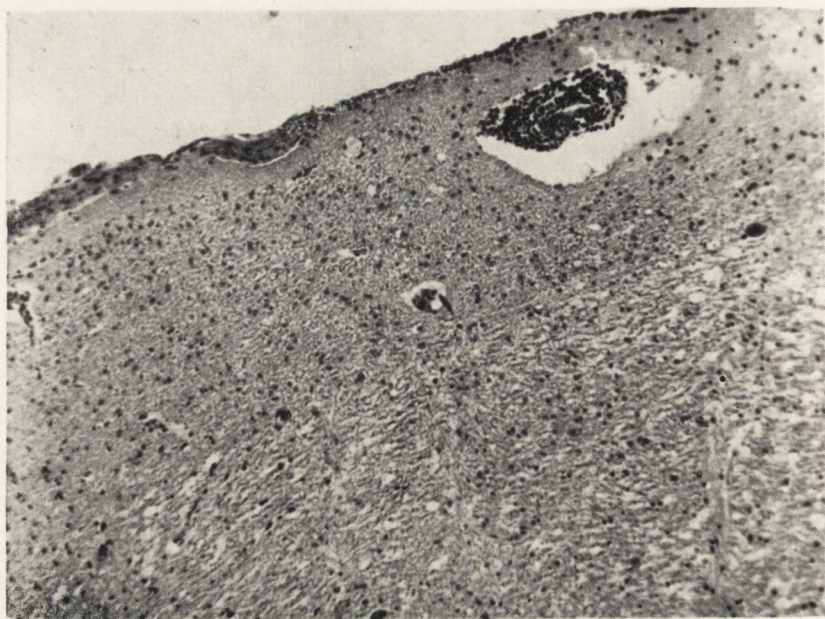
Adres autora: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.



Ryc. 1. Światło IV komory, w którym tkwił wążier. Hematoksylina-eozyna. (Lupa).
Fig. 1. Lumen of the fourth ventricle, in which the cysticercus was found. Hema-
 toxylin-eosin (Hand glass magnification).



Ryc. 2. Wążier; kształt zewnętrzny torebki stanowi niemal dokładny obrys światła
 IV komory (por. ryc. 1). Hematoksylina-eozyna. (Lupa).
Fig. 2. Cysticercus; the shape of the external capsule reflects almost exactly the
 outlines of the fourth ventricle (cf. Fig. 1). Hematoxylin-eosin. (Hand glass magni-
 fication).



Ryc. 3. Pojedynczy naciek zapalny znaleziony pod wyściółką IV komory. Zupełny brak ziarniny zapalnej charakterystycznej dla wągryzycy. Hematoksylina-eozyna. Pow. 150 x.

Fig. 3. The single inflammatory infiltrate that was found under the ependyma of the fourth ventricle. Complete absence of inflammatory granulation tissue which is characteristic of cysticercosis. Hematoxylin-eosin. Magn. x 150.

MARIA DĄBBSKA, STEFAN KASPEREK*

SYRINGO-HYDROMYELIA

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Jamistość rdzenia jest przykładem jednostki klinicznej, w której typowy zespół objawów i przebieg choroby każą zapomnieć o tym, jak różne mogą być zmiany stanowiące jej podłoże anatomiczne.

Wśród wielu autorów klasyfikujących typy i pochodzenia jam w rdzeniu Obertühr (1900) usiłował oddzielić syringomyelię prawdziwą od pseudosyringomyelii, do której zaliczył: 1 — hydromyelię, 2 — hematomyelię, 3 — jamy porozmięknieniowe, 4 — jamy pourazowe. W tymże okresie inni autorzy (Leyden, Schultze, Redlich, cyt. wg André 1951) dawali w swych pracach wyraz co do trudności w przeprowadzeniu linii granicznej między jamistością prawdziwą a hydromyelią. Reprezentują ten sam bieg rozumowania między innymi Klippel i Feil (1961), którzy podkreślili na podstawie obserwacji przypadku własnego powiązanie obydwu powyższych zmian oraz rozszczepu kręgosłupa jako różnych odmian wad wrodzonych. Na podstawie koncepcji tzw. „*status dysraphicus*”, pochodzącej od Henneberga i Bielschowsky'ego, Bremer (1926) zaliczył syringomyelię prawdziwą do grupy wad wrodzonych. Później Ostertag (1957) określa ją jako „*dysrafie z udziałem zmian progresywnych*”. Niezależnie od tej definicji należy jednak zawsze pamiętać, że wadliwe zamykanie cewki nerwowej może dawać różne anatomiczne odmiany wad, o licznych formach przejściowych, które przyżyciowo mogą się wyrażać tym samym zespołem klinicznym.

Obserwowany przez nas przypadek wydaje się interesujący właśnie jako przykład syringomyelii o obrazie i patogenezie niezupełnie typowych wywodzących się jednak z tego samego zasadniczego procesu wadliwego zamykania się cewki nerwowej.

Chora Z. B. lat 66 przebywała na oddziale neurologicznym Szpitala Grochowskiego od 8.X. do 13.X.1962 roku. Choroba rozpoczęła się przed 10 laty pieczeniem

* St. asystent kliniki Chorób Nerwowych Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze
Kierownik: prof. dr med. Wł. Chłopicki.

w kończynach dolnych, zaburzeniami czucia temperatury i utrudnieniem chodu. Rozpoznano jamistość rdzenia i przeprowadzono leczenie promieniami X z przejściową poprawą. Przyjęcie do szpitala było spowodowane bólami głowy po przebytych urazie czaszki, a nie chorobą podstawową. W stanie neurologicznym stwierdzono: w kończynach górnych niedowład z napięciem wiotkim i zanikami mięśniowymi w zakresie dłoni, a wygórowanymi odruchami i dodatnimi objawami spastycznymi. W kończynach dolnych porażenie zupełne z obniżeniem napięcia, a dodatnimi objawami spastycznymi. W zakresie czucia powierzchownego zaburzenia rozszczepienne. W płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza wynosiła 14 limfocytów, ilość białka 39 mg⁰/. Rtg kręgosłupa wykazał zanik kostny w odcinku lędźwiowym i grzbietowym, inne badania dodatkowe w granicach normy.

Po dwóch dniach pobytu chorej w szpitalu wystąpiły objawy zapalenia płuc, chora nie zareagowała na podawane leki i po następnych dwóch dniach zmarła.

Na sekcji ogólnej stwierdzono: Rozszerzenie serca prawego, rozdęte płuc, śluzowo-ropne zapalenie oskrzeli i ogólne przekrwienie bierne narządów.

Makroskopowa sekcja mózgu i rdzenia wykazała zakręty mózgowe wąskie, rowki poszerzone. Na przekrojach czołowych niewielkie nastrzyknięcie krwią drobnych naczyń. W rdzeniu szyjnym znaleziono jamę o średnicy 1 cm, otoczoną jedynie wąskim rąbkim tkanki nerwowej. Jama draży ku dołowi do około połowy rdzenia piersiowego.

Do badania mikroskopowego (PAN nr 221/62) pobrano wycinki z przedniej części zwojów podstawy, z całego przekroju półkuli na poziomie wzgórza, z prawej półkuli mózdzku z opuszki oraz rdzenia szyjnego, piersiowego i lędźwiowego. Materiał utrwalono w formalinie, zatapiano w parafinie i barwiono hematoksyliną-eozyną, metodą van Gieson, Masona, Heidenhaina i Kanzler-Arendta.

W przebadanych skrawkach stwierdzono następującą topografię uszkodzeń: główne zmiany dotyczą rdzenia szyjnego; znajduje się tu olbrzymia jama (ryc. 1) otoczona jedynie wąskim rąbkim tkanki nerwowej, w której tylko w jednym miejscu widać kilka komórek nerwowych bardzo zmienionych, uciśniętych przez zawartość jamy. Ściana jamy dość szeroka, zbudowana z delikatnej siatki włókienek łącznotkankowych przetransowanych włóknami glejowymi (ryc. 2). Włókna łącznotkankowe zagęszczają się na wewnętrznej powierzchni jamy doprowadzając do wysłania jej w większości przez pasmo tkanki łącznej. Składa się ono z delikatnych uporządkowanych włókien, nie wykazuje połączeń z otaczającymi naczyniami, nigdzie nie ma charakteru rozrostu bliznowatego (ryc. 3). Na niewielkim odcinku pojawia się w wysłaniu jamy wstawka z komórek wyściółki (ryc. 4), świadcząca o wciągnięciu właściwego kanału środkowego w obręb jamy. Ku dołowi jama zmniejsza się, a jednocześnie przesuwają się do boku (ryc. 5), obejmując okolicę jednego rogu tylnego i częściowo jednego przedniego po tej samej stronie. Istota szara strony prze-

ciwnej jest dobrze zachowana. Ściana jamy ma budowę podobną jak w wyżej opisanym górnym jej odcinku z tą różnicą, że nie widać tu już w jej ścianach elementów wyściółki. Nadal jednak uderza bardzo umiarkowany przerost pilśni glejowej oraz wysłanie włóknami łącznotkankowymi. W tym odcinku jama traci swój związek z kanałem środkowym, w miejscu odpowiadającym temu ostatniemu istnieje gniazdo nieregularnie ułożonych komórek wyściółki, raczej dużych, jasnych, nieco zmienionych progresywnie.

W dolnej części rdzenia piersiowego i w rdzeniu lędźwiowym nie spotyka się już jamy. Rdzeń jest prawidłowo ukształtowany, jedynie w miejscu kanału środkowego widać nieregularne, duże skupisko komórek wyściółkowych. Wokół niego widoczne są liczne naczynia o ścianach nieproporcjonalnie szerokich w stosunku do ich kalibru, wybitnie zwłókniałych z zatartą warstwowością. W pniu mózgu, mózdzku i półkulach mózgowych stwierdza się budowę anatomiczną prawidłową. Zmiany komórkowe są dyskretne i niecharakterystyczne, obraz mielinowy bez wyraźnych uszkodzeń.

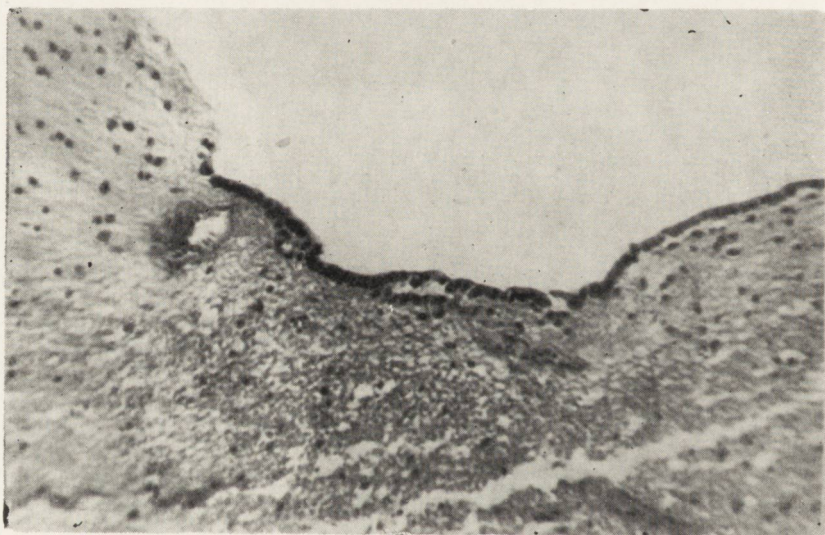
Naczynia we wszystkich okolicach układu nerwowego wykazują znaczny zastój krwi, niektóre są otoczone krwinkotokami, podobnie drobny krwinkotok znajduje się pod wyściółką rogu dolnego komory bocznej. Wokół innych naczyń w półkulach przestrzenie przynaczyniowe są poszerzone, zawierają płyn oraz nieliczne drobne, okrągłe komórki przesiekowe.

OMÓWIENIE PRZYPADKU

Zasadniczą cechą opisywanego przypadku jest duża jama śródrdzeniowa, łącząca cechy jamy w hydro- i syringomyelii. W górnym jej odcinku trudno zorientować się, z którym z tych dwóch procesów mamy do czynienia. Zarówno bowiem jamistość rdzenia wciąga niekiedy w obręb jamy kanał rdzeniowy, dający jej w części wysłanie komórkami wyściółki, jak z drugiej strony duże rozszerzenie kanału w hydromyelii prowadzi do zmian wstecznych i częściowego zaniku ependymy (Gagel 1936, Tridon 1951). W ścianie jamy uderza ponadto niewielkie nasilenie glejozy włóknistej, brak wyraźnej hyperplazji glejowej, które należą do typowych obrazów w syringomyelii. Ten typ struktury ściany utrzymuje się i w dolnym odcinku jamy, ale na poziomach niższych zatracą się jej powiązanie z kanałem środkowym. Makroskopowo topografia zmian odpowiada tu klasycznym umiejscowieniom jamistości rdzenia. W tym odcinku jama znacznie się zmniejsza w przeciwieństwie do odcinka górnego, gdzie jak w wodordzeniu doszło do jej maksymalnego rozsze-



Ryc. 3



Ryc. 4



Ryc. 5

В стенке полости преобладают элементы соединительной ткани. В общем она представляет собой нечто посредственное между гидро- и сирингомиелией.

Описанный характер стенок полости, при отсутствии симптомов распада глиевого штифта дает основание диагностировать специфический вариант порока из группы „status dysraphicus”.

M. Dąbbska, St. Kasparek

SYRINGOHYDROMYELIA

Summary

In a case which clinically presented the symptoms of syringomyelia, an intramedullary cavity was found at the level of the cervical and upper part of the thoracic spinal cord. In the cervical region the cavity was situated centrally, surrounded by only a narrow layer of nervous tissue; lower down the cavity diminished, lying laterally to the central canal. In its widest part the cavity was partly lined by ependyma, but mainly by connective tissue. Connective tissue elements predominated over glial tissue in the walls of the cavity, the character of which was intermediate between hydromyelia and syringomyelia. The appearance of the walls of the cavity and absence of signs of glial breakdown allows diagnosis of a specific variant from the group of "status dysraphicus".

PIŚMIENNICTWO

1. André J. M.: Essai nosologique sur la syringomyélie et l'hydromyélie. Acta Neur. et Psych. Belg. 1951, 51, 669—696.
2. Bremer F.: Klinische Untersuchungen zur Ätiologie der Syringomyelie der „Status Dysraphicus”. Ztsch. Nervenheilk. 1926, 95, 1—15.
3. Gagel O.: Syringomyelie. Bumke-Foerster Handb. d. Neurol. XVI. Berlin 1963, 319—393.
4. Klippel M., Feil A.: Syringomyelie et spina bifida combinés... Presse Med. 1921, 29, 971—973.
5. Ostertag B. — Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung, Handb. der Spez. path. Anat. u Histol. Henke, Lubarsch, Rössle 13/4, 282—601. Springer, Berlin, 1957.
6. Obertühr Ph.: Classification des cavités pathologiques intramedullaires. Rev. Neur. 1900, 8, 171—175.
7. Tridon P.: Les dysraphies de l'axe nerveux et de ses enveloppes cranio-rachiennes. Paris 1959.

Nadesłano: 12.III.1964 r.

Adres autorów: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

Ryc. 3. Pasma tkanki łącznej wyścielające jamę. Barwienie met. Massona. Pow. 250 x.

Fig. 3. Strand of connective tissue lining the cavity. Stained by the method of Masson. Magn. x 250.

Ryc. 4. Wstawka komórek wyściółki w wysłaniu ściany jamy. Barwienie hematoksyliną-eozyną. Pow. 200 x.

Fig. 4. A nest of ependymal cells in the lining of the wall of the cavity. Hematoxylin-eosin. Magn. x 200.

Ryc. 5. Dolny odcinek jamy położonej ekscentrycznie. Barwienie hematoksyliną-eozyną. Pow. 11 x.

Fig. 5. Lower, excentrically situated part of the cavity. Hematoxylin-eosin. Magn. x 11.

KOMUNIKAT

Zarząd Główny Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich informuje, że Komisja Nagród Stowarzyszenia na posiedzeniu dnia 17.XII.1964 przyznała nagrody naukowe za rok 1964, za prace i doniesienia z zakresu neuropatologii opublikowane lub wygłoszone w roku akademickim 1963/64.

Komisja w składzie prof. dr med. Z. Kuligowski, doc. dr med. H. Nielubowiczowa i doc. dr med. S. Stefanko, przy współudziale członków Zarządu Głównego Stowarzyszenia — Przewodniczącego prof. dr med. E. Osetowskiej i Sekretarza dr med. M. J. Mossakowskiego przyznała następujące nagrody:

I. Trzy równorzędne nagrody za najlepszą publikację z zakresu neuropatologii.

1. Dr med. J. Dymeckiemu — adiunktowi Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie za pracę pt. „Charakter i lokalizacja ognisk naczyńopochodnych w mózdzku a zmiany w układzie tętnic mózdkowych” — ogłoszoną w „Neuropatologii Polskiej” 1964 r. 2, t. 1.

2. Dr med. J. Kałuży — adiunktowi Pracowni Patologii Neurochirurgicznej PAN w Krakowie za pracę pt. „Dynamika zmian morfologicznych w mózgu pod wpływem działania urazu mechanicznego” — ogłoszoną w „Neuropatologii Polskiej” 1963 r. 1, t. 1.

3. Dr med. J. Kulczykiemu — adiunktowi Kliniki Neurologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej za pracę pt. „Typy i analiza morfologiczna pierwotnych i wtórnych krwotoków do pnia mózgowego” — ogłoszoną w „Neuropatologii Polskiej” 1964 r. 2, t. 1.

II. Dwie równorzędne nagrody za najlepsze doniesienie z zakresu neuropatologii przedstawione na posiedzeniu naukowym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich.

1. Lek. D. Markiewicz (Lublin) — doktorantowi Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie — za doniesienie pod tytułem „Choroba Fahra o niezwyklej obrazie patologicznym”.

2. Dr med. I. B. Zelman — adiunktowi Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie za doniesienie pt. „Współczesne poglądy na patomorfologię i patogenezę choroby Hallervordena — Spatza”.

III. Nagrodę za najlepszą dokumentację doniesienia przedstawionego na posiedzeniu naukowym Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich.

1. Dr med. K. Jankowskiemu — adiunktowi Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie — za dokumentację doniesienia pt. „Patomorfologia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu zatrucia imipraminą”.

ANDRZEJ GŁUSZCZ

PATOMORFOLOGIA OŚRODKOWEJ POSTACI CHOROBY
RECKLINGHAUSENA NA PODSTAWIE ANALIZY WŁASNEGO
PRZYPADKU

Z Pracowni Neuropatologii przy Katedrze Anatomii Patologicznej AM w Łodzi
Kierownik Katedry: prof. dr med. A. Pruszczyński

Z Kliniki Neurochirurgii AM w Łodzi
Kierownik: prof. dr med. J. Szapiro

Od czasu ukazania się pracy Fryderyka v. Recklinghausena (1882) z pierwszym opisem choroby nazwanej przezeń *neurofibromatosis generalisata* opublikowano ogromną liczbę przypadków tej choroby, zarówno typowych, jak też różniących się od pierwszego opisanego jej obrazu patomorfologicznego tak dalece, że nazwa *neurofibromatosis* wydaje się nie zawsze dla nich właściwa; coraz częściej przeto stosuje się nazwę „Choroba Recklinghausena”, nie przesądzającą jednoznacznie rodzaju zmian patomorfologicznych, lub też różne odmiany choroby Recklinghausena umieszcza się za Bielschowsky'm i van Bogaertem w grupie tzw. „dysplazji ze skłonnością do rozrostów nowotworowych” (przyt. wg Rodriqueza i wsp., 1957). Do grupy tej włączane bywa również stwardnienie guzowate Bourneville'a (*sclerosis tuberosa*), choroba Sturge-Weber-Dimitri (*angiomatosis encephalo-facialis*) oraz zespół Hippel-Lindaua (*angioblastoma retinae et cerebelli*); niekiedy zaś ponadto szereg innych chorób o podłożu dysontogenetycznym (Rodriquez i wsp., 1957). Istotą wszystkich tych spraw chorobowych są zwykle genetycznie uwarunkowane, dziedziczno-rodzinne zaburzenia rozwojowe typu dysrafii, heterotopii i ektopii, połączone z nienowotworowymi lub nowotworowymi rozrostami tkanek pochodzenia neuroektodermalnego i mezenchymalnego; zmiany w szczególności dotyczą układu nerwowego, aczkolwiek się doń nie ograniczają. W tak szerokiej definicji mieszczą się wszystkie, nawet najmniej typowe przypadki opisywane pod nazwą choroby Recklinghausena, a ujawniające niekiedy przejścia do innych postaci „dysplazji ze skłonnością do rozrostów nowotworowych”. Istnieją wszakże charakterystyczne cechy wspólne, które pozwalają wyodrębnić chorobę Recklinghausena nawet w jej nietypowych odmianach. Na

podstawie piśmiennictwa dotyczącego omawianej choroby można odróżnić trzy zasadnicze jej postaci morfologiczne:

1. Postać klasyczną, obwodową, którą charakteryzuje tzw. triada Landowskiego (włókniaki skóry, nerwiako-włókniaki nerwów obwodowych oraz znamiona barwnikowe skóry). Prace z ostatnich kilkunastu lat wykazały, że zmiany typowe dla tej postaci nie ograniczają się do skóry i tkanki podskórnej, ale dotyczą również narządów trzewnych (Schmincke, 1956; Feyrter, 1949; Reubi, 1944).

2. Postać śródczaszkową, w której przeważają mnogie nerwiaki osłonkowe nerwów czaszkowych oraz oponiaki, niekiedy w połączeniu ze zmianami wewnątrzmoźgowymi; w tej postaci zmiany obwodowe są tylko poronne lub śladowe, względnie brak ich całkowicie (Alexander, 1947, Rovine i współaut., 1960). Postać tę obszernie omówił w polskim piśmiennictwie Głowacki (1963).

3. Postać wewnątrzmoźgową, w której zdecydowanie dominują zmiany w mózgu i w rdzeniu kręgowym, a mianowicie zaburzenia rozwojowe o typie dysrafii, rozrosty gleju i tkanki łącznej, a także glejaki, zwykle wielogniskowe lub rozlane. Towarzyszą im mniej nasilone lub poronne zmiany zewnątrzmoźgowe albo obwodowe (Foerster i Gagel, 1934; Santhá, 1936; Nevin, 1938; Benedek i Juba, 1941; Oritz de Zarate, 1954). Postać ta jest najbardziej dyskusyjna jako odmiana choroby Recklinghausena ze względu na przewagę glejaków w jej obrazie patomorfologicznym. Wprawdzie Foerster i Gagel oraz Santhá uważali wewnątrzmoźgowe rozrosty nowotworowe za bujanie nisko zróżnicowanych komórek Schwanna (lemmoblastów), co miało stanowić paralelę do zewnątrzmoźgowych nerwiaków osłonkowych; jednakże, jak wykazano później, są to rozrosty komórek różnicujących się w kierunku spongioblastów lub astrocytów (Benedek i Juba, Oritz de Zarate). O przynależności takich przypadków do choroby Recklinghausena decyduje embryogenetycznie zdeterminowane umiejscowienie glejaków (Oritz de Zarate, 1954) oraz ściśle powiązanie ich rozrostu w czasie i w przestrzeni z innymi typowymi dla tej choroby zmianami. Zmiany te — specyficzne dla wszystkich postaci choroby Recklinghausena — to układowe bujanie tkanek osłonkowych układu nerwowego, tzn. opon i osłonek nerwowych; może ono mieć cechy hyperplazji lub rozrostu nowotworowego; może być rozlane lub miejscowe, w postaci ognisk i guzów; jego wielopostaciowość decyduje o powstawaniu różnych morfologicznych odmian choroby, nie zmieniając istoty procesu, którą jest skaza dysontogenetyczna tkanek osłonkowych. Jako ilustrację tej tezy przedstawiamy przypadek choroby Recklinghausena, łączący w sobie cechy postaci wewnątrzmoźgowej i śródczaszkowej, który można ogólnie nazwać postacią ośrodkową choroby.

OPIS PRZYPADKU

Dane kliniczne. A. M., kobieta lat 25, konduktorka, została przyjęta do Kliniki Neurochirurgii AM w Łodzi (nr hist. chor. 5516) ze skargami na silne bóle głowy poza lewą gałką oczną, parestezje oraz bóle lewej połowy twarzy i na podwójne widzenie przy patrzeniu w lewo. Okresowo występowały wymioty oraz zawroty głowy. Po raz pierwszy dolegliwości te wystąpiły przed dwoma miesiącami i stopniowo nasilały się.

W chwili przyjęcia do Kliniki kontakt z chorą był łatwy; skóra ani narządy wewnętrzne nie wykazywały odchyłań od stanu prawidłowego.

Badaniem neurologicznym stwierdzono natomiast objawy uszkodzenia nn. okoruchowego, bloczkowego i odwodzącego po lewej stronie, w postaci całkowitej oftalmoplegii oraz objawy porażenia n. trójdzielnego po tej samej stronie. Po prawej stronie zaznaczał się ośrodkowy niedowład n. twarzowego, zaś po obu stronach osłabienie słuchu typu przewodzącego. Ponadto stwierdzono niedowład lewych kończyn z obniżeniem czucia powierzchniowego po tej samej stronie. Elektroencefalogram ujawnił rozlane zmiany, wyraźniej zaznaczone w odprowadzeniach skroniowo-potylicznych po stronie prawej, a badanie dna oczu — tarczki zastoinową na 1,5 D, nieco wyraźniej zaznaczoną w oku prawym. Rentgenogram czaszki ujawnił poszerzenie lewego otworu owalnego oraz lewego kanału nerwu słuchowego. Badanie krwi wykazało 65% Hb., 3 000 000 krwinek czerwonych i 25 000 krwinek białych z niemal prawidłowym obrazem odsetkowym, wykazującym jedynie nieznaczny wzrost liczby monocytów. O.B. wynosił 37/65. Poziom mocznika przekraczał nieco 200 mg^ol.

U chorej rozpoznano ognisko uciskowe na podstawie środkowego dołu czaszki po stronie lewej; jednakże rozsiane objawy kliniczne, zmiany EEG niezgodne z przypuszczalnym umiejscowieniem ogniska chorobowego, wysoki poziom mocznika, leukocytoza i O.B. budziły podejrzenie sprawy złośliwej lub mnogich ognisk nowotworowych. Wykonane następnie badanie angiograficzne również nasuwało podejrzenie procesu uciskowego w lewej okolicy skroniowej, jednakże wynik jego nie był jednoznaczny. Podczas badania pneumoencefalograficznego powietrze wprowadzone do kanału kręgowego wypełniło komorę IV, dolny odcinek wodociągu, zbiorniki podstawy i przestrzeń podpajęczą. Komory boczne i komora III nie wypełniły się.

Chorą zdecydowano się poddać zabiegowi operacyjnemu z rozpoznaniem guza okolicy lewego zwoju Gassera, jednakże już na stole operacyjnym wystąpiły znaczne wahania ciśnienia krwi, wobec czego odstąpiono od zabiegu. Po dalszej miesięcznej obserwacji, która nie wykazała wybitniejszych zmian w stanie neurologicznym, chorą ponownie poddano badaniu elektroencefalograficznemu, które zniosła dobrze. Następnego dnia wystąpiły nagle zaburzenia oddychania i czynności serca, w czasie których chora zmarła.

Badanie sekcyjne. Po usunięciu mózgu z czaszki, na jej podstawie, po obu bokach siodełka tureckiego uwidoczniły się poduszkowate uwypuklenia opony twardej; po jej usunięciu znad jam Meckela stwierdzono guzowate obrzmienia obu zwojów Gassera, większe po stronie lewej. Kikuty dozwojowych i odzwojowych gałęzi nerwu trójdzielnego były po obu stronach zgrubiałe i nacieczone, bardziej jednak po stronie

lewej; tutaj stwierdzało się również obmurowanie naciekiem sąsiadujących odcinków nerwu wzrokowego i okoruchowego (ryc. 1 i 2).

Mózgowie było symetryczne od strony sklepienia i poza obrębkiem nie wykazywało tu zmian; na podstawie zaś uwidoczniało się zgrubienie i zmleczenie opon pokrywających pień mózgowy, jak również niesymetryczne, głównie lewostronne rozdęcie lewego konaru mózgu, mostu oraz przymostowego odcinka rdzenia przedłużonego do wysokości lewej oliwki. Konfiguracja mostu poza jego ogólnym bardzo znacznym obrzmieniem była ponadto zmniejszona przez ograniczone, guzowate uwypuklenie wielkości dużej wiśni, rozciągające się od nasady nerwu V. do nasady nerwu VIII. Guz ten pokrywała znacznie zgrubiała i nacieczona opona miękka, ściśle zrosnięta z jego powierzchnią, jak również z przymostowymi krańcami pni wymienionych wyżej nerwów mózgowych (ryc. 3).

Przekroje czołowe mostu na tej wysokości uwidoczniły okrągły guz o średnicy półtora cm, który w swej górno-przedniej części — ogniskowo obumarłej i zmienionej krwotocznie — był dość ostro odgraniczony od tkanki mostu, natomiast w części dolno-tylnej przechodził nieostro w rozlany, lśniący-biały naciek nowotworowy, obejmujący niemal całą nakrywkę i część podstawy mostu. Naciek ten ku przodowi sięgał poprzez lewy konar mózgu aż w okolicę wzgórza, ku tyłowi zaś do wysokości lewej oliwki; jego makroskopowy wygląd odpowiadał obrazowi rozlanego gąbczaka (*spongioblastoma diffusum*).

Przekroje poprzez półkule mózgu uwidoczniły nieznaczne wodogłowie w zakresie komór bocznych i komory III oraz liczne, drobne ogniska rozmiekania, nie przekraczające rozmiarów ziarna zboża, a przeważnie mniejsze; najwięcej ich było w istocie białej obu płatów potylicznych w otoczeniu rogów tylnych komór mózgowych, ponadto w okolicy rogów Amona, w płacie spoidła wielkiego, w prawym wzgórzu i w prążkowie.

Rdzeń kręgowy nie okazywał zmian makroskopowych poza zgrubieniem pokrywających go opon miękkich. Na korzonkach ogona końskiego widać było pojedyncze kolbkowate zgrubienia, dwukrotnie większe od ziarn pszenicy.

Przysadka mózgowa niemal trzykrotnie przekraczała prawidłowe rozmiary, na przekrojach była szaroróżowa, o jednolitym rysunku, z drobnymi torbielkami w części pośredniej.

Podczas sekcji ogólnej stwierdzono jedynie stare zmiany gruźlicze w szczycie płuca prawego, mierne rozszerzenia jam serca i oznaki świeżego zastoju w narządach wewnętrznych. Na skórze nie było przebarwień ani innych nieprawidłowości poza przybrodawkowym guzkiem skóry prawego sutka, dochodzącym wielkości małej wiśni.

B a d a n i e m i k r o s k o p o w e. Do badań mikroskopowych pobrane zostały liczne wycinki ze zwojów Gassera, z półkul mózgowych, pnia

mózgu i mózdzku oraz z rdzenia kręgowego, ogona końskiego, zwojów międzykręgowych, wreszcie z przysadki i z guzka na skórze. Skrawki parafinowe z materiału utrwalonego w formalinie zostały zabarwione hematoksyliną-eozyną, hematoksyliną fosforowo-wolframową (PTAH), fioletem krezylu wg Nissla, pikrofuksyną według sposobu v. Gieson; wykonano barwienia na mielinę wg sposobu Heidenhaina oraz z błękitem Luxolu według Klüvera. Przeprowadzono odczyny histochemiczne na żelazo z żelazicyjankiem potasu, odczyn DOPA na obecność melaniny i odczyny PAS.

Skrawki mrożone impregnowano solami metali ciężkich według sposobów Bielschowsky'ego, Perdrau'a i Cajala.

Dla jasności obrazu wyniki badania mikroskopowego omawiam oddzielnie w 4 grupach lokalizacyjnych zmian patologicznych.

Zmiany na powierzchniach wewnętrznych mózgu

W dnie komory IV, w ścianach wodociągu i komory III widać było liczne wybujałości gleju podwyściółkowego ponad powierzchnię wyściółki w postaci kopułowatych wypukleń lub grzybiasto-polipowatych uszypułowanych wyrosły (ryc. 4 i 5). Nie miały one znamion wybujałości zapalnych (*ependymitis granularis*); składały się zwykle ze skupień komórek gleju podwyściółkowego, otoczonych delikatną włókienkową pilśnią; niekiedy były częściowo pokryte oderwanymi i przemieszczonymi fragmentami wyściółki lub czapeczkowatymi skupieniami rozrastających się komórek gleju podwyściółkowego z cechami paratypii i atypii (ryc. 6 i 7). W pobliżu linii środkowej dołu równoległobocznego wybujałości przyjmowały postać rozlanych rozrostów, pokrywając grubą warstwą niby lawa obnażone lub jeszcze pokryte wyściółką dno komory. Na powierzchni tych rozrostów tworzyła się zwykle błona z pojedynczej warstwy trójkątnych lub wydłużonych gemistocytów na kształt zastępczej wyściółki (ryc. 8); w głębszych warstwach komórki gleju podwyściółkowego okazywały również cechy przekształcenia gemistocytarnego i zwyrodnienia włókienkowego (Głuszcz, 1964). Ponadto w utkaniu wybujałości były liczne włókna Rosenthala oraz komórki śródbłonkowe i histiocyty, bujające od drobnych naczyń. Typowy obraz tkanki nowotworowej przyjmowały wybujałości w linii środkowej przedniej części dołu równoległobocznego. Ich utkanie było tu bardziej lite, komórki tworzyły układy palisadowate, typowe dla tzw. *subependymoma* lub układy podobne jak w wyściółczakach, a przy tym naciekały w głąb nakrywki mostu, przechodząc bez wyraźnej granicy w rozlany naciek śródpniowy o tej samej budowie (ryc. 9, 10 i 11).

W komorach bocznych z rzadka tylko stwierdzało się wybujałości nadwyściółkowe, i to w postaci nienowotworowych rozrostów. Natomiast na szerokich przestrzeniach wyściółka była tu złuszczone, a ogołocona z niej powierzchnia komór okazywała cechy glejozy brzeżnej oraz — miejscami — pobudzenie i rozrost gleju podwyściółkowego. Gdzieniegdzie układał się on odcinkami w wieloszeregowę, lite pasma (ryc. 12).

W dolnej części rdzenia przedłużonego oraz w niektórych odcinkach rdzenia kręgowego wzdłuż szwu (raphe), w linii środkowej, widać było podwójne i potrójne „kanały środkowe” otoczone mankietowatymi skupieniami komórek glejowych.

Zmiany wewnątrzmoźgowe

I tutaj największe zmiany były w pośredniej części nakrywki pnia mózgu. Cała jego prawa połowa oraz znaczna część lewej połowy zajęte były przez rozlany naciek nowotworowy o utkaniu typowym dla gąbczaka (*spongioblastoma*). Komórki nowotworowe o dość regularnych, raczej bladych, wrzecionowatych jądrach, rozmieszczone równomiernie w postaci pasm i wirów, w nieznacznym tylko stopniu zacierają budowę pnia. Wśród nacieków rysowały się wyraźnie skupienia komórek nerwowych (ryc. 13); również włókna nerwowe były dobrze zachowane (ryc. 14). Jednakże spośród tego „spokojnego” utkania wyłaniały się ogniska bardziej lite, utkane z atypowych, hyperchromatycznych komórek z licznymi figurami podziału. Jedno z tych ognisk, o utkaniu „*subependymoma*”, wspomniane wyżej (ryc. 10), jako wiążące się z wybujałością nadwyściółkową w okolicy linii środkowej; inne, o budowie przypominającej wyściółczaka (ryc. 11), związane było z podobną wybujałością w obrębie heterotopowego, rzekomego „kanału środkowego”, mieszczącego się w lewej części nakrywki mostu; wreszcie kilka ognisk miało wygląd litego glejaka anaplastycznego (ryc. 15). Największe ognisko o takiej budowie, rozrastające się w pobliżu lewej bocznej powierzchni mostu, wypukłało się ponad tę powierzchnię w postaci guza (patrz opis makroskopowy); przerastała go od zewnątrz bujająca nowotworowo tkanka mezenchymalna, wywodząca się bądź z opony miękkiej, bądź z osłonek łącznotkankowych nerwów V lub VIII, co było trudne do ustalenia (ryc. 16). W głębi guza utkanie mezenchymalne zlewało się bez ostrej granicy z utkaniem glejakowym.

W całym nacieku nowotworowym pnia przejawiały się żywo tendencje naczyniotwórcze w postaci obfitych naczyń włosowatych lub niedroźnych pasm i ognisk śródbłonkowych przemieszanych z komórkami glejowymi (ryc. 13). Wokół tętniczek i żyłek oraz wokół naczyń średniej wielkości, zwłaszcza znajdujących się w pobliżu powierzchni pnia, widoczne były

pierścieniowate nacieki bądź o typie hyperplazji, bądź o wyglądzie nowotworowym, złożone z komórek podobnych do histiocytów i fibroblastów (ryc. 17 i 18). Niekiedy były wśród nich wrzecionowate melanoblasty i melanofory oraz komórki żerne, obładowane ziarnami hemosyderyny. Nacieki te, podobne do opisanych przez Hallervordena (1952) w chorobie Recklinghausena, niejednokrotnie przekraczały granice przestrzeni Virchowa-Robina, zlewając się bez ostrej granicy z utkaniem gąbczaka.

W półkulach mózgowych poza lewą okolicą zawzgórzową, dokąd rozciągał się naciek nowotworowy pnia, nie było zmian nowotworowych. Natomiast stwierdzało się zmiany patologiczne w ścianach drobnych naczyń i w tkance okołonaczyniowej, zwłaszcza w obrębie istoty białej płatów potylicznych i skroniowych, w jądrach podstawy i w tylnej części spoidła wielkiego. Były to bądź wyżej opisane rozrosty przydankowe i okołoprzydankowe typu Hallervordena (ryc. 17 i 18), bądź też rozrosty błony wewnętrznej drobnych tętniczek, zwięzające ich światło (ryc. 19, 20, 21), a odpowiadające zmianom opisanym w chorobie Recklinghausena przez Reubi (1944). Niektóre z tych naczyń zawierały skrzepliny, a w ich otoczeniu były drobne, pasmowate ogniska rozmiękania, wypełnione niemal całkowicie bujającymi komórkami o wyglądzie histiocytów i piankowatymi makrofagami (ryc. 22).

Podobne zmiany naczyniowe były w naczyniach opon miękkich i w podoponowych, powierzchownych naczyniach tkanki nerwowej, szczególnie w rdzeniu kręgowym, w którym ponadto niemal na całej długości występowało rozmiękanie powierzchownych warstw sznurów tylnych i bocznych. W istocie białej rdzenia były drobne, rozsiane ogniska rozrostu komórek glejowych („guzki glejowe”), a w pobliżu linii środkowej rzekomo gruczołowe cewy z komórek wyściółki.

Zmiany na powierzchniach zewnętrznych mózgowia

Spośród rozlanych zmian powierzchniowych najbardziej znamienne — choć słabo wyrażone — były rozrosty glejowo-łącznotkankowe na powierzchni mózdzku, odpowiadające tzw. mostkom glejowym Walkera (1941). Były to rozrosty włókien i komórek glejowych z pałeczkowatymi jądrami o układach przypominających niekiedy utkanie *neurinoma*; znajdowały się one pomiędzy poszczególnymi zawojami półkul mózdzku i łączyły się z korą poprzez mostki tkankowe (ryc. 23 i 24). Mimo znacznej przewagi składników glejowych widoczne w nich były składniki opony miękkiej i naczynia. Podobne rozrosty — jednakże z przewagą składników mezenchymalnych w ich utkaniu — stwierdzało się na po-

wierzchni rdzenia kręgowego i rdzenia przedłużonego, a szczególnie na powierzchni mostu (ryc. 25), gdzie rozrosty te tworzyły miejscami grubą pokrywę pnia i wnikały wzdłuż naczyń w głąb tkanki mózgowej, tworząc w niej wyżej omówione okołonaczyniowe rozrosty typu Hallervordena. Jak już wspomniałem, rozrosty te zlewały się również z utkaniem glejaka bocznej części mostu, tworząc mieszane utkanie nowotworowe, a ponadto wzdłuż pni nerwowych wtapiały się w utkanie nowotworowe zwojów Gassera.

Słabiej uwydatnione, rozsiane zgrubienia opon miękkich, zwykle w postaci lekko wyniosłych guzków można było stwierdzić niemal we wszystkich wycinkach z półkul mózgowych, pnia i rdzenia kręgowego. Najliczniejsze były one na powierzchni rdzenia i wiązały się często ze zgrubieniami błony wewnętrznej tętniczek oponowych. Uderzała w nich znaczna liczba wrzecionowatych komórek, zawierających melaninę. Ponadto drobnoogniskowe rozrosty fibroblastów i włókien łącznotkankowych można było stwierdzić w osłonkach pni nerwów czaszkowych, jak też korzonków rdzeniowych i zwojów międzykręgowych.

Na przekrojach kilku zgrubiałych pasm ogona końskiego stwierdzało się interesujące zmiany zwyrodnieniowo-rozrostowe (ryc. 26). Pęczek włókien nerwowych w centrum przekroju okazywał obrzmienie, ziarnisty rozpad oraz pola rozjaśnień w barwieniach na mielinę; otoczony był zaś grubym pierścieniem rozrośniętej i częściowo zeszkliwiającej osłonki łącznotkankowej, której wewnętrzne warstwy, przylegające do pęczka nerwowego, ujawniały obfity rozrost komórek, podobnych do fibroblastów. Analogiczne składniki i podobny ich układ — chociaż bardziej chaotyczny — stwierdzało się w guzkach ogona końskiego i w guzach zwojów Gassera, dla których opisane tu zmiany stanowią jakby „model wzorcowy”.

Pozamózgowe rozrosty nowotworowe

Guzy zwojów Gassera i guzki ogona końskiego miały podobne utkanie, odpowiadające budowie „włókniaka okołonerwowego” (*fibroma perineurale*) Pennfielda (1927, 1930). Spośród zgrubiałych, częściowo zeszkliwiających pasm włókien kolagenowych pokrywających okołoguzowe odcinki nerwów wyłaniały się pasma wrzecionowatych komórek, coraz obfitszych w kierunku centrum guza (ryc. 27). Komórki były najbardziej podobne do fibroblastów, miały jądra wydłużone, jednak raczej owalne niż wrzecionowate, obfitujące w chromatynę. Z rzadka stwierdzało się figury podziału. Miejscami tkanka guza tworzyła układy kłębkowate, nieco przypominające utkanie oponiaka (ryc. 28); w innych

miejscach dostrzegało się układy wirowate, pseudorozetkowe lub pali-sadowate. Nie było jednak utkania typowego dla *neurilemmoma*; stosując impregnację według sposobu Perdrau'a, uzyskałem sploty grubych, chaotycznie ułożonych włókien, a więc obraz właściwy oponiakom raczej niż nerwiakom osłonkowym typu Schwanna (ryc. 29). Miejscami można było dostrzec resztki włókien nerwowych z pomnożoną liczbą komórek Schwanna, a w guzach zwojów Gassera zachowane ogniska prawidłowego ich utkania z komórkami zwojowymi.

W brodawkowej wyrosła na skórze sutka nabłonek pokrywny zawierał znaczną ilość melaniny w warstwie podstawnej. W warstwie skóry właściwej znajdował się kłąb drobnych pni nerwowych o chaotycznym układzie, przypominający nieco obraz nerwiaka poamputacyjnego, otoczony zeszkliwiałą tkanką łączną. Obraz ten nie miał cech nowotworowych i był raczej rozrostem typu znamieniowego (ryc. 30).

W znacznie powiększonej przysadce stwierdzało się obfity rozrost komórek kwasochłonnych i — nieco mniejszy — komórek chromofobnych. Rozrost był rozlany, a więc bez wyraźnych cech gruczolaka.

Nerwy obwodowe ani inne narządy wewnętrzne nie były badane mikroskopowo.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek ujawnia pełny zespół zmian patomorfologicznych uważanych za znamienne dla ośrodkowych postaci choroby Recklinghausena (Ajuriaguerra i wsp., 1955, Feyrter, 1949; Hallervorden, 1952; Reubi, 1944; Jéquier i Rabinowicz, 1958). Należą tu:

1. Mostki glejowo-mezenchymalne Walkera, połączone z rozrostami gleju i opon na powierzchni mózdzku i mózgu.
2. Rozrosty glejowo-mezenchymalne typu Hallervordena wokół wewnątrzmoźgowych naczyń krwionośnych.
3. Rozrosty błony wewnętrznej drobnych naczyń krwionośnych Reubi'ego.
4. Guzkowate wybujałości gleju podwyściółkowego.
5. Gąbczaki pnia mózgowego.

Nieczęsto spotyka się tak kompletny obraz ośrodkowej postaci choroby Recklinghausena. Uzupełniają go ponadto guzki ogona końskiego, a zwłaszcza guzy zwojów Gassera, które są typowym, ale rzadko spotykanym przejawem tej choroby, zwłaszcza w postaci dwustronnych, symetrycznych rozrostów (Altmann 1928; Cuneo i Rand 1952; Gardner i Frazier 1930; Krayenbühl 1936; Orlando 1937). Guzy te w naszym przypadku wiążą się zresztą ściśle w jedną całość z układowymi rozrostami me-

zenchymy osłonkowej, których różne postaci ująłem powyżej w punktach 1—3. Spośród tych rozrostów mostki glejowo-oponowe, określane w piśmiennictwie jako „les ponts gliaux”, „les ponts glio-conjonctivo-vasculaires” (Jéquier i Rabinowicz 1948) „gliose méningocérébelleuse” (Ajuriaguerra i wsp. 1955) lub jako „astrocytosis arachnoideae cerebelli” (Walker 1941), uważane są za zmiany swoiste dla choroby Recklinghausena. Niekiedy towarzyszą im zaburzenia rozwojowe kory mózgowej i naczyń krwionośnych, dając obrazy przejściowe do stwardnienia guzowatego, choroby Sturge-Webera lub zespołu Hippel-Lindaua. W naszym przypadku takich zaburzeń nie stwierdziliśmy, natomiast zjawiskiem rzucającym się w oczy było tutaj znaczne rozprzestrzenienie tych rozrostów na powierzchni pnia, powiązanie ich *per continuitatem* z rozrostami okołonaczyniowymi w tkance nerwowej i z utkaniem glejaka mostu, a wreszcie przechodzenie tych rozrostów bez wyraźnych granic w tkankę nowotworową zwojów Gassera. Mamy więc tutaj układowe bujanie osłonek z silniejszym ogniskowym zaakcentowaniem rozrostu w postaci guzów. Szczególnie podkreślić należy kompleksowe bujanie gleju i mezenchymy w obrębie mostków, jak też w bocznym guzie mostu; ma to uzasadnienie embriogenetyczne: Zdaniem Oritza de Zarate (1954) podłożem takich rozrostów jest skaza dysontogenetyczna, zdeterminowana we wczesnym okresie rozwoju osobniczego. Rozrost dotyczy tkanek różnicujących się z blaszek skrzydłowych pierwotnej cewki nerwowej do końca drugiego miesiąca życia płodowego, a więc przed okresem różnicowania się gleju, przypadającym pod koniec trzeciego miesiąca. Tak więc w tkance mózgowej rozrosty dotyczą gleju nakrywki pnia mózgu, mózdzku, jąder podstawy, nerwu słuchowego i nerwu wzrokowego (z wyłączeniem pasm wzrokowych) oraz części podwzgórza (z wyłączeniem jąder nadwzrocznego i okołokomorowego, ciał suteczkowatych i części nerwowej przysadki, jako układów nie rozwijających się z blaszek skrzydłowych). Stopień zróżnicowania rozrastających się komórek jest również zdeterminowany w tym samym okresie rozwojowym i stąd w zasadzie nie przekracza fazy spongioblastycznej.

Z tych samych blaszek skrzydłowych i w tym samym okresie rozwoju wytwarzają się rdzeniowe nerwy czuciowe (miejsce powstawania nerwiaków osłonkowych) oraz tzw. listewki zwojowe (neural crest), których składniki ulegają przemieszczeniu z pierwotną mezenchymą, tworząc tzw. ektomezenchymę; z niej rozwijają się opony i składniki osłonek nerwowych. W ten sposób znajduje uzasadnienie jednoczesne, a często mieszane bujanie w chorobie Recklinghausena gąbczaków pnia mózgowego, nerwiaków osłonkowych i oponiaków, względnie rozrostów oponowych, które zdaniem Oritza są poronnym ekwiwalentem oponiaków.

Aczkolwiek podstawowe znaczenie czynnika dysembriogenetycznego

w chorobie Recklinghausena nie ulega wątpliwości, nie znana jest jego istota ani też warunki, w jakich „drzemiąca” skaza rozwojowa przechodzi w czynną fazę rozrostów tkankowych i bujania nowotworowego. Zjawisko to kwituje się enigmatycznym pojęciem „tendencji blastomatycznych”, które z niejednakową siłą ujawniają się w poszczególnych przypadkach choroby.

Należy podkreślić, że w naszym przypadku trudno było ocenić granice przejścia hyperplazji w bujanie nowotworowe, i to zarówno w rozrostach oponowych i okołonaczyniowych, jak też w guzach zwojów Gassera i w guzkach ogona końskiego czy wreszcie w wybujałościach gleju podwysięółkowego. Na podobne trudności zwraca uwagę szereg autorów, zwłaszcza zaś Pennfield i Young (1930), których zdaniem rozrost nowotworowy rozwija się sukcesywnie na podłożu istniejącej wcześniej hyperplazji, a nie z hipotetycznego pierwotnego ogniska komórek płodowych.

Hallervorden (1952) wysuwa koncepcję, że bezpośrednim czynnikiem wywołującym rozrosty tkanek w chorobie Recklinghausena są bodźcowe substancje krwiopochodne, najprawdopodobniej hormony (zwłaszcza hormon somatotropowy przysadki), które przechodząc z naczyń do tkanek powodują rozrosty okołonaczyniowe, lub krążąc z płynem mózgowo-rdzeniowym wywołują przypowierzchniowe rozrosty opon, wysięółki i gleju podwysięółkowego. Zaobserwowany w naszym przypadku rozrost komórek przedniego płata przysadki jest przyczynkiem do potwierdzenia tej hipotezy; ma ona zresztą wielu zwolenników, a powszechnie wiadomo, że okres czynnego rozwoju choroby Recklinghausena przypada często na wiek pokwitania; m. inn. Hermann (1950) zwraca uwagę na bardzo wyraźny udział czynnika dokrewnego w tej chorobie.

Do bardzo ciekawych, a raczej mało znanych w chorobie Recklinghausena zmian naczyniowych należy tzw. „*neurofibromatosis vascularis*” opisana przez Reubiego (1944) i Feyrtera (1949) w postaci rozrostów błony wewnętrznej drobnych tętniczek, niekiedy w połączeniu z guzkowatymi naciekami okołonaczyniowymi, przypominającymi guzki w periarteritis nodosa. W naszym przypadku zmiany tego typu występowały szczególnie obficie w oponach rdzenia kręgowego oraz w istocie białej płatów potylicznych i skroniowych, a także w jądrach podstawy. Zmianom tym zwykle towarzyszyły drobne ogniska rozmiękania oraz nacieki zapalne, niekiedy guzkowate, częściej rozlane. Ten typ zmian naczyniowych pozwala nawiązać do poglądów o istotnej roli patogenetycznej czynnika zapalnego w chorobie Recklinghausena (Krücke 1943; Reubi 1944; Feyrter 1949). Zdaniem Krücke neurofibromatosis jest odmianą zapalenia surowiczego typu Rössle’go, z wtórną, odczynową proliferacją komórek Schwanna. Zresztą już Verocay (1910) zwrócił uwagę, że tzw.

śródmiażdżowe zwyrodnienie śluzowate nerwów jest zmianą typową w nerwiakowłókniakowatości. Według Oritza (1954) wstępną fazą zmian patomorfologicznych w tej chorobie jest obrzmienie śluzowate epineurium; w dalszej fazie dochodzi do rozrostu i szklwienia włókien kolagenowych oraz do bujania składników komórkowych osłonek z ich wtórnym przekształceniem nowotworowym. Poszczególne fazy tego procesu można było prześledzić również w naszym przypadku, szczególnie badając ogon koński i korzonki nerwowe rdzenia. Jednakże wydaje się, że omawiane zmiany nie mają charakteru procesu zapalnego sensu stricto, lecz są wyrazem zaburzenia przemian biochemicznych o podłożu enzymatycznym i hormonalnym w tkance łącznej. W tym aspekcie wstępny okres czynnego rozwoju zmian w chorobie Recklinghausena można by określić jako kolagenozę osłonek nerwowych.

Obraz nie mniej złożony od rozrostów tkanek osłonkowych tworzą w chorobie Recklinghausena rozrosty gleju. Szczególnie typowe dla tej choroby są guzkowate wybujałości gleju podwyściółkowego, określane przez Bodechtela (1950) jako „ependymitis blastomatosą”. Kühlenbeck (1947) podkreśla, że układ gleju podwyściółkowego (subependymal cell plate) jest szczególnie labilny biologicznie i odznacza się ogromną gotowością odczynową oraz skłonnością do przechodzenia odczynowych rozrostów w bujanie nowotworowe. Z naszych (nie opublikowanych) obserwacji wynika, że komórki gleju podwyściółkowego, aczkolwiek zdefiniowane morfologicznie w ich postaci spoczynkowej, tworzą układ wieloważnych komórek rezerwowych, które zależnie od warunków mogą pełnić funkcje komórek pokrywanych na powierzchni komór mózgowych, jak też funkcje gleju żernego i podporowego. W opisanym tutaj przypadku wybujałości gleju podwyściółkowego miały charakter bądź „czystej” hyperplazji z rozrostem włókienek oraz ze zmianami wtórnymi w postaci włókien Rosenthala i włókienkowatego zwyrodnienia komórek glejowych (Głuszczyk 1964) bądź też przybierały postać rozrostu nowotworowego o typie subependymoma lub spongioblastoma, zlewając się z utkaniem gąbczaka w głębi mostu. Układ stwierdzanych tutaj zmian przemawia za układowym, pierwotnie wielogniskowym bujaniem nowotworowym na podłożu rozrostu odczynowego. Jak się wydaje, istnieją więc przesłanki dla przyjęcia jednolitego mechanizmu, wzbudzającego rozrost zarówno gleju, jak i tkanek osłonkowych, w którym istotne znaczenie ma prawdopodobnie czynnik hormonalny.

Na zakończenie pragniemy wyrazić przekonanie, że chociaż nasz przypadek jest jednym z nielicznych w piśmiennictwie polskim przypadków ośrodkowej postaci choroby Recklinghausena (Głowacki 1963), nie jest na pewno przypadkiem wyjątkowej rzadkości. Dokładna analiza neuropatologiczna mózgow z rozlanymi glejakami pnia lub z mnogimi guzami

śródczaszkowymi pozwoli niewątpliwie w przyszłości na pomnożenie tej grupy przypadków, a tym samym na lepsze zrozumienie tak zawiłanej sprawy chorobowej.

А. Глуц

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ
РЕКЛИНГХАУЗЕНА НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА СОБСТВЕННОГО СЛУЧАЯ

Содержание

В работе представлен тщательный анализ патоморфологических изменений в случае центральной формы болезни Реклингхаузена у 25-летней женщины. Больная поступила в нейрохирургическую клинику Мединститута г. Лодзь с диагнозом опухоли левого гассерового узла и с подозрением на многоочаговый злокачественный процесс; умерла в течении наблюдения от поражения дыхательного центра. Патологоанатомическое исследование обнаружило наличие симметрических периневральных фибром обоих узлов Гассера, несколько мелких опухолей конского хвоста с похожим строением и левосторонней опухоли моста со смешанной структурой нейрофибромы и спонгиобластомы, который без резкой границы переходил в разлитую спонгиобластому покрышки мозгового ствола распространяющуюся от нижних оливочных ядер через мост и левую ножку мозга к левому таламусу.

На внутренних поверхностях III и IV желудочков а также акведука располагались многочисленные узловатые бугорки субэпендимальной глиии типа „ependymitis blastomatosа” по Бодехтелю, принимающие местами форму разлитых поверхностных неоплазматических разрастаний, которые без резких очертаний сливались со структурой внутримозговой спонгиобластомы.

На наружных поверхностях спинного мозга, малого мозга и мозгового ствола находились глиево-мезенхимальные разрастания Уолкера, которые местами принимали форму разлитых неоплазматических структур; они без заметной границы сливались с вышеупомянутыми нейрофибромами и вдоль сосудов проникали внутрь мозговой ткани в виде околосоудистых мезенхимальных либо мезенхимально-глиевых разрастаний Халлервордена. Кроме того в мозге и в мозговых оболочках, особенно в оболочках спинного мозга наблюдалась пролиферация интимы артериол типа Рейби а также связанные с ней мелкие очаги маляции мозговой ткани и поверхностных участков спинного мозга.

В коже отсутствовали изменения характерные болезни Реклингхаузена, исключая один узелок по строению сходный с *naevus fibromatosus*. Мозговой придаток был увеличен в три раза с преобладающей пролиферацией ацидофильных клеток.

К особым чертам описываемого случая принадлежит отсутствие периферических изменений, гипертрофия мозгового придатка и профузное, системное, отчасти гиперпластическое, отчасти-же неоплазматическое разрастание глиии и менингеально-неврилеммовой мезенхимы, очагово принимающее форму неоплазматических опухолей.

Весьма знаменительно отсутствие структуры неврилеммома в неврилемма-

тических опухолях картина которых скорее соответствовала нейрофибромам Пеннфилда.

Учитывая патоморфологические изменения приведенного случая автор рассматривает болезнь Реклингхаузена как диатез дисонтогенетических структур развивающихся из створчатых пластинок и нервных планочек в течение первых двух месяцев плодовой жизни. По мнению автора гипертрофия мозгового придатка свидетельствует в пользу гипотеза Халлервордена, которая принимает стимулирующее влияние гормонов на развитие гипертрофических изменений в болезни Реклингхаузена. Анализируется также наблюдаемый в ранней стадии заболевания микседематозный отек и последующая гиалинизация соединительнотканых нервных оболочек, который по мнению автора зависит от энзиматично-гормональных расстройств и совместно с изменениями сосудов, описанными Рейби дает типичную картину для т.наз. заболеваний коллагена.

A. Głuszczyński

THE PATHOMORPHOLOGY OF THE CENTRAL FORM OF RECKLINGHAUSEN'S DISEASE. REPORT OF A CASE

Summary

A complete analysis of the pathomorphologic lesions in a case of the central form of Recklinghausen's disease observed in a 25-year-old woman is reported. The patient, who was admitted to the Neurosurgical Clinic of the Medical Academy in Łódź with the diagnosis of tumor of the left gasserian ganglion and suspicion of multifocal malignancy, died in the course of observation because of respiratory paralysis. At autopsy, symmetric neurofibroma (fibroma perineurale) of both gasserian ganglia, several nodes of similar structure in the cauda equina, a tumor of the left side of the pons with mixed structure of neurofibroma and spongioblastoma passing without sharp boundary into a diffuse spongioblastoma of the tectum of the brain stem which extended from the lower olivary nuclei through the pons and left brain peduncle to the left thalamus, were found. The external surfaces of the spinal cord, cerebellum and brain stem were covered by gliomesenchymal proliferation of Walker, which assuming the form of diffuse neoplastic proliferation in some places, passed without sharp boundary into the structure of the above-described neurofibroma, and penetrated into the cerebral tissue along blood vessels in the form of perivascular mesenchymal or mesenchymoglia proliferation of Hallervorden. In the brain and meninges, especially in the spinal meninges, the intima of arterioles showed proliferation of the type described by Reubi, accompanied by small foci of softening of the cerebral tissue and superficial layers of the spinal cord.

Changes typical of Recklinghausen's disease were absent in the skin, apart from a single naevus (naevus neurofibromatosus). The hypophysis was increased threefold in size, with predominant proliferation of eosinophilic cells.

The characteristic features of this case include absence of peripheral changes, hypertrophy of the hypophysis, systemic, partly hyperplastic and partly neoplastic proliferation of the glia and of the meningeal and sheath mesenchyma, assuming focally the form of tumors. The absence of neurilemmoma structure in the sheath

tumors is also characteristic; their picture is that of sheath neurofibroma of Pennfield.

In the light of the pathomorphology of the lesions in this case, the author discusses Recklinghausen's disease as a dysontogenetic diathesis of structures developing from the alar laminae and nerve ridges in the first two months of fetal life. In the opinion of the author, the hypertrophy of the hypophysis is an argument in favor of the hypothesis of Hallervorden, according to which hormones stimulate the development of the proliferative changes in Recklinghausen's disease. The myxomatous swelling and subsequent hyalinization of the connective tissue sheaths of nerves is discussed which, according to the author, depends on enzymatic and hormonal disorders, and together with the vascular changes described by Reubi gives the typical picture of so-called collagen disease.

PIŚMIENNICTWO

1. de Ajuriaguerra J., David M., Hagueneau.: Gliose méningocérébelleuse et maladie de Recklinghausen. *Revue Neurol.* 1955, 93, 645—655.
2. Alexander W. S.: Central Neurofibromatosis. Report of a case presenting as trigeminal neuralgia. *New Zeland Med. J.* 1947, 46, 264—272.
3. Altmann F.: Zur Kenntniss der primären Geschwülste des Trigemini und des Ganglion Gasseri. *Beitr. path. Anat.*, 1928, 80, 361—404.
4. Benedek L., Juba A.: Über die diffuse zentrale Schwannose und das zentrale Neurinom. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1941, 152, 274—304.
5. Bodechtel G.: Zur Klinik der zentralen Formen der Neurofibromatose. *Arch. Psych. Nervenkrankh.*, 1950, 185, 326—344.
6. v. Bogaert L. cyt. wg. Rodriqueza.
7. Cuneo H. M., Rand C. W.: Tumors of the Gasserian Ganglion. *J. Neurosurg.*, 1952, 9, 423—431.
8. Feyrter F.: Über die vasculäre Neurofibromatose nach Untersuchung am menschlichen Magendarmschlauch. *Virchows Arch.*, 1949, 318, 221.
9. Foerster A., Gagel O.: Zentrale diffuse Schwannose bei Recklinghausenscher Krankheit. *Z. Neur.*, 1934, 151, 1—16.
10. Gardner W. J., Frazier C. H.: Bilateral acoustic neurofibromas. *Arch. Neurol.*, 1930, 23, 266—302.
11. Głowacki J.: Mnogie nowotwory mózgu w przebiegu choroby Recklinghausena. *Folia Medica Cracoviensia*, 1963, 5, 99—130.
12. Głuszczyński A.: Disseminate cerebral gliomatosis with fibrillary degeneration of the glia and with Rosenthal fibres. *Acta Neuropathologica*, 1964, 4, 212—217.
13. Hallervorden J.: Bemerkungen zur zentralen Neurofibromatose und tuberösen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1952, 169, 308—321.
14. Hermann J.: Sarcomatous transformation in multiple neurofibromatosis. *Ann. Surg.*, 1950, 131, 206—217.
15. Jéquier M., Rabinowicz T.: Lésions centrales dans la maladie de Recklinghausen. *Rev. Neurol.*, 1958, 98, 391—404.
16. Krayenbühl H.: Primary tumours of the root of the fifth cranial nerve: Their distinction from tumours of the Gasserian ganglion. *Brain*, 1936, 59, 337—352.
17. Krücke W.: Zur Histopathologie der neuralen Muskelatrophie, der hypertrophischen Neuritis und Neurofibromatose. *Arch. Psych.*, 1943, 115, 180.

18. Kühlenbeck H.: Neoplastic transformation of the subependymal cell plate in the floor of the fourth ventricle (subependymal glioblastoma). *J. Neuro-path. Exp. Neur.*, 1947, 6, 139—151.
19. Nevin S.: Gliomatosis cerebri. *Brain*, 1938, 61, 170—191.
20. Ortiz de Zarate J. C.: Sur la neurofibromatose centrale de Recklinghausen dans ses relations avec les gliomes du nerf optique. *Acta Neur. Psych. Belg.*, 1954, 54, 716—732.
21. Orlando R.: Neurofibroma del trigemino. *Rev. Neur.*, 1937, 1, 445—470.
22. Pennfield W.: The encapsulated tumours of the nervous system. *Surg. Gynec. Obstetr.*, 1927, 45, 178—188.
23. Pennfield W., Young A. W.: The Nature of von Recklinghausen's disease and the tumours associated with it. *Arch. Neur.*, 1930, 23, 320—344.
24. v. Recklinghausen F.: Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. A. Hirschwald, Berlin, 1882, 1—138.
25. Reubi F.: Les vaisseaux et les glandes endocrines dans la neurofibromatose. *Schweiz. Arch. Path. Bact.*, 1944, 7, 168.
26. Rodriguez B., Médoc J., Beretervide K. V.: Contribution á l'étude des formes centrales de la maladie de Recklinghausen *Revue Neur.*, 1957, 97, 109—120.
27. Rovine B. W., Mulford H.: Bilateral acoustic neurinomas with multiple meningiomas. *Neurology* 1960, 10, 323—324.
28. v. Sántha K.: Diffuse Lemmoblastose des Zentralnervensystems. *Z. Neur.*, 1936, 154, 763—777.
29. Schmincke A.: Recklinghausensche Krankheit. w *Handb. spez. pathol. Anatomie u. Histologie*. Henke-Lubarsch, A. Springer, XIII/4, Berlin 1956.
30. Verocay J.: Zur Kenntnis der Neurofibrome. *Beitr. path. Anat.*, 1910, 48, 1.
31. Walker A. E.: Astrocytosis arachnoideae cerebelli. *Arch. Neur. Psych.*, 1941, 45, 520—532.

Nadesłano: 31.III.1964 r.

Adres autora: Pracownia Neuropatologii przy Katedrze Anatomii Patol. AM, Łódź, ul. Narutowicza 96.

Ryc. 1. Podstawa czaszki po zdjęciu opony twardej; strzałki wskazują guzy zwojów Gassera.

Fig. 1. Base of the skull after removing the dura mater; the arrows point to the tumors of the gasserian ganglia.

Ryc. 2. Guzy zwojów Gassera po usunięciu z czaszki.

Fig. 2. Tumors of the gasserian ganglia, removed from the skull.

Ryc. 3. Podstawa mózgu; widoczne obrzmienie i zniekształcenie mostu. Po lewej stronie (na rycinie po prawej) widoczny guz bocznej części mostu, rozciągający się od kikuta nerwu V. do kąta mostowo-mózdkowego.

Fig. 3. Base of the brain, showing swelling and deformation of the pons. On the left side (right side of the figure) a tumor of the lateral part of the pons may be seen, extending from the stump of the Vth nerve to the pontocerebellar angle.

Ryc. 4—6. Guzkowate wybijałości gleju podwyściółkowego w dnie komory IV. Na rycinie 6 widać powierzchniowy płaszcz bujących komórek, który zachodzi na powierzchnię zachowanej wyściółki. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 85 X.

Fig. 4—6. Tumor-like subependymal glial projections on the bottom of the fourth ventricle. In the 6th figure a superficial layer of proliferating cells can be seen passing over on the surface of the preserved ependyma. Hematoxylin-eosin. Magn. X 85.

Ryc. 7. Powiększony fragment płaszczu bujących komórek z ryc. 6. Widoczne różnokształtne komórki z cechami paratypii i atypii. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 250 X.

Fig. 7. Enlarged fragment of the layer of proliferating cells in Fig. 6. Cells of various shapes with signs of paratyphia and atyphia. Hematoxylin-eosin. Magn X 250.

Ryc. 8. Gruby płaszcz bującego gleju podwyściółkowego, pokrywający powierzchnię komory IV; w górnym lewym rogu widoczna pokrywna warstewka komórek podobnych do gemistocytów; pod nią utkanie glejowe złożone z komórek z cechami atypii, zwyrodnienia włóknikowatego i z włókien Rosenthala. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 60 X.

Fig. 8. Thick layer of proliferating subependymal glia lining the fourth ventricle; in the upper left corner a layer of cells resembling gemistocytes may be seen; beneath it glial structure composed of cells with signs of atyphia, fibrillary degeneration and with Rosenthal fibers. Hematoxylin-eosin. Magn. X 60.

Ryc. 9. Miejsce zlewania się nadwyściółkowego nacieku nowotworowego z naciekiem śródmostowym w linii środkowej dna komory IV; strzałka wskazuje na resztki zachowanej wyściółki, pokrywającej dno komory. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 85 X.

Fig. 9. Confluence of the supraependymal infiltration with the neoplastic intrapontine infiltration in the midline of the bottom of the fourth ventricle; the arrow points to remnants of preserved ependyma covering the bottom of the ventricle. Hematoxylin-eosin. Magn. X 85.

Ryc. 10, 11. Podwyściółkowy naciek nowotworowy w nakrywce mostu o utkaniu typowym dla tzw. subependymoma. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 85 X.

Fig. 10, 11. Subependymal neoplastic infiltration in the tectum of the pons with typical structure of the so-called subependymoma. Hematoxylin-eosin. Magn. X 85.

Ryc. 12. Wielozeregowane pasmowate układy gleju podwyściółkowego w otoczeniu lewego rogu potylicznego komory bocznej. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 85 X.

Fig. 12. Multilayer strands of subependymal glia surrounding the left occipital horn of the lateral ventricle. Hematoxylin-eosin. Magn. X 85.

Ryc. 13, 14. Utkanie gąbczaka centralnej części nakrywki mostu z zachowanymi neuronami (ryc. 13) i włóknami nerwowymi (ryc. 14). Bardzo żywe bujanie drobnych włókniczek. Barwienie hematoksyliną-eoźyną (ryc. 13) oraz impregnacja wg Bielschowsky'ego (ryc. 14). Pow. 85 X.

Fig. 13, 14. Spongioblastoma structures of the central part of the tectum of the pons with preserved neurons (fig. 13) and nerve fibers (fig. 14). Intensive proliferation of small capillaries. Hematoxylin-eosin (fig. 13) and impregnation according to Bielschowsky (fig. 14). Magn. X 85.

Ryc. 15, 16. Obraz mikroskopowy guza bocznej części mostu; obfito-komórkowe, anaplastyczne ognisko wyłaniające się z rozlanego gąbczaka (ryc. 15) przechodzi ku zewnętrznej powierzchni mostu bez ostrej granicy we włókniste utkanie guza osłonkowego (ryc. 16). Hematoksylina-eoźyna. Pow. 85 X.

Fig. 15, 16. Microscopic picture of a tumor of the lateral part of the pons; richly cellular anaplastic focus emerging from diffuse spongioblastoma (fig. 15) passing toward the external surface of the pons without sharp boundary into fibrous structure of a sheath tumor (fig. 16). Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$.

Ryc. 17, 18. Mezenchymalne i mezenchymalno-glejowe rozrosty okołonaczyniowe typu Hallervordena w rdzeniu przedłużonym, poza granicami rozlanego gąbczaka. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$ i $200 \times$.

Fig. 17, 18. Mesenchymal and mesenchymoglia perivascular proliferation around blood vessels of the Hallervorden type in the medulla oblongata, beyond the boundaries of diffuse spongioma. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$ and $\times 200$.

Ryc. 19—21. Rozrosty (typu Reubiego) błony wewnętrznej drobnych tętniczek śródmózgowych. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$ i $200 \times$.

Fig. 19—21. Proliferation (Reubi type) of the intima of small intracerebral arterioles. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$ and $\times 200$.

Ryc. 22. Drobne ognisko rozmiękania w istocie białej płata potylicznego z obfitą proliferacją komórek mikrogleju, przekształconych częściowo w makrofagi. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$.

Fig. 22. Small focus of softening in the white substance of the occipital lobe with profuse proliferation of microglial cells partly transformed into macrophages. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$.

Ryc. 23—25. Rozrosty mezenchymalno-glejowe (*astrocytosis arachnoideae* Walkera) na powierzchni kory mózdzku (ryc. 23 i 24) i na powierzchni podstawy pnia mózgowego (ryc. 25). Strzałka wskazuje mostek glejowy wnikaający od powierzchni pnia do wybujalności opony miękkiej. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$.

Fig. 23—25. Mesenchymoglia proliferation (*astrocytosis arachnoidea* Walker) on the surface of the cerebellar cortex (fig. 23 and 24) and on the surface of the base of the brain stem (fig. 25). The arrow points to a glial bridge penetrating from the surface of the brain stem into a projection of the pia mater. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$.

Ryc. 26. Zmiany zwyrodnieniowo-rozrostowe zgrubiałego korzonka nerwowego ogona końskiego. W górnym lewym rogu korzonek nerwowy z cechami obrzęku i ziarnistego rozpadu. Pomiedzy strzałkami zgrubiała osłonka łącznotkankowa ze zwłóknieniem i zwyrodnieniem szklistym warstwy zewnętrznej oraz z proliferacją komórek w warstwie wewnętrznej. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$.

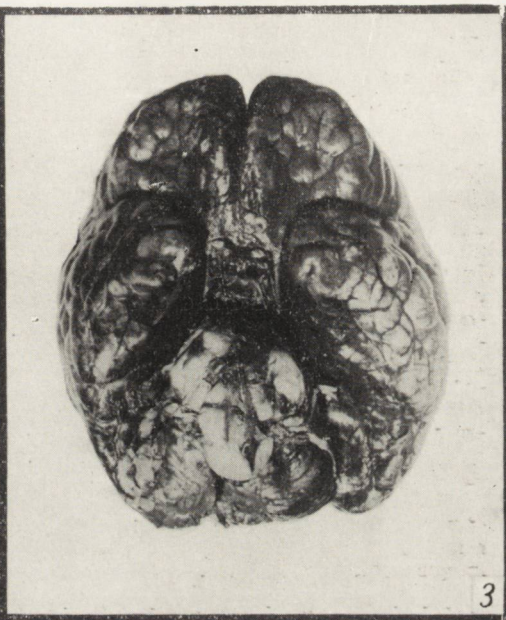
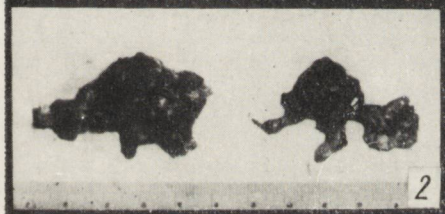
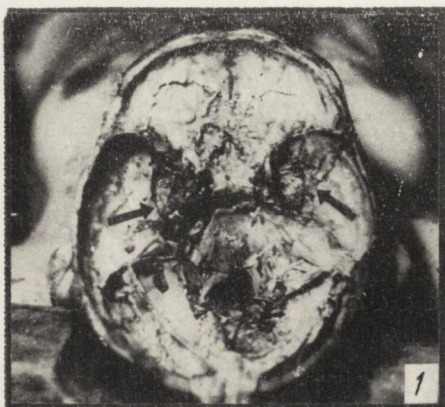
Fig. 26. Degenerative-proliferative changes of a thickened nerve root of the cauda equina. In the left upper corner a nerve root with signs of edema and granular degeneration. Between the arrows a thickened connective-tissue sheath with fibrosis and hyaline degeneration of the external layer and with cellular proliferation in the internal layer. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$.

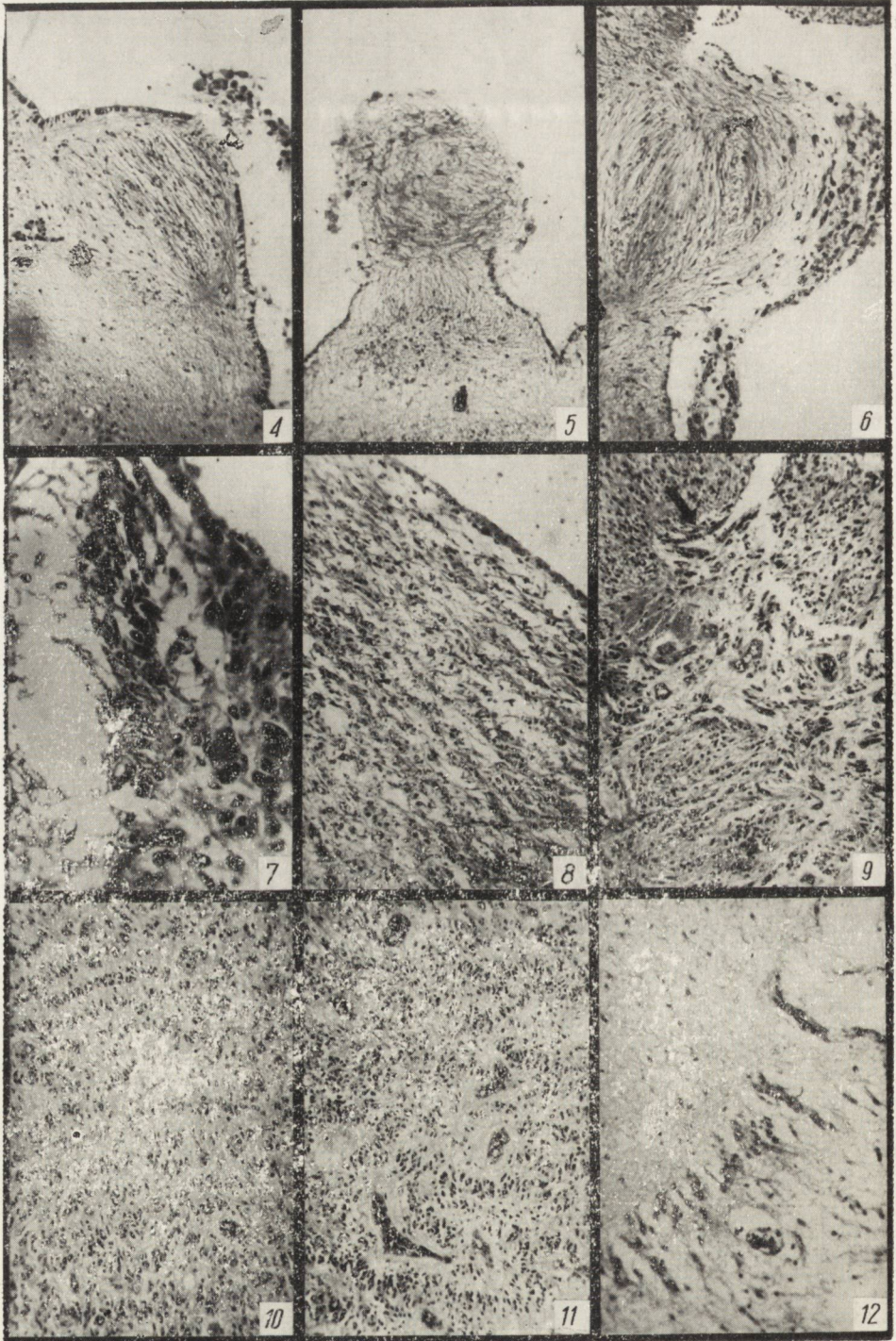
Ryc. 27—29. Obraz mikroskopowy guza lewego zwoju Gassera. Odpowiada on budowie nerwiaka osłonkowego (*fibroma perineurale*). Barwienie hematoksyliną-eozyną (ryc. 27 i 28) oraz impregnacja wg Perdrau'a (ryc. 26). Pow. $85 \times$.

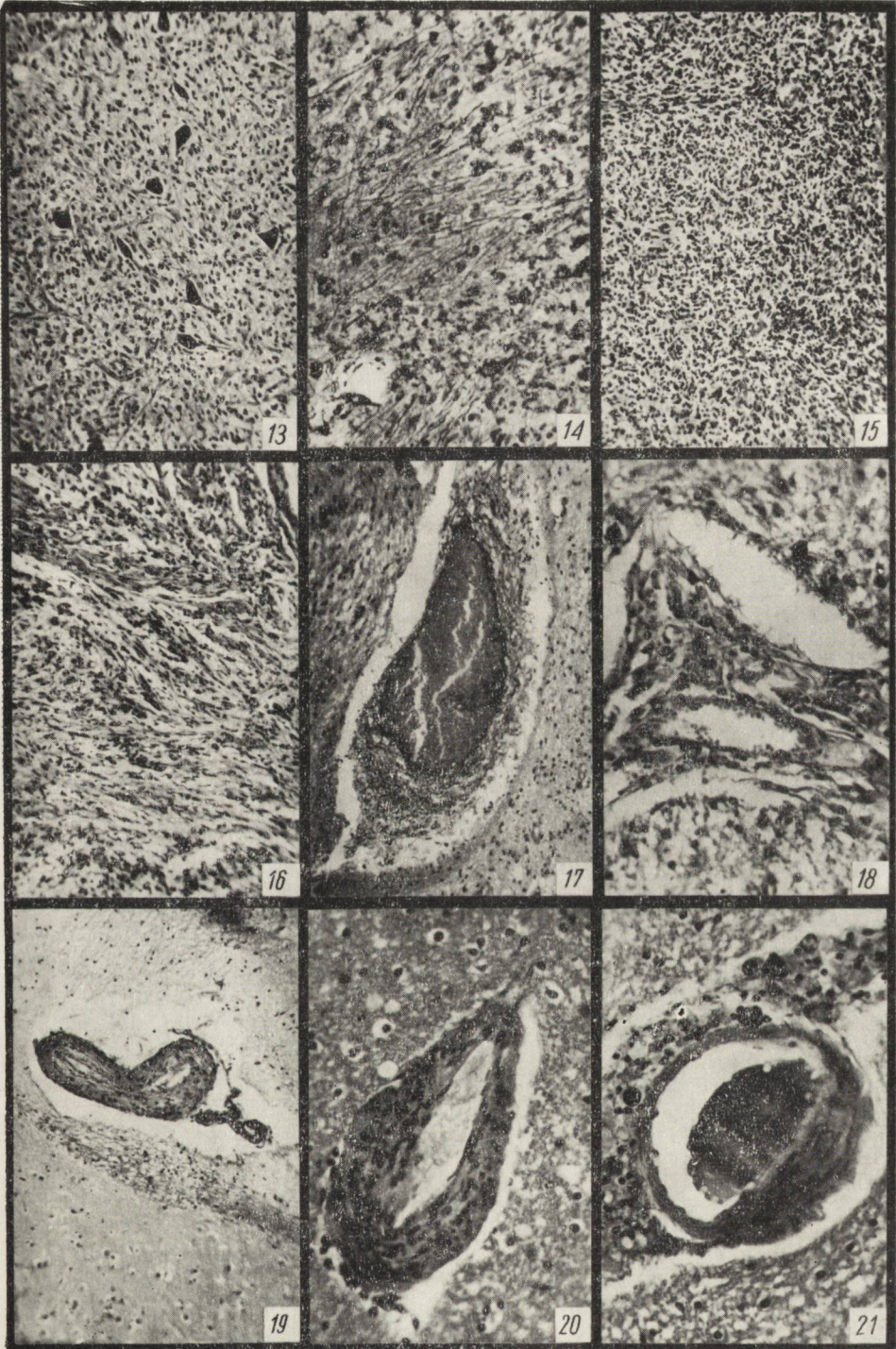
Fig. 27—29. Microscopic picture of the tumor of the left gasserian ganglion, corresponding to the structure of fibroma perineurale. Hematoxylin-eosin (fig. 27 and 28) and impregnation according to Perdrau (fig. 29). Magn. $\times 85$.

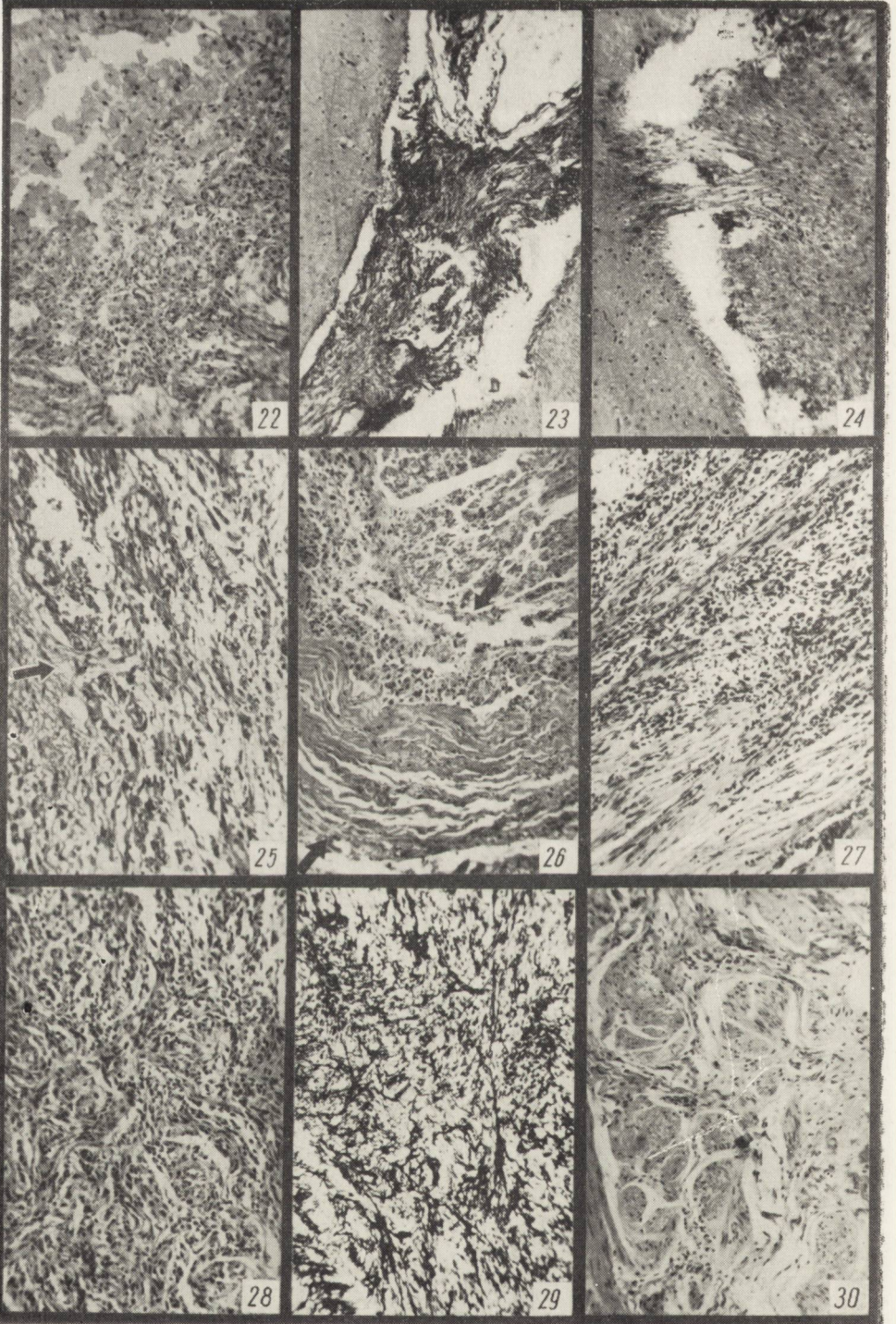
Ryc. 30. Budowa mikroskopowa guzka skórniego. Hematoksylina-eozyna. Pow. $85 \times$.

Fig. 30. Microscopic structure of a cutaneous node. Hematoxylin-eosin. Magn. $\times 85$.









HANNA SZYDŁOWSKA

PRÓBY ZASTOSOWANIA METOD STATYSTYCZNYCH DO OCENY ZŁOŚLIWOŚCI GUZÓW GLEJU PODPOROWEGO

Z Zakładu Neuropatologii PAN, Pracownia Krakowska
Kierownik Naukowy: prof. dr A. Kunicki

Próby określenia przypuszczalnego czasu recydywy nowotworów, pochodzących z gleju podporowego, jak dotychczas nie dały zadowalających wyników. Przyczyna leży, być może, i w tym, że ocena złośliwości tego typu nowotworów (Bailey i Cushing 1926, Choróbski 1950) opiera się w dużej mierze na kryteriach morfologicznych, nie dających się ująć w ścisłe dane liczbowe. Ten stan rzeczy zmusza niejako do operowania dość ogólnymi pojęciami ilościowymi, jak np.: dużo mitoz, znaczna proliferacja śródbłónka naczyniowego, wiele jąder polimorficznych itd. Tak uogólnione wielkości, uzależnione często od subiektywnej oceny badacza, trudno jest zestawiać z czasem recydywy, którego wartość wyznacza zawsze liczba. Jeśli nawet przyjmemy, że jest to jedynie wartość względna, obarczona nie dającym się uniknąć dużym błędem (niemożność całkowitego usunięcia guza, niedokładność kontroli makroskopowej, trudności w ustaleniu dokładnego czasu wznowy), nie zmieni to jednak istoty rzeczy, że jest ona wartością wyrażalną liczbowo, którą należałoby zestawić z wartościami również liczbowo wymiernymi. Za taką wartość można by przyjąć stosunek plazmojądrowy, uznany za wielkość stałą, charakterystyczną dla danej tkanki (Hertwig 1903, Heidenhain 1923). Niejednokrotnie już przeprowadzano pomiary stosunku objętości cytoplazmy komórki w tkankach normalnych (Jacobj, Bender 1925; Jacobj 1935) i nowotworowych, a nawet otrzymane wyniki ujęto we wzory matematyczne, pozwalające odróżnić zdrowe i patologiczne tkanki (Jacobj 1942).

Trudno jednak było zastosować dotychczasowe metody pomiarowe do badanych przypadków. Niejednorodność tkankowa ośrodkowego układu nerwowego (tkanka nerwowa i glej), różnorodność form tak komórek nerwowych, jak i glejowych, wreszcie duża ilość jąder polimorficznych w tkance nowotworowej nie pozwoliły przeprowadzić pomiarów objęto-

ści jąder, na podstawie których można by było stwierdzić ich ewentualne przesunięcie do innej klasy objętości (Jacobj 1935) lub przynależność do takiego czy innego równania matematycznego (Jacobj 1942).

Zauważono natomiast, że ilość jąder komórkowych objęta polem widzenia mikroskopowego, różna dla poszczególnych guzów, wydawała się często podobna w guzach o zbliżonym czasie recydywy. Opierając się na tym spostrzeżeniu postanowiono przebadąć związek między rozrzutem jąder komórkowych w nowotworach gleju podporowego a czasami ich wznowy. Celowo przy tym pominięto skomplikowane obliczenia matematyczne, używając prostych metod statystycznych, aby przeprowadzenie obliczeń było możliwe dla każdego, nie tylko dla badaczy o wyższym wykształceniu matematycznym.

MATERIAŁ I METODA

Spośród 76 recydujących guzów o położeniu nadnamiotowym, operowanych w Klinice Neurochirurgicznej w Krakowie w latach 1949—1959, wybrano do badań tylko 23 przypadki, które bez zastrzeżeń można było sklasyfikować jako guzy gleju podporowego.

Z tego 12 guzów umiejscowionych było w płatach skroniowych, 5 w płatach czołowych i po 3 w okolicach ciemieniowej i sensomotorycznej.

Różnice objętości usuniętej masy guzów były dość znaczne: od 3,6 cm³ do 112 cm³.

Wiek chorych wahał się od 23 do 55 lat. Wśród rozpatrywanych przypadków przeważali mężczyźni (18). Histologicznie wśród guzów pierwotnych gwiaździaki różnych typów były prawie dwukrotnie liczniejsze od glejaków wielopostaciowych.

Materiał pobrany z części najbliższych centrum guza utrwalano w 10% obojętnym formolu. Skrawki, grubości około 10 mikronów, sporządzano przy pomocy mikrotomu do zamrażania i barwiono hematoksyliną-eozyną. Nie wykonywano obliczeń na preparatach wykonanych inną techniką lub barwionych innymi metodami.

Ilości jąder w poszczególnych polach widzenia obliczano przy użyciu immersji 100 x ROW (Ratenow) i okularów 15 x PZO, wmontowanych do mikroskopu Zeiss-Lu, co pozwoliło uzyskać powiększenie około 1500 x (Zeiss-Lu daje powiększenie 900 x). Zastosowanie tak dużego powiększenia zmniejszyło pole widzenia i umożliwiło dokładniejsze przeprowadzenie obliczeń.

Preparat przesuwano ruchem zygzakowatym, tak jak przy liczeniu białych krwinek w rozmazach krwi, omijając te pola, w których występowało dużo naczyń, duże ilości tkanki łącznej, lub te pola, w których

znajdowały się uszkodzenia preparatu w postaci pęknięcia czy pofałdowania skrawka. Liczono tylko jedną warstwę jąder, nie zmieniając ostrości przy danym polu widzenia. Połówki jąder liczono tylko po prawej stronie pola.

Dla każdego przypadku przeliczono, zgodnie z prawami statystyki, 150 pól widzenia, licząc po 50 pól na trzech różnych skrawkach.

Z otrzymanych wartości liczbowych ułożono szeregi rozdzielcze o jednostkowym przedziale klasowym, przyjmując ilość jąder w poszczególnych polach widzenia jako wartość klasową (x), a ilość pól odpowiadającą danej wartości klasowej jako liczebność tej klasy (y).

Ilustruje to szczegółowo poniższe zestawienie:

x	y	xy
17	11	187
18	11	198
19	11	209
20	19	380
21	11	231
22	14	308
23	15	345
24	13	312
25	13	325
26	8	208
27	8	216
28	1	28
29	4	116
30	3	90
31	3	93
32	2	64
33	1	33
34	2	68
	150	3411

Na podstawie takich zestawień obliczono średnie arytmetyczne ważone wg wzoru $s = \frac{\Sigma xy}{\Sigma \bar{xy}}$

Jako czas recydywy przyjęto czas upływający między datą pierwszego zabiegu operacyjnego, a datą następnego zabiegu, ponieważ te daty uznano za najbardziej pewne i sztywne dla oznaczenia wznowy nowotworu. Najkrótszy czas recydywy wynosił 2 miesiące, najdłuższy — 48 miesięcy.

Do stwierdzenia istnienia zależności statystycznej między rozrzutem jąder a czasem recydywy posłużyła ułożona tablica korelacyjna. Tablica

taka jest właściwie I ćwiartką układu współrzędnych i jej dolna pozioma krawędź odpowiada osi odciętych (xx), a lewa pionowa — osi rzędnych (yy). Na jej pionowej krawędzi oznaczono wartości odpowiadające średnim arytmetycznym ważonym, a na dolnej zaznaczono czas recydywy, wyrażony w miesiącach (ryc. 1). Obliczono współczynnik regresji według wzorów: $\Sigma y = Na + b \Sigma x$

$$\Sigma xy = a \Sigma x + b \Sigma x^2$$

N = Liczba przypadków

Dla obliczenia współczynnika korelacji posłużono się wzorem:

$$r = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{N}}{\sqrt{\left[\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{N} \right] \left[\Sigma y^2 - \frac{(\Sigma y)^2}{N} \right]}}$$

określając ścisłość związku, zgodnie z normami przyjętymi w statystyce:

Bezwzględna wartość współczynnika korelacji (r)	Ścisłość związku (wielkość korelacji)
0,0 — 0,3	słaba
0,3 — 0,5	średnia
0,5 — 0,7	wysoka
0,7 — 0,99	bardzo wysoka
1,0	zupełna (związek funkcjonalny)

wg J. Krupińskiego i E. Gorzelaka (1957).

WYNIKI BADAŃ

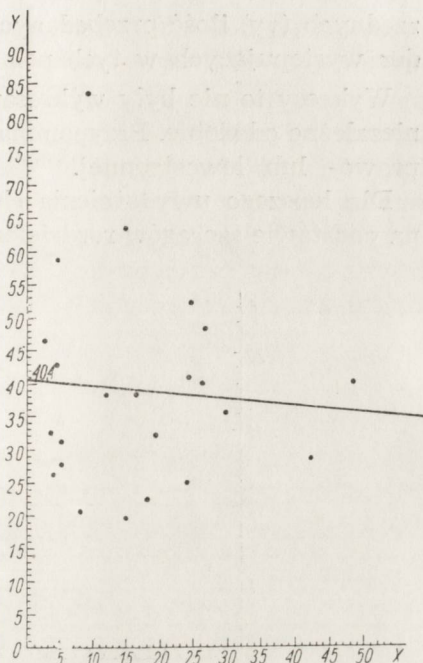
Ułożenie tablicy korelacyjnej (ryc. 1) i otrzymane na tej podstawie wyniki pozwoliły stwierdzić istnienie współzależności między rozrzutem jąder, wyrażonym przez średnie arytmetyczne ważne, a czasami wznosy guzów.

Korelacja ta jest ujemna, o czym świadczy ujemna wartość współczynnika regresji ($b = -0,0943$).

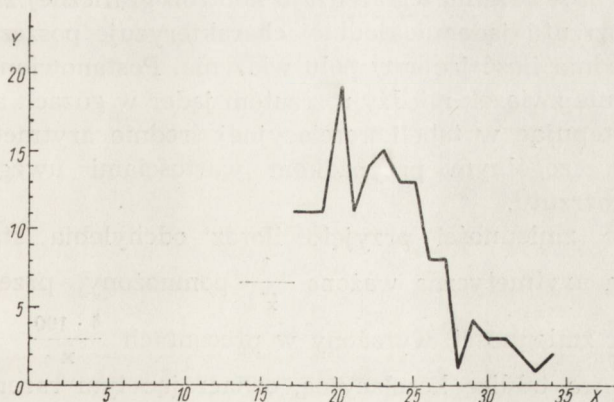
Mała wartość bezwzględna współczynnika korelacji ($r = 0,0777$) wskazuje na to, że ścisłość związku występuje w granicach korelacji słabej. Dlatego też średnie arytmetyczne ważne wykazują niekiedy bardzo duże odchylenia od swoich teoretycznych wartości, wyznaczonych równaniem regresji. Uzyskane wyniki uznano zatem za niewystarczające do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków.

Ryc. 1. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach z czasem recydywy. Na osi rzędnych (yy) średnie arytmetyczne ważone, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja ujemna w granicach korelacji słabej.

Fig. 1. Table of correlation of the distribution of nuclei in the tumor and time of recrudescence. Ordinate axis (yy): weighted arithmetic means; abscissa axis (xx): time in months. Negative correlation in the limits of slight correlation.



Jednakże średnia arytmetyczna nie może całkowicie charakteryzować badanego przypadku, ponieważ jest często wielkością przypadkową, zależną w dużej mierze od skrajnych wartości szeregu (Krupiński, Gorzelak 1957, Rogiński 1959). Z tego powodu dla każdego z rozpatrywanych guzów sporządzono wykres w układzie współrzędnych, oznaczając na osi

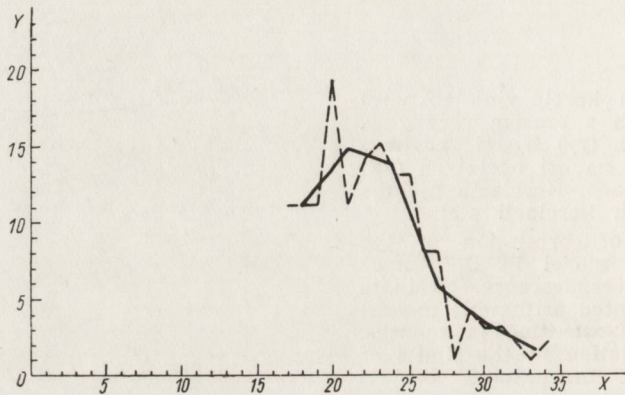


Ryc. 2. Wykres rozrzutu jąder w guzie. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przedział klasowy = 1.
Fig. 2. Diagram of the distribution of nuclei in a tumor. Number of fields on the ordinate axis (yy); number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 1.

rzędnych (yy) ilość przebadanych pól, a na osi odciętych (xx) liczby jąder występujących w tych polach (ryc. 2).

Wykresy te nie były wykresami funkcji, ponieważ obie zmienne były niezależne od siebie. Przypominały one raczej krzywe Gaussa o asymetrii prawo- lub lewostronnej.

Dla lepszego uwydatnienia charakteru tych krzywych wykreślono je na podstawie szeregów rozdzielczych o przedziale klasowym = 3 (ryc. 3).



Ryc. 3. Wykres rozrzutu jąder w guzie. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przedział klasowy = 3.

Linia przerywaną zaznaczono wykres o jednostkowym przedziale klasowym.
Fig. 3. Diagram of the distribution of nuclei in the tumor. Number of fields on the ordinate axis (yy); number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 3. The interrupted line marks the diagram with unit class interval.

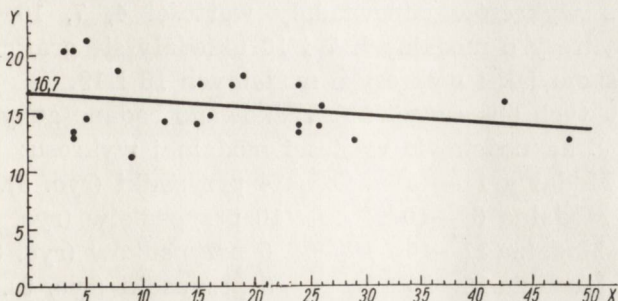
Dzięki przeprowadzeniu tego rodzaju kontroli graficznej zauważono, że zmienność rozrzutu jąder dokładniej charakteryzuje poszczególne przypadki niż średnia ilość jąder w polu widzenia. Postanowiono więc przebadać ponownie związek między rozrzutem jąder w guzach a czasami ich wznowy, zastępując w tabeli korelacyjnej średnie arytmetyczne odpowiadające poszczególnym przypadkom wartościami uwzględniającymi zmienność rozrzutu.

Jako miarę zmienności przyjęto iloraz odchylenia standardowego przez średnią arytmetyczną ważoną $\frac{\delta}{\bar{x}}$ pomnożony przez 100, czyli współczynnik zmienności, wyrażony w procentach $\frac{\delta \cdot 100}{\bar{x}}$

Ułożono nową tablicę korelacyjną, oznaczając tym razem na jej osi pionowej (yy) współczynniki zmienności (ryc. 4). Porównanie uzyskanych wyników z wynikami poprzednimi pozwoliło stwierdzić istnienie większej współzależności między zmiennością rozrzutu jąder a czasami wznowy niż współzależność między tymi czasami a średnim rozrzutem.

Korelacja ta jest również ujemna ($b = -0,066$), ale ścisłość związku nie przekroczyła nadal granic korelacji słabej mimo znacznego wzrostu bezwzględnej wartości współczynnika korelacji ($r = 0,2918$).

Początkowo przypuszczano, że przyczyną dużych odchyień współczynników zmienności od ich wartości teoretycznych, wyznaczonych równa-

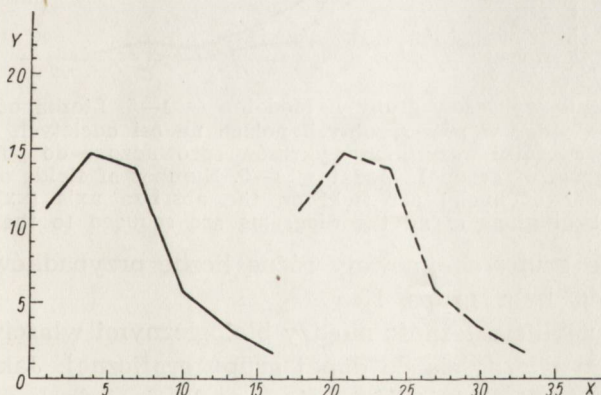


Ryc. 4. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach z czasem recydywy. Na osi rzędnych (yy) współczynniki zmienności, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja ujemna w granicach korelacji słabej.

Fig. 4. Correlation table of the distribution of nuclei in tumors and time of recrudescence. Ordinate axis (yy): coefficients of variation; abscissa axis (xx): time in months. Negative correlation in the limits of slight correlation.

niem regresji, są różnice histopatologiczne. Jednakże grupowanie guzów histologicznie jednakowych nie poprawiło wyników. Wobec tego postanowiono jeszcze raz przeanalizować poszczególne wykresy.

Początki wykresów przesunięto do wspólnego punktu $x = 1$, aby zilustrować wyraźniej różnice w ich asymetrii i rozproszeniu (ryc. 5).



Ryc. 5. Wykres rozrzutu jąder w guzie. Początek wykresu przesunięto do punktu $x = 1$. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Linia przerywaną zaznaczono wykres nieprzesunięty. Przedział klasowy obu wykresów = 3.

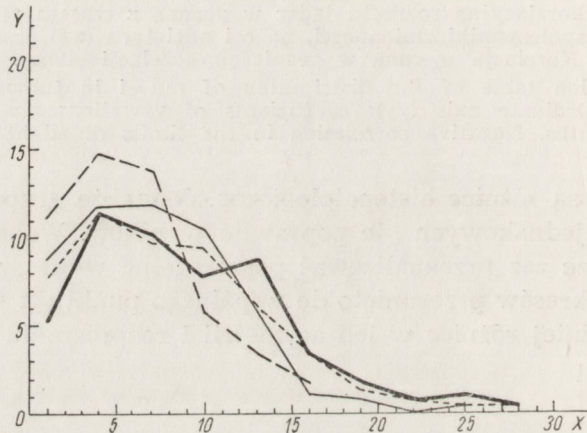
Fig. 5. Diagram of the distribution of nuclei in a tumor. The beginning of the diagram is shifted to the point $x = 1$. Number of fields on the ordinate axis (yy); number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). The interrupted line is the unshifted diagram. Class interval of both diagrams = 3.

Zestawione w ten sposób wykresy podzieliły się samorzutnie i niespodziewanie na kilka grup. Wykresy poszczególnych grup różniły się wyraźnie między sobą, natomiast w zasięgu jednej grupy wykazywały bardzo duże podobieństwo graficzne. Przynależność wykresu do danej grupy wyznaczała wartość jego modalnej.

Modalnym wykresom odpowiadały wartości 4, 7, 10, 13, 16 i 19, jednakże wykresy o modalnych 7 i 10 układały się graficznie w jednej grupie tak samo jak i wykresy o modalnych 16 i 19.

W wyniku tych obserwacji uporządkowano badane guzy dzieląc je na cztery grupy, na podstawie wartości modalnej wykresu:

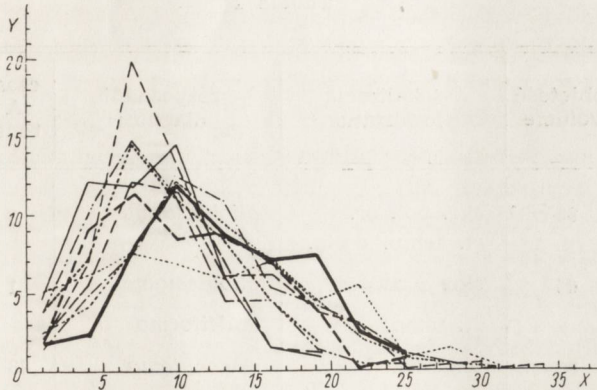
Grupa I. Modalna 1 — 5	4 przypadki (ryc. 6).
Grupa II. Modalna 6 — 10	10 przypadków (ryc. 7).
Grupa III. Modalna 11—15	6 przypadków (ryc. 8).
Grupa IV. Modalna 16—20	3 przypadki (ryc. 9).



Ryc. 6. Zestawienie wykresów grupy I. Modalna = 1—5. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przedział klasowy = 3. Początki wszystkich wykresów sprowadzone do punktu $x = 1$.
 Fig. 6. The diagram of group I. Modal = 1—5. Number of fields on the ordinate axis (yy); number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 3. The beginnings of all the diagrams are reduced to the point $x = 1$.

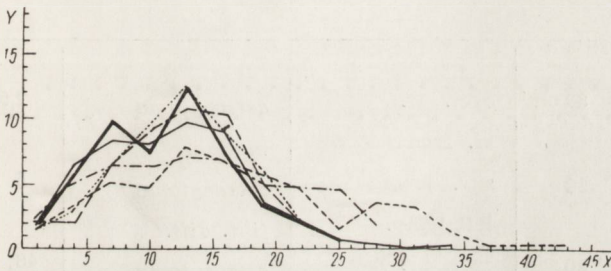
Poszczególne grupy obejmowały różną liczbę przypadków; najliczniej reprezentowana była grupa II.

Próbowano ustalić zależność między biologicznymi właściwościami guzów a ich przynależnością do danej grupy graficznej. Jak ilustruje to załączona tabela, przynależność ta nie wiązała się jednak z żadną znaną cechą biologiczną (tab. 1). Jedna i ta sama grupa obejmowała guzy o różnych rozpoznaniach histopatologicznych, o różnej objętości, różnym czasie recydywy i o różnym czasie trwania objawów przedoperacyjnych. Tak samo różne były, w obrębie jednej grupy, wiek i płeć chorych oraz lokalizacja guzów.



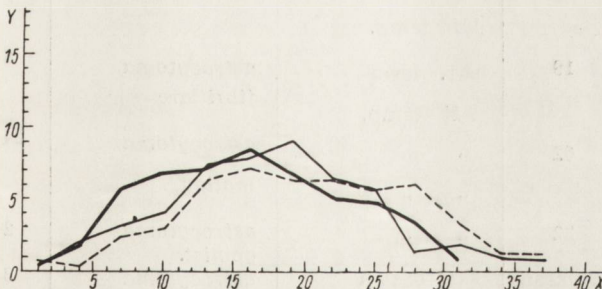
Ryc. 7. Zestawienie wykresów grupy II. Modalna = 6—10. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przebieg klasowy = 3. Początki wszystkich wykresów sprowadzone do punktu $x = 1$.

Fig. 7. The diagrams of group II. Modal = 6—10. Number of fields on the ordinate axis (yy); number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 3. The beginnings of all the diagrams are reduced to the point $x = 1$.



Ryc. 8. Zestawienie wykresów grupy III. Modalna = 11—15. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przebieg klasowy = 3. Początki wszystkich wykresów sprowadzone do punktu $x = 1$.

Fig. 8. The diagrams of group III. Modal = 11—15. Number of fields on the ordinate axis (yy). Number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 3. The beginnings of all the diagrams are reduced to the point $x = 1$.



Ryc. 9. Zestawienie wykresów grupy IV. Modalna = 16—20. Liczba pól na osi rzędnych (yy), liczba jąder w poszczególnych polach na osi odciętych (xx). Przebieg klasowy = 3. Początki wszystkich wykresów sprowadzone do punktu $x = 1$.

Fig. 9. The diagrams of group IV. Modal = 16—20. Number of fields on the ordinate axis (yy). Number of nuclei per field on the abscissa axis (xx). Class interval = 3. The beginnings of all the diagrams are reduced to the point $x = 1$.

Tabela 1

I. płeć sex	wiek age	objętość volume	lokalizacja localization	rozpoznanie diagnosis	czas A time	czas B time	Mo Mo
m m	52 l.	83 cm ³	skr. pot. pr. rt. temp. occip.	<i>glioblastoma</i>	3	4	4
ż f	36	65	skr. prawa rt. temp.	<i>glioblastoma</i> <i>multiforme</i>	1	5	4-7
m m	39	80	pł. czoł. lewy left front lobe	<i>astrocytoma</i> <i>malign.</i>	48	12	4
ż f	30	76	czoł. pr. rt. front.	<i>astrocytoma</i> <i>malign.</i>	24	18	4

II.

m m	33 l.	80 cm ³	czoł. pr. rt. front	<i>astrocytoma</i> <i>malign.</i>	2,5	3	10
ż f	44	20	skr. lewa left temp.	<i>astrocytoma</i> <i>fibr. diff.</i>	5	8	10
m m	36	20	czoł. pr. rt. front.	<i>astrocytoma</i>	48	15	7
m m	23	50	skr. prawa left par. temp.	<i>astrocytoma</i> <i>fibr. p. gem.</i>	15	19	7
m m	50	85	ciem. skr. lewa left temp.	<i>astroblastoma</i>	36	24	7
m m	27	19	skr. lewa left temp.	<i>astrocytoma</i> <i>fibrillare</i>	6	24	7
m m	29	62	„ „	<i>astrocytoma</i> <i>malign.</i>	24	24	10
m m	34	32	„ „	<i>astrocytoma</i> <i>gemist.</i>	2	26	10
m m	34	wyssany	skr. prawa rt. temp.	<i>astrocytoma</i>	8	42	7
ż f	30	87	czoł. lewy left front.	<i>astrocytoma</i> <i>gemist.</i>	60	48	7

Tabela 1 (ciąg dalszy)

I. płeć sex	wiek age	objętość volume	lokalizacja localization	rozpoznanie diagnosis	czas A time	czas B time	Mo Mo
III.							
m m	55 l.	29 cm ³	skr. lewa left temp.	<i>glioblastoma</i>	2,5	5	13
m m	27	19	skroń temporal	<i>glioblastoma</i>	1	15	13
m m	27	17,5	ciem. pot. pr. rt. pariet. occip.	<i>glioblastoma</i>	10	16	13
m m	42	100	skr. prawa rt. temp.	<i>astrocytoma fibril.</i>	6	26	13
m m	50	96	ok. sensomot. pr. rt. sensomotor region	<i>astrocytoma fibril.</i>	36	29	13
m m	45	112	ciem. pot. pr. rt. pariet. occip.	<i>astrocytoma malign.</i>	2	4	13
IV.							
m m	52 l.	40 cm ³	sensomot. pr. rt. sensomotor	<i>astrocytoma malign. (gliobl.)</i>	6	2	16
ż f	37	3,6	sensomot. pr. rt. sensomotor	<i>astrocytoma fibril.</i>	9	4	19
m m	54	43	skr. prawa rt. tempor.	<i>glioblastoma</i>	3	9	16

czas A — czas objawów przedoperacyjnych
time A — duration of preoperative symptoms

czas B — czas recydywy (liczony od zabiegu do zabiegu), oba czasy wyrażone w miesiącach

time B — time of recrudescence (counting from the first to the second operation), both expressed in months

Mo — modalna wykresu sprowadzonego do punktu początkowego $x = 1$

Mo — modal of the diagram reduced to the starting point $x = 1$

Z tego wynika, że podział guzów na wymienione wyżej grupy jest podziałem czysto matematycznym, chyba że charakter rozrzutu jąder komórkowych i wartość modalnej są uwarunkowane jakąś nieznaną i nieuchwytną na razie właściwością biologiczną.

Niemniej jednak, jakkolwiek byłyby przyczyna tego podziału, stwierdzonego zresztą czysto empirycznie i zupełnie przypadkowo, wydaje się, że faktu tego nie można było pominąć przy szukaniu związku między rozrzutem jąder a czasem recydywy.

Dlatego też postanowiono przebadać tę współzależność w poszczególnych grupach. Zestawiono więc dla każdej grupy osobno współczynniki zmienności z czasem recydywy w tabelach korelacyjnych, obliczono współczynniki i linie regresji oraz współczynniki korelacji. Otrzymane wyniki przedstawiały się następująco:

Grupa I. Modalna 1—5	4 przypadki (ryc. 10)
Czas w miesiącach	Współczynnik zmienności (v)
4	13,30
5	14,46
12	14,35
18	17,41

Punkt przecięcia linii regresji z osią $yy = a = 12,6$

współczynnik regresji $b = 0,2389$

współczynnik korelacji $r = 0,6162$

Korelacja jest dodatnia, ponieważ wartość współczynnika regresji jest dodatnia.

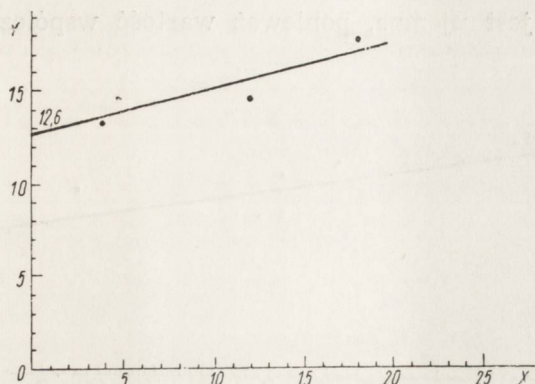
Grupa II. Modalna 6—10	10 przypadków (ryc. 11)
Czas w miesiącach	Współczynnik zmienności (v)
3	20,33
8	18,80
15	17,61
19	18,04
24	17,31
24	13,88
24	13,82
26	13,97
42	15,99
48	12,59

Punkt przecięcia linii regresji z osią $yy = a = 19,6$

współczynnik regresji $b = - 0,1439$,

współczynnik korelacji $r = 0,7623$.

Korelacja jest ujemna, ponieważ wartość współczynnika regresji jest ujemna.



Ryc. 10. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach. Grupa I. Na osi rzędnych (yy) współczynniki zmienności, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja dodatnia w granicach korelacji wysokiej.

Fig. 10. Correlation table of the distribution of the nuclei in the tumors. Group I. On the ordinate axis (yy): coefficients of variation. On the abscissa axis (xx): time in months. Positive correlation in the limits of marked correlation.

Grupa III. Modalna 11—15	6 przypadków (ryc. 12)
Czas w miesiącach	Współczynnik zmienności (v)
4	20,26
5	21,05
15	14,05
16	14,93
25	15,37
29	12,73

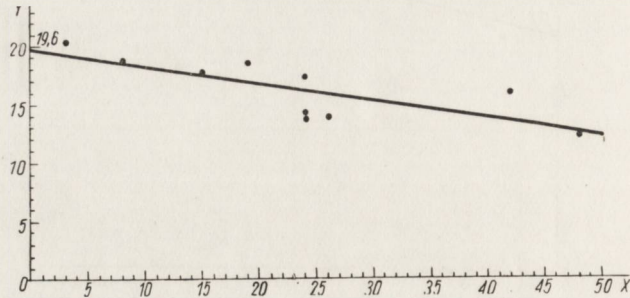
Punkt przecięcia linii regresji z osią $yy = a = 20,9$
 współczynnik regresji $b = -0,2863$;
 współczynnik korelacji $r = 0,7507$.

Korelacja jest ujemna, ponieważ wartość współczynnika regresji jest ujemna.

Grupa IV. Modalna 16—20	3 przypadki (ryc. 13)
Czas w miesiącach	Współczynnik zmienności (v)
2	14,68
4	12,84
9	11,16

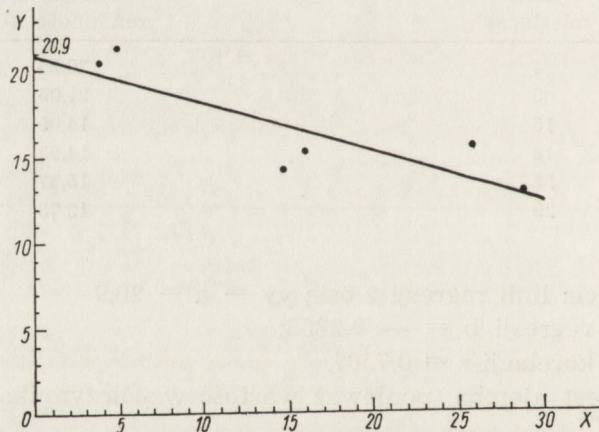
Punkt przecięcia linii regresji z osią $yy = a = 15,3$,
 współczynnik regresji $b = -0,4708$
 współczynnik korelacji $r = 0,6674$.

Korelacja ta jest ujemna, ponieważ wartość współczynnika regresji jest ujemna.



Ryc. 11. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach. Grupa II. Na osi rzędnych (yy) współczynniki zmienności, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja ujemna w granicach korelacji bardzo wysokiej.

Fig. 11. Correlation table of the distribution of the nuclei in the tumors. Group II. On the ordinate axis (yy); coefficients of variation. On the abscissa axis (xx): time in months. Negative correlation in the limits of very marked correlation.



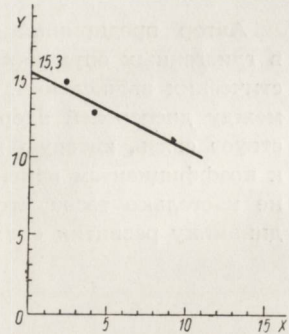
Ryc. 12. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach. Grupa III. Na osi rzędnych (yy) współczynniki zmienności, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja ujemna w granicach korelacji bardzo wysokiej.

Fig. 12. Correlation table of the distribution of the nuclei in on the ordinate axis (yy): coefficients of variation; on the abscissa axis (xx): time in months. Negative correlation in the limits of very marked correlation.

Okazało się, że jeśli rozpatruje się współzależność między rozrzutem jąder a czasem recydywy w poszczególnych grupach, to ścisłość związ-

ku występuje w granicach korelacji wysokiej (grupa I i IV), a nawet bardzo wysokiej (grupa II i III). Korelacja ta jest ujemna w grupach II, III i IV, dodatnia zaś w grupie I. Korzystny wydaje się również fakt, że im więcej przypadków obejmuje grupa, tym wyższy jest współ-

Ryc. 13. Tablica korelacyjna rozrzutu jąder w guzach. Grupa IV. Na osi rzędnych (yy) współczynniki zmienności, na osi odciętych (xx) czas w miesiącach. Korelacja ujemna w granicach korelacji wysokiej.
 Fig. 13. Correlation table of the distribution of the nuclei in tumors. Group IV. On the ordinate axis (yy): coefficients of variation; on the abscissa axis (xx): time in months. Negative correlation in the limits of marked correlation.



czynnik korelacji. Należałoby więc spodziewać się, że zwiększenie liczby przypadków w grupach I i IV podwyższyłoby bezwzględną wartość współczynnika korelacji.

WNIOSKI

1. Między rozrzutem jąder komórkowych w guzach a czasami ich wznowy istnieje współzależność dająca się wyrazić matematycznie.
2. Współzależność między średnią ilością jąder w polu widzenia a czasem wznowy guza jest minimalna, natomiast między czasem recydywy a zmiennością rozrzutu jąder zachodzi wyraźny związek.
3. Na podstawie ilustracji graficznej badane guzy można było podzielić na cztery grupy, przy czym podział ten był czysto matematyczny, nie poparty żadną znaną właściwością biologiczną; przynależność guza do danej grupy wyznaczała wartość modalnej jego wykresu.
4. Ścisłość związku między czasem recydywy a zmiennością rozrzutu jąder, rozpatrywana w ramach jednej grupy, wzrasta do granic korelacji wysokiej lub bardzo wysokiej.
5. Dokonane obliczenia zostały przeprowadzone wyłącznie na guzach gleju podporowego o położeniu nadnamiotowym i nie można na podstawie wykonanych badań wyciągać wniosków w stosunku do guzów innego pochodzenia i o innej lokalizacji.
6. Stwierdzenie związku między czasem recydywy a zmiennością jąder w guzach nie oznacza, że pozwoli nam to ściśle określić szybkość wzrostu nowotworu ani dokładny czas recydywy.

Г. Шидловска

ПОПЫТКА ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ДЛЯ ОЦЕНКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГЛИОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Содержание

Автор предприняла попытку найти зависимость между дисперсией ядер в глиогенных опухолях и их сроком рецидивов, употребляя несложных статистических вычислений. На основании приведенных вычислений оказалось, что между дисперсией ядер в глиогенных опухолях и сроком их рецидива существует связь, которую можно выразить в цифрах. Соотношение это относится к коэффициентам изменчивости дисперсии и сроку рецидива. Однако эта связь не настолько тесна чтобы на этом основании можно было точно предвидеть динамику развития опухоли либо срок ее рецидива.

H. Szydłowska

A TRIAL OF APPLYING STATISTICAL METHODS TO THE EVALUATION
OF MALIGNANCY OF TUMORS OF THE SUPPORTING GLIA

Summary

An attempt was made to establish correlation between the distribution of the nuclei in tumors developing from the supporting glia and the time of their recrudescence on the basis of simple statistical calculations. A quantitative relation was found between the distribution of nuclei in tumors developing from the supporting glia and time of recrudescence. The coefficients of variation of the distribution and time of recrudescence were correlated, although not strictly enough to allow exact prediction of the rate of growth of tumor or of the time of its recrudescence.

PIŚMIENNICTWO

1. Bailey P., Cushing H.: Tumors of the Glioma Group. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1926.
2. Choróbski J.: Guzy śródczaszkowe. PZWL, Warszawa, 1950.
3. Hertwig R.: Biol. Zbl. 1903, 23/49, 108.
4. Heidenhain M.: Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, 1923, 32, 581.
5. Jacobj W., Bender K. W.: Klin. Wschr., 1925, 97, 481.
6. Jacobj W.: Zeit f. mikr. anat. Forsch. 1935, 38, 161.
7. Jacobj W.: Arch. f. Entwicklungsmechanik. 1942, 141, 584.
8. Krupiński J., Gorzelak E.: Statystyka w Służbie Zdrowia, Warszawa, 1957.
9. Rogiński J. J.: Arch. Anat. Gist. Embr., 1959, 83, 361.

Nadesłano: 10.I.1964 r.

Adres autorki: Pracownia Patologii Neurochirurgicznej, Kraków, ul. Botaniczna 3.

HALINA KROH

WPŁYW PODWIĄZANIA TĘTNICY SZYJNEJ WSPÓLNEJ NA WZROST PRZESZCZEPIALNYCH GUZÓW MÓZGU *

Z Kliniki Neurochirurgii Uniwersytetu Saskatchewan, Kanada
Kierownik: prof. dr J. Stratford
Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr E. Osetowska

Badania doświadczalne nad przeszczepianiem tkanek i pojęcia związane z tym zagadnieniem uległy w ostatnim ćwierćwieczu szybkemu rozwojowi. Wykrycie szeregu czynników warunkujących podatność biorcy lub wpływających na zachowanie się wszczepu ukazało nowe możliwości badania praw rządzących przeszczepami tkankowymi.

W celach doświadczalnych stosuje się podstawowo trzy rodzaje przeszczepień tkanki:

- 1 — pomiędzy osobnikami tego samego szczepu, ściśle spokrewnionymi między sobą przez wiele pokoleń (*isotransplantatio*);
- 2 — pomiędzy osobnikami tego samego gatunku (*homotransplantatio*);
- 3 — pomiędzy osobnikami różnych gatunków (*heterotransplantatio*).

Doświadczenie wykazuje, że przeszczepianie tkanek udaje się najłatwiej w grupie pierwszej, natomiast z reguły zawodzi w grupie trzeciej.

Staranny dobór własności wrodzonych i stworzenie specjalnych warunków przysposabiających biorcę celem pokonania bariery immunologicznej pomiędzy nim a obcogatunkową tkanką dawcy pozwala niekiedy z powodzeniem przewyciężyć trudności związane z przeszczepianiem typu heterologicznego.

Do czynników wrodzonych, których dobór ułatwia pokonanie bariery immunologicznej pomiędzy ustrojem biorcy i wszczepem, należą: a) cechy dotyczące biorcy, jak gatunek, szczep, wiek biorcy, miejsce wszczepu, b) warunki dotyczące przeszczepu, a więc zdolność rozplemu przeniesionej tkanki, szybkość przeniesienia tkanki (o ile tkanka nie jest przechowywana w specjalnych warunkach, np. odpowiednio zamrożona).

* Część wyników przedstawiono wycinkowo z J. Stratfordem na II Int. Congress of Neurological Surgery, Washington, October 1961.

Praca finansowana przez The National Cancer Institute of Canada.

Przeszczepianie heterologicznych tkanek nowotworowych do mózgu bez użycia środków przysposabiających. Od roku 1921, kiedy Shirai (cyt. za Lumb, 1954) z powodzeniem, po raz pierwszy, przeszczepił heterogenną tkankę nowotworową do mózgow zwierząt doświadczalnych, wielu badaczy używało tego narządu jako miejsca o ograniczonej reakcji odpornościowej. Należą do nich Murphy (1926), Eichwald, Goodman, Chang (1951), Greene (1951), który uprzednio pasażował przeszczepy przez komorę przednią oka, i Agiejenko (1957).

Inni autorzy przeszczepiali nowotworowe tkanki ludzkie do mózgow lub do komory przedniej oka zwierząt doświadczalnych. Próba Geisslera (1893) przeszczepienia ludzkich tkanek nowotworowych do mózgu królika nie powiodła się. Późniejsi autorzy (Greene i Arnold 1945; Martin 1951; Klisley, Kernohan 1951; Zeman, Nettleship 1954) uzyskiwali wzrost przeszczepionych tkanek ludzkich tylko w komorze przedniej oka; były to bądź przerzuty mózgowe, bądź złośliwe glejaki i tylko w jednym przypadku występował oponiak.

Udane doświadczenia Greene'a (1951) polegały początkowo na przeszczepianiu ludzkich nowotworów mózgu i innych narządów do mózgow zwierząt po kilkakrotnym pasażowaniu ich przez komorę przednią oka, a następnie bez pasażowania (1953). Z pierwotnych nowotworów mózgu udało mu się otrzymać wzrost jedynie trzech glejaków wielopostaciowych. Zdaniem Greene'a, tylko pierwotne nowotwory mózgu oraz guzy posiadające zdolność tworzenia przerzutów dają się przeszczepiać heterologicznie.

Najlepsze wyniki w przeszczepianiach bezpośrednich uzyskał Schlumberger (1956), który przeszczepiał guzy przysadki do mózgow papug, oraz Jabłonowska (1959), przeszczepiająca glejak wielopostaciowy do mózgu świnki morskiej.

Wpływ czynników przysposabiających biorcę na rozwój przeszczepianych tkanek. Rozwój wiedzy o przysposobieniu (conditioning) biorcy do przyjęcia wszczepu tkankowego wniósł znaczne zmiany do używanych metod przeszczepiania i wyraźnie wpłynął na polepszenie wyników doświadczalnych. Przysposobienie ma na celu zmniejszenie reakcji odpornościowej biorcy.

Stosowano więc metody immunologiczne polegające bądź na podawaniu antyserum, bądź czynnym wywoływaniu tolerancji przez podawanie nowo narodzonym zwierzętom komórek limfatycznych, bądź też na wywołaniu odczynu anergicznego przez sztuczną blokadę układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Jedną z głównych, najczęściej stosowanych metod przysposabiających

jest naświetlanie zwierząt promieniami X, rozpowszechnione przez Toolan (1958), która uważa, że promienie X uszkadzając układ siateczkowo-śródbłonkowy, głównie limfocyty, hamują odczyny odpornościowe ustroju.

Murphy (1926) uważał, że czynność limfocytów odgrywa największą rolę w niszczeniu przeszczepów przez ustrój biorcy. W swoich doświadczeniach autor wszczepiał tkanki do mózgu, ponieważ tam właśnie naczynia limfatyczne są nieobecne.

Badania Murphy'ego (1926), Dougherty'ego, White'a (1946), Lumba (1954) wykazały, że naświetlanie całego ciała zwierzęcia dużymi (200—500 r) dawkami powoduje znaczny spadek liczby krążących leuko- i limfocytów w 24—60 godz. po naświetlaniu. Ten niski poziom utrzymywał się przez około 7—10 dni. Wrażliwość na promienie jest zresztą zależna od wieku, gatunku i szczepu zwierzęcia. Ten rodzaj przysposobienia stosowano dotąd przy przeszczepach ludzkiej tkanki nowotworowej do tkanki podskórnej. Toolan (1953) wyraża zdanie, że napromienienie starszych zwierząt umożliwia rozwój wszczepu, natomiast u zwierząt młodych przedłuża okres wzrostu przeszczepu.

Sommers, Chute, Warren (1952) popierają ten pogląd, natomiast Handler, Sommers (1956) nie obserwowali korzystnego wpływu naświetlań Rtg na wyniki przeszczepiań. Różne wyniki są spowodowane głównie odmiennymi warunkami doświadczenia.

Drugą równie szeroko stosowaną metodą przysposabiającą jest stosowanie kortyzonu przed lub po wykonaniu przeszczepu. Zdania na temat przysposabiającego wpływu kortyzonu są podzielone. Działanie kortyzonu podanego pozajelitowo lub miejscowo ma polegać na zmniejszeniu poszczepiennego odczynu zapalnego (Towbin 1951), wzmożeniu rozwoju przeszczepu (Howes 1951, Green, Whitley 1952, Patterson, Chute, Sommers 1954; Chesterman 1955; Kremenz, Kokame 1956, Patterson, Patterson, Chute 1957; Toolan 1957; Skiff i wsp. 1958) lub pobudzenie do wytwarzania przerzutów (Agosin i wsp. 1952, Goldie i wsp. 1955).

Inni autorzy nie stwierdzali żadnego wpływu kortyzonu na zachowanie się przeszczepu lub powodowanie rozległych martwic i krwotoków w tkance nowotworowej i zmian zapalnych w narządach mięsistych (Martinez i wsp. 1952), lub też opóźnienie wzrostu guzów (Hoch-Ligeti, Hsü 1953).

Badany był również wpływ kortyzonu na rozwój nowotworów wzbudzanych przez związki chemiczne. Boutwell i Rusch (1953) nie zauważyli pobudzającego wpływu kortyzonu na rozwój guzów po podskórnym wszczepieniu benzopyrenu. Sulzberger i wsp. (1953) oraz Spain i wsp. (1956) wstrzykiwali kortyzon myszom pędzlowanym roztworem metyl-

cholantrenu i obserwowali znaczne wzmożenie występowania nowotworów.

Synergiczne działanie promieni X i kortyzonu. Pierwsze obserwacje Dougherty'ego i White'a (1946) wskazywały na podobieństwo zmian histologicznych w tkance limfatycznej po naświetlaniu promieniami X i po podaniu adrenotropowego hormonu przysadki lub hormonu kory nadnerczy. Autorzy wnioskuje, że promienie X wywierają bezpośredni i pośredni wpływ na limfocyty; tkanka limfatyczna wystawiona bezpośrednio na działanie promieni X ulega zanikowi, natomiast działanie pośrednie polega na wzmożeniu działalności układu przysadkowo-nadnerczowego pod wpływem naświetlania i powoduje wzmożoną produkcję kortyzonu.

Według Toolan (1958) kortyzon działa synergicznie z promieniami X przedłużając ich akcję i z tego powodu powinien być stosowany wyłącznie po naświetlaniu promieniami X. Zdaniem autorki różne rodzaje zwierząt mają odmienne reakcje na kombinowane przysposobienie i dobór warunków musi być staranny.

Metodę kombinowanego przysposobienia pomyślnie stosowali: Toolan (1953), Herbut i Kraemer (1956), Zaleski (1957), Miyawaki i Ishii (1960), Scotti i wsp. (1960).

Nowy czynnik w dziedzinie przysposobienia biorcy został zastosowany przez Davidoffa (1959), który podwiązywał jednoimienną tętnicę szyjną wspólną jednocześnie ze wszczepieniem kryształu metylcholantrenu do półkuli mózgowej. Stosując tę metodę autor próbował sprawdzić doświadczalnie wpływ częściowego niedokrwienia na rozwój guzów mózgu wzbudzonych metodą chemiczną.

U stu myszy użytych do doświadczenia rozwinęło się osiem guzów jako odczyn na metylcholantren. Sześć z nich było gąbczakami wielopostaciowymi, a z dwóch guzów, które rozwinęły się w przeciwnej półkuli, jeden był glejakiem wielopostaciowym, a drugi gwiaźdzakiem. Obydwa rozwinęły się znacznie później niż pozostałe (doniesienie osobiste).

Podwiązanie tętnicy szyjnej wspólnej zostało wprowadzone do omawianej pracy obok konwencjonalnych metod wymienionych wyżej jako dodatkowy czynnik przysposabiający.

Celem pracy jest udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy istnieje wpływ podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej jednoimiennej, a więc wpływ przejściowego, częściowego niedokrwienia tkanki mózgowej na przyjęcie i rozwój przeszczepów różnogatunkowej tkanki nowotworowej. Dalszym zagadnieniem jest ewentualny związek pomiędzy podwiązaniem tętnicy szyjnej wspólnej a pozostałymi czynnikami przysposabiającymi.

MATERIAŁ I METODA

Do doświadczenia użyto świnek morskich obu płci, o wadze od 85 do 600 g. Starano się głównie używać osobników młodych. Większość zwierząt była płci męskiej.

Zwierzęta trzymane były w osobnych klatkach zależnie od płci, karmione suchym pokarmem roślinnym, jarzynami i wodą ad libitum. Obserwowano je codziennie, ważono co 7 dzień.

Tkankę wszczepianą były ludzkie guzy mózgu pierwotne lub przerzutowe, pochodzące od pacjentów Kliniki Neurochirurgii Uniwersytetu Saskatchewan, Saskatoon, Kanada.

Przerwa pomiędzy usunięciem guza podczas kraniotomii i wszczępieniem wahała się od 1 do 95 godzin.

W tym czasie tkankę nowotworową przechowywano w lodówce w roztworze soli fizjologicznej w temperaturze $+3^{\circ}\text{C}$ w jałowych warunkach.

Tkankę guzową pobraną od pacjenta wszczepiano świnkom morskim w grupach zbiorczych po 32—41 osobników.

Połowa zwierząt w każdej grupie była naświetlana promieniami X na 6—24 godz. przed operacją. Stosowano pojedynczą dawkę 40—120 r, naświetlając całe ciało zwierzęcia. Zwierzęta były umieszczone w klatce z plexiglasu, bokiem do lampy, jedno nad drugim w odległości 1 m od lampy Rtg. Używano aparat „Picker” pracujący pod napięciem 200 kV, natężenie prądu wynosiło 15 mA. Stosowano filtr Sn o grubości 0,2 mm. Szybkość dawkowania wynosiła 7,2 r/min. Zwierzęta były odwracane wraz z klatką w połowie okresu naświetlania celem równomiernego naświetlenia obu powierzchni bocznych ciała.

Wszystkie zabiegi chirurgiczne na zwierzętach wykonywano w znieczuleniu ogólnym, dootrzewnowym. Używano „Nembutal” w ilości 2,5 mg/100 g wagi ciała.

Po ogoleniu sierści na czaszce i obmyciu alkoholem nacinano skórę zwierzęcia w linii środkowej. Po ręcznym nawierceniu otworu w czaszce w prawej okolicy czółowo-ciemieniowej i przebicciu opony twardej za pomocą kaniuli nr 15 wprowadzano do półkuli mózgowej cząstkę tkanki nowotworowej o średnicy 1—2 mm. Tkanka była wypychana z igły do mózgu za pomocą sztyletu.

Starano się umieścić wszczep w tkance mózgowej pomiędzy korą a sklepieniem komory bocznej.

W ciągu tygodnia po wszczępieniu tkanki zwierzętom wstrzyknięto trzykrotnie, w odstępach dwudniowych, domięśniowo octan kortyzonu („Cortone”, Merck, Sharp, Dohme) w dawce 2,5 mg/100 g wagi ciała. Pierwsza dawka była podana bezpośrednio po przeszczepie.

Siódmego dnia po przeszczepie podwiązywano jednoimienną tętnicę szyjną wspólną z cięcią środkowego, ostrożnie separując tętnicę od nerwu błędnego i żyły szyjnej wewnętrznej. Tętnicę podwiązywano połowie zwierząt nie naświetlonych i połowie zwierząt naświetlonych promieniami X.

Po każdym zabiegu chirurgicznym podawano jednorazowo zapobiegawczo zastrzyk antybiotyków („Strepdiscristicin” Squibb).

Stosując powyższą metodę zaszczepiono 14 grup zwierząt 14 guzami mózgu. Były to: dwa przerzutowe czerniaki, 2 przerzutowe raki, 8 gwiaździaków, 2 oponiaki.

Omawiane będą jedynie zwierzęta, które przeżyły ponad dwa tygodnie po przeszczepie. Śmiertelność wśród zwierząt w tym okresie czasu była bardzo wysoka. W każdej grupie umierało około 3—4 zwierząt w następstwie zabiegów chi-

rurgicznych (krwawienie) i około 10 zwierząt w okresie podawania kortyzonu. Najczęściej stwierdzano znaczną utratę wagi (do 50 g) i sekcyjnie obrzęk i nacieczenie tkanki płucnej.

Czas obserwacji zwierząt po zaszczepieniu nowotworu do chwili śmierci naturalnej lub zabicia zwierzęcia wahał się od 71 do 299 dni.

Zwierzęta skrwawiano, mózgi usuwano i po przeprowadzeniu ogólnego badania pośmiertnego mózgi i skrawki narządów utrwalano w 10% formalinie.

Skrawki histologiczne mózgu wykonywano w płaszczyźnie czołowej i barwiono następnie hematoksyliną i eozyną.

Omówienie grup doświadczalnych

Wyraźny rozwój wszczepionych cząstek nowotworów zaobserwowano w 5 grupach zwierząt, którym zaszczepiono tkankę pochodzącą z 2 czerniaków (grupa A, grupa B), 1 gruczolakoraka (grupa C), 1 oponiaka (grupa D), 1 gwiaździaka (grupa E).

Tabela 1 przedstawia szczegółowe dane dotyczące wszystkich zwierząt, u których przeszczepy rozwinęły się w guzy mózgu.

Omówienie grupy A

Przerzutowy czerniak został usunięty z mózgu 41-letniego mężczyzny, który miał przed 2 laty usunięty pierwotny czerniak skrawka ucha. Chory zmarł po operacji i badanie pośmiertne wykazało rozsiane przerzuty w mózgu i innych narządach.

Guzy mózgu były bogatokomórkowy i obficie unaczyniony. Komórki guza miały dobrze ograniczone, ciemno zabarwione jądra i umiarkowaną ilość wybitnie kwasochłonnej lub jasno zabarwionej cytoplazmy. W wielu miejscach guza jądra komórkowe były jednakowej wielkości, figury podziału zdarzały się rzadko. W innych miejscach komórki guza były bardziej różnorodne, wiele z nich zawierało olbrzymie zrazikowate jądra, a figury podziału spostrzegano często. W wielu miejscach guza rozrzucone były komórki obładowane brązowym barwikiem. Zrąb nowotworu stanowiły wyłącznie naczynia krwionośne. Rozpoznanie: Czerniak (ryc. 1).

Część zwierząt należących do tej grupy doświadczalnej otrzymała dawkę 40 r.

Zwłoka pomiędzy usunięciem guza a zaszczepieniem ostatniego zwierzęcia wynosiła 76 godzin.

17 zwierząt, które przeżyły ponad 2 tygodnie, zabito pomiędzy 139—172 dniem po zaszczepieniu. Guzy rozwinęły się u 2 zwierząt (ryc. 2).

Tabela 1. Wyniki przeszczepów
Table 1. Experiment results

Nowotwór macierzysty Primary tumor	Nr zwierzęcia No of animal	Płeć Sex	Zwłoka w przeszczepie (godz.) Delay in transplanta- tion (hours)	Całkowita ilość korty- zoru (mg) Cortisone total (mg)	Dawka pro- mieni X (r) X rays	Podwiązanie tętnicy szyj- nej wspólnej Carotid artery liga- tion	Czas śmierci (dni) Time of death (days)	Objawy choroby Clinical symptoms	Wielkość guza (cm) Size of tumor (cm)
Grupa A czerniak Group A melanoma	4004	M M	75	20.0	40	+	139	Utrata wagi Weight loss	1.3 × 1.5 × 3.0
	4027	M M	72	16.0	—	+	164	—	Dwa czarne punkty Two black points 0.1 × 0.1
Grupa B czerniak Group B melanoma	4268	Z F	45	22.5	60	+	132	—	Mikroskopowa Microscopic
	4261	M M	45	21.0	60	+	133	—	„
Grupa C gruczolak- korak Group C Adenocar- cinoma	4123	M M	45	29.5	60	—	106	Chorobl. wygląd Sikly looking	0.6 × 0.6 × 0.5
	4281	M M	46	16.0	60	—	93	Utrata wagi Weight loss	1.0 × 1.0 × 1.2
	4121	M M	45	33.0	60	+	105	„	1.0 × 1.2 × 1.5
	4294	M M	45	32.5	60	+	106	„	0.6 × 0.8 × 0.8
	4296	M M	20	33.0	—	+	71	Utrata wagi Weight loss l. niedowład Left sided hemiparesis	1.0 × 1.2 × 1.8
	4298	M M	22	31.5	—	+	121	—	0.5 × 0.5 × 0.5
	4304	Z F	20	16.5	—	+	72	Utrata wagi Weight loss	1.0 × 1.0 × 1.5
	4401	M M	27	22.5	120	+	174	—	Mikroskopowa Microscopic
Grupa D oponiak Group D meningioma	4405	M M	27	15.5	120	—	182	Utrata wagi Weight loss	„
Grupa E Group E	4516	M M	26	40.5	—	+	153	„	„

Obraz histologiczny przeszczepionego guza odpowiadał całkowicie obrazowi macierzystego guza (ryc. 3).

Nowotwory rozwinęły się tylko u zwierząt, które dodatkowo do innych czynników przysposabiających miały podwiązaną jednoimienną tętnicę szyjną wspólną.

Tabela 2

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
4	+			0
5	+	+		0
5	+		+	1
3	+	+	+	1
Razem 17 Total				2

Tabela 2 wykazuje zależność występowania guzów w tej grupie zwierząt od czynników przysposabiających.

Omówienie grupy B

Przerzutowy czerniak o nieznanym ognisku pierwotnym został usunięty z mózgu 33-letniej kobiety. Pacjentka zmarła w 6 miesiącu po usunięciu guza.

M i k r o s k o p o w o: guz składał się z gęsto zbitej masy komórek nowotworowych i był ostro odgraniczony od otoczenia. W niektórych miejscach guza komórki układały się dokoła naczyń krwionośnych, w innych zaznaczała się wybitna wielopostaciowość komórek. Przeważały komórki zawierające duże jądro z obfitą, lekko kwasochłonną cytoplazmą oraz duże dwujądrowe komórki o ogromnych jądrach. Niektóre jądra zawierały kwasochłonne wtręty. Figury podziału były bardzo częste. Środkowa część guza zawierała komórki obładowane ciemnobrazowym barwikiem. W utkaniu mózgu otaczającym guz zaznaczał się odczyn okołonaczyniowy w postaci nagromadzenia limfocytów i rozrostu komórek gleju.

R o z p o z n a n i e: czerniak (ryc. 4).

Część zwierząt w tej grupie otrzymała dawkę promieni 60 r.

Pomiędzy usunięciem guza i zaszczepieniem fragmentów tkanki upłynęło 20—46 godzin.

Pomiędzy 132—227 dniem od chwili wykonania przeszczepu uśmiercono 23 zwierzęta.

M i k r o s k o p o w o: stwierdzono rozrost komórek czerniaka w mózgach 2 zwierząt.

Komórki nowotworowe zawierające barwnik leżały tu w małych skupieniach, a w otoczeniu ich widniały bezpostaciowe masy powstałe wskutek martwicy części wszczepu (ryc. 5).

Guzy stwierdzono u zwierząt 132 i 133 dnia po zaszczepieniu.

Obydwie świnki należały do grupy zwierząt z podwiązaną jednoimienią tętnicą szyjną wspólną.

Przedstawiona tabela 3 wykazuje zależność występowania guzów w tej grupie zwierząt od czynników przysposabiających.

Tabela 3

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
6	+			0
4	+	+		0
7	+		+	0
6	+	+	+	2
Razem 23 Total				2

Omówienie grupy C

Przerzutowy rak o nieustalonym ognisku pierwotnym został usunięty z mózgu 54-letniego mężczyzny. Pacjent zmarł po 8 tygodniach po opuszczeniu szpitala i badanie pośmiertne nie zostało wykonane.

Badanie histologiczne ujawniło: skupienia komórek nowotworowych rozrzucone wśród istoty białej mózgu. Komórki te ostro odcinały się od utkania mózgu. Tkanka guza była bogatokomórkowa. Jądra miały kształt owalny lub okrągły i przeważnie zawierały wyraźne jąderko. Cytoplazma była kwasochłonna i w wielu miejscach wyraźnie zaznaczona, figury zaś podziału bardzo liczne. W przylegającym do guza utkaniu mózgu widoczne były zmiany odczynowe w postaci rozrostu gleju. Rozpoznanie: przerzutowy gruczolako-rak (ryc. 6).

Część zwierząt została naświetlona promieniami X, dawką 60 r.

Zwierzęta były zaszczepione w 20—46 godzin po usunięciu nowotworu.

Spośród 22 zwierząt 4 zmarły z powodu rozwiniętych guzów mózgu.

Ogółem znaleziono 7 guzów, najmniejszy (nr 4298) miał rozmiary 0.5 x 0.5 x 0.5 cm, największy (nr 4296) — 1.0 x 1.2 x 1.8 cm, guz ten spowodował śmierć zwierzęcia w 71 dniu doświadczenia.

Przeszczepione guzy rosły rozprężająco, uciskając tkankę nerwową (ryc. 7), a histologicznie były podobne do guza macierzystego. Liczba figur podziału w przeszczepionym guzie odpowiadała podobnej liczbie w utkaniu macierzystego guza (ryc. 8).

Spośród 7 udanych przeszczepów 5 rośło w mózgach zwierząt z podwiązaną jednoimienną tętnicą szyjną wspólną.

Tabela 4 obrazuje zależność występowania guzów od zastosowanych czynników przysposabiających.

Tabela 4

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
6	+			0
5	+	+		2
5	+		+	3
6	+	+	+	2
Razem 22 Total				7

Omówienie grupy D

Oponiak wielkości jabłka, wychodzący z opony twardej, został usunięty z półkuli mózgowej 47-letniej kobiety. W sześć miesięcy po operacji pacjentka czuła się dobrze.

B a d a n i e h i s t o l o g i c z n e: na obwodzie guz składał się ze zbitych skupisk komórkowych poprzedzielanych nieregularnymi pasmami kwasochłonnej tkanki łącznej. Jądra komórek nowotworowych były owalne lub wydłużone i zawierały rozproszoną chromatynę i niewyraźnie odcinające się jąderka. Nie stwierdzano figur podziału. Kwasochłonna cytoplazma skupiała się wzdłuż obu biegunów jądra, a granice komórek były niewyraźne. Często występowały układy wirowe i ciała piaszcza-

kowe. Środkowe części guza uległy zmianom zwyrodnieniowym. Rozpoznanie: oponiak (ryc. 9).

Część zwierząt została naświetlona promieniami X w dawce 120 r.

Zwierzęta zaszczepiono w okresie od 3 do 27 godzin po usunięciu guza macierzystego.

Dwanaście zwierząt zostało zabitych pomiędzy 169—195 dniem po rozpoczęciu doświadczenia.

Rosnące przeszczepy oponiaka znaleziono w mózgach dwu zwierząt. Oba guzy były mikroskopowej wielkości.

Utkanie mikroskopowe obydwu guzów odpowiadało budowie nowotworu macierzystego. Nie występowały jedynie ciała piaszczakowate i inne zmiany zwyrodnieniowe (ryc. 10).

Spośród dwóch udanych przeszczepów jeden rozwinął się u świnki morskiej z podwiązaną jednoimienną tętnicą szyjną wspólną.

Tabela 5 przedstawia wyniki przyjęcia się przeszczepów w zależności od zastosowanych czynników przysposabiających.

Tabela 5

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
3	+			0
4	+	+		1
2	+		+	0
3	+	+	+	1
Razem 12 Total				2

Badania nad przeszczepianiem gwiazdziaków, przeprowadzono na 8 grupach zwierząt, którym wszczepiono tkanki o różnym stopniu złośliwości. Ogółem zaszczepiono 320 zwierząt. Tylko u jednego z nich wszczep się przyjął.

Omówienie grupy E

Pierwotny guz był gwiazdziakiem usuniętym z mózgu 72-letniego pacjenta. Pacjent ten zmarł w 6 miesięcy po operacji.

H i s t o l o g i c z n i e: guz miał utkanie bogatokomórkowe, silnie unaczynione, z licznymi polami martwicy. Jądra komórkowe owalne, wydłużone lub wielokształtne były rozrzucone nieregularnie. Gdziegdzie pojawiały się figury podziału, a w wielu miejscach dokoła jąder zaznaczała się jasna kwasochłonna cytoplazma.

W obrębie guza naczynia krwionośne miały grube ściany, niektóre z martwiczo zmienioną błoną wewnętrzną i zakrzepami w świetle naczynia. W kilku wycinkach widoczne było naciekanie opon przez tkankę nowotworową. Włókna glejowe były widoczne tylko w paru miejscach.

R o z p o z n a n i e: gwiazdziak III stopnia (ryc. 11).

Otrzymany przeszczep był wielkości mikroskopowej i rósł blisko komory bocznej. Stwierdzono go u zwierzęcia zabitego 153 dnia po wszczepieniu.

Histologicznie ten guz wydawał się mniej złośliwy niż guz macierzysty, zagęszczenie komórek było mniejsze i figur podziału nie spostrzegano. Gdzieniedzie zaznaczało się rzekomo palisadowe ułożenie jąder (ryc. 12).

Wszczepiony nowotwór rozwinął się u świnki morskiej, której podwiązano jednoimienną tętnicę szyjną wspólną.

Tabela 6 przedstawia zależność pomiędzy wzrostem nowotworu a sposobem przysposobienia zwierząt w grupie E.

Tabela 6

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
4	+			0
4	+	+		0
6	+		+	1
3	+	+	+	0
Razem 17 Total				1

Należy podkreślić, że zwierzęta wszystkich grup badano szczegółowo po zabiciu, a wszelkie zmiany tkankowe nasuwające wątpliwości sprawdzano mikroskopowo.

W żadnym przypadku nie udało się stwierdzić obecności przerzutów nowotworowych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Tabela 7 ma za zadanie przedstawić w sposób zbiorczy wyniki uzyskane we wszystkich grupach zwierzęcych, jakkolwiek nie należy zapominać, że podane liczby dotyczą nowotworów o całkowicie różnym pochodzeniu, budowie histologicznej i zdolności do rozrostu.

Liczba zwierząt przysposabianych różnymi kombinacjami metod okazała się porównywalna, chociaż nie jest wystarczająca do wyciągnięcia wniosków statystycznych.

Tabela 7

Liczba zwierząt Number of animals	Kortyzon Cortisone	Promienie X X rays	Podwiązanie tętnicy szyjnej Carotid artery ligation	Liczba guzów Number of tumors
23	+			0
22	+	+		3
25	+		+	5
21	+	+	+	6
Razem 91 Total				14

Wśród 23 zwierząt przysposobionych tylko za pomocą kortyzonu nie stwierdzono przetrwania przeszczepu ani rozrostu nowotworu w żadnym przypadku.

Spośród 22 zwierząt przygotowanych kortyzonem i napromienionych stwierdzono występowanie guzów w 3 przypadkach.

Spośród 25 zwierząt przysposobionych kortyzonem i podwiązaniem tętnicy szyjnej wspólnej u 5 znaleziono guzy mózgu. Jest to wyraźny wzrost w porównaniu z grupą zwierząt przygotowanych tylko kortyzonem, co można by wyrazić stosunkiem 5:0.

Pomiędzy 21 zwierzętami przygotowanymi kortyzonem, promieniami X i podwiązaniem tętnicy szyjnej wspólnej u 6 stwierdzono guzy mózgu. Jeśli porównamy tę grupę z 22 zwierzętami, które otrzymały kortyzon i naświetlanie promieniami X, to wpływ podwiązania dałby się wyrazić stosunkiem ok. 6:3.

Powyższe zestawienie wydaje się dość przekonujące w sensie przyznania podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej dodatniego wpływu na rozwój przeszczepionych, różnogatunkowych tkanek nowotworowych w mózgach świń morskich.

Jak wykazują badania Szapiro i Świetliczko (1960) nad zależnością spadku ciśnienia krwi w tętnicy środkowej siatkówki od podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej u chorych z zaburzeniami rozwojowymi naczyń mózgu, ciśnienie opadało po podwiązaniu do 50% poziomu wyjściowego.

Zmiany ciśnienia w dalszym przebiegu zachowują się według jednego z trzech schematów:

- 1) ciśnienie w tętnicy środkowej siatkówki bądź powraca do normy po około 3 dniach po zabiegu.
- 2) bądź powrót ciśnienia krwi do normy rozpoczyna się dopiero w 3 tygodniu po podwiązaniu,
- 3) bądź to obniżenie ciśnienia krwi utrzymuje się przez wiele miesięcy.

W świetle tych badań wydaje się prawdopodobne, że jednostronne podwiązanie tętnicy szyjnej wspólnej może spowodować zaburzenia w krążeniu mózgowym świnki morskiej, niewyrównane w pełni przez krążenie oboczne.

Zwierzęta nie wykazywały niedowładów po nałożeniu podwiązki na tętnicę, a w każdym przypadku stwierdzano obecność tej podwiązki i niedrożność naczynia w badaniu sekcyjnym.

Podwiązanie tętnicy szyjnej wspólnej jednoimiennej 7 dnia po wykonaniu przeszczepu, kiedy zwierzęta znajdowały się u szczytu leuko- i limfopenii spowodowanej działaniem kortyzonu, a część ich pod synergiistycznym wpływem promieni X, być może, przedłuża ten efekt przez ograniczenie dopływu krwi w jednostce czasu do miejsca wszczepu.

Pomiary zawartości tlenu we krwi nie były wykonywane, wpływ więc niedotlenienia na tkankę nosiciela pozostaje sprawą otwartą.

Jedyne dotychczasowe podobne doświadczenia przeprowadzone przez Davidoffa (1959) dotyczyły wszczepiania substancji chemicznych, a więc podwiązanie nie miało bezpośredniego wpływu na zdolność rozplemu wszczepu ani na odczyn białkowy nosiciela. Efekt doświadczeń Davidoffa polega na łatwiejszym wzbudzeniu czynności nowotworowej w tkance zdrowej, natomiast w przedstawionej pracy efekt ten przesuwają się w kierunku ułatwienia startu przeszczepionej tkance.

Innym spostrzeżeniem wynikającym z tabeli 1 jest fakt, że zwłoka pomiędzy usunięciem nowotworu mózgu a przeszczepieniem wynosząca od 20 do 75 godzin przy zachowaniu warunku jałowości i temperatury $+3^{\circ}\text{C}$ nie spowodowała całkowitej utraty zdolności wzrostowych tkanki.

Na szczególne podkreślenie zasługuje wyhodowanie oponiaka w mózгах dwóch zwierząt. Dane piśmiennictwa nie wspominają o udanym bezpośrednim heterologicznym przeszczepie oponiaka do mózgu, aczkolwiek istnieje jedyny przypadek (Greene i Arnold 1945) rozrostu oponiaka śródbłonkowego w komorze przedniej oka świnki morskiej, i to bez użycia czynników przysposabiających.

WNIOSKI

Badania własne zmierzające do ustalenia roli podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej jako jednego z czynników wpływających na wzrost heterologicznych nowotworów w mózгах świnek morskich upoważniają do wyciągnięcia następujących tymczasowych wniosków:

1. Porównawcza ocena występowania poszczepiennych nowotworów w mózгах zwierząt przysposobionych kortyzonem, a następnie dodatkowo bądź promieniami X, bądź podwiązaniem tętnicy szyjnej wspólnej, wskazuje na przewagę wyników dodatnich w grupie zwierząt z podwiązaną tętnicą szyjną jednoimienną.

2. Ocena występowania poszczepiennych nowotworów w mózгах zwierząt przysposobionych kortyzonem i promieniami X lub też dodatkowym podwiązaniem tętnicy szyjnej wspólnej wskazuje na częstsze występowanie guzów w grupie z podwiązaną tętnicą szyjną wspólną jednoimienną.

3. Zaobserwowany wpływ podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej w warunkach przedstawionego doświadczenia nasuwa przypuszczenie synergistycznego działania tego zabiegu z działaniem kortyzonu i promieni X na drodze względnego przejściowego lub trwałego niedokrwienia.

Г. Крох

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВЯЗКИ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ДИНАМИКУ ТРАНСПЛАНТИРУЮЩИХСЯ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

Содержание

Авторы пытаются установить каково влияние временной частичной ишемии мозговой ткани, вызванной перевязкой одноименной общей сонной артерии на прививку и рост в мозгу разновидной неоплазматической ткани.

Следующим предметом исследований является определение соотношения между перевязкой общей сонной артерии и другими способствующими факторами.

Для опытов употребляли морских свинок, а имплантируемой тканью являлись первичные либо метастатические мозговые опухоли человека. Половину животных каждой группы приспособляли путем рентгенооблучения до операции. Фрагменты неоплазматической ткани помещали в мозг животного между корой и сводом латерального желудочка. Затем всем животным впрыскивали через день трехкратно ацетат кортизона. Через неделю после пересадки перевязывали одноименную общую сонную артерию у половины облученных и другой половины необлученных животных.

По этому методу имплантировали 14 групп животных четырнадцатью опухолями мозга: 2 меланомы, 2 рака, 8 астроцитом, 2 менингиобластомы. Срок наблюдения животных колебался от 71 до 299 дней. Заметное развитие опухолей наблюдалось в пяти группах животных, которым имплантировали ткань происходящую от двух меланом (гр. А, В), одной аденокарциномы (гр. С), одной менингиобластомы (гр. Д), одной астроцитомы (гр. Е).

В группе А и В опухоли развивались только у животных с перевязанной общей сонной артерией. В группе С среди 7 животных с удачными имплантациями 5 развивалось у животных с перевязанной общей сонной артерией. В группе Д среди 2 удачных имплантаций одна развивалась у свинки с перевязанной сонной артерией.

У животных всех групп у которых развились опухоли были обнаружены следующие результаты:

Среди 23 животных, приспособленных одним только кортизоном ни в одном случае не было обнаружено развитие опухоли.

Среди 22 животных приспособленных только кортизоном и рентгеновскими лучами опухоли были обнаружены только в 3-х случаях.

Среди 25 животных приспособленных кортизоном и перевязкой общей сонной артерии опухоли наблюдались в 5 случаях.

Среди 21 животных, приспособленных кортизоном, рентгеновскими лучами и перевязкой сонной артерии у 6 были обнаружены опухоли.

Сравнительная оценка полученных результатов у животных приспособленных кортизоном, а затем дополнительно либо рентгеновскими лучами, либо перевязкой общей сонной артерии указывает на преобладание положительных результатов в группе животных с перевязанной сонной артерией.

Оценка развития имплантированных опухолей в мозге животных приспособленных кортизоном и рентгеновскими лучами либо дополнительной перевязкой общей сонной артерии в условиях представленного эксперимента дает основание думать о синергетическом влиянии этого мероприятия с влиянием кортизона и рентгеновских лучей посредством относительной, временной, либо постоянной ишемии.

H. Kroh

THE EFFECT OF LIGATION OF THE COMMON CAROTID ARTERY ON THE GROWTH OF TRANSPLANTABLE TUMORS IN THE BRAIN

Summary

An attempt was made to ascertain whether temporary partial hypoxia of the cerebral tissue caused by ligation of the homolateral common carotid artery influences the acceptance and growth of transplanted heterologous tumor tissue in the brain.

A second problem was concerned with the relations between ligation of the common carotid artery and other predisposing factors.

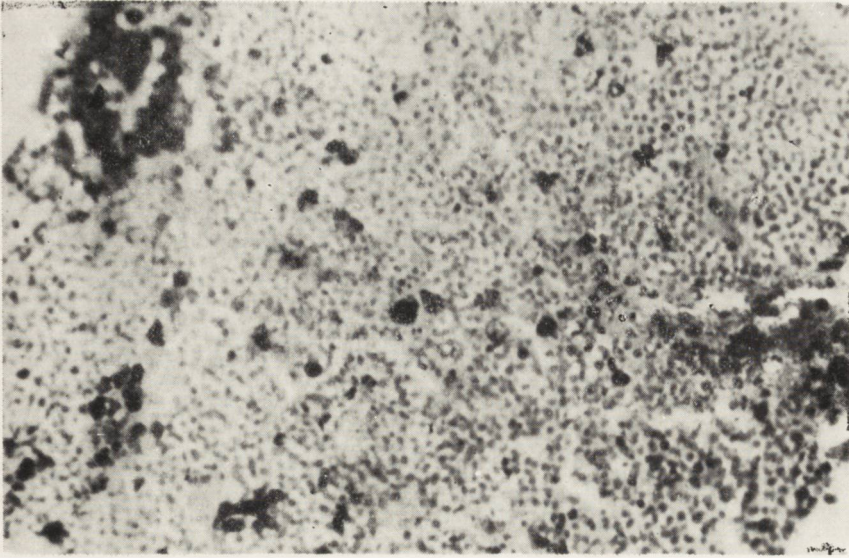
Primary of metastatic tumor tissue from human brains was transplanted in guinea pigs. One-half of the animals of each group was conditioned by irradiation with X rays before the operation. Fragments of tumor tissue were implanted in the brains of the animals between the cortex and vault of the lateral ventricle. All the animals then received three injections of cortisone acetate on alternate days. One week after the transplantation the homolateral common carotid artery was ligated in one-half of the irradiated and one-half of the unirradiated animals.

Fourteen brain tumors were implanted in 14 groups of animals: 2 melanomas, 2 carcinomas, 2 astrocytomas and 2 meningiomas. The observation period varied from 71—299 days. Good growth of the tumors was observed in five groups of animals, in which implantation had been performed of 2 melanomas (gr. A, B), one adenocarcinoma (gr. C), one meningioma (gr. D), and one astrocytoma (gr. E).

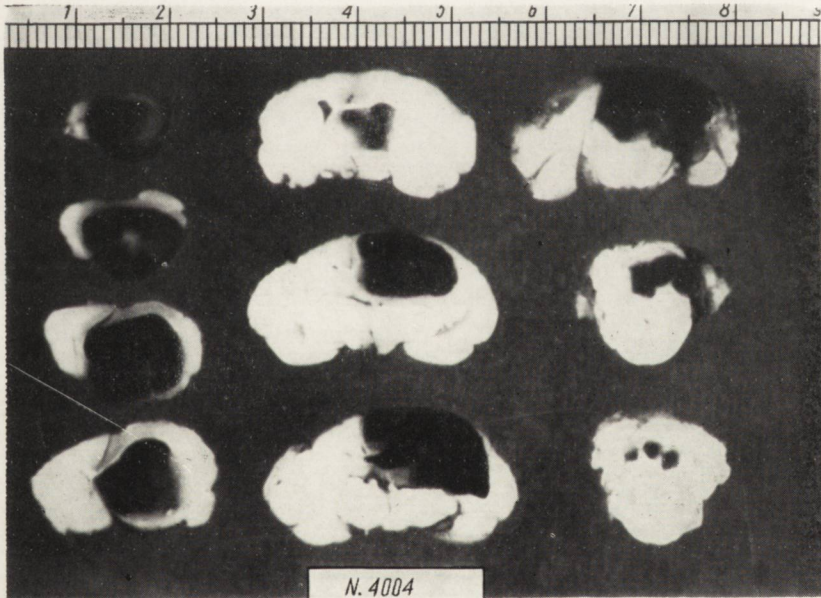
In groups A and B the tumors developed only in those animals in which the common carotid artery had been ligated. In group C, out of 7 tumors, five developed in the brains of animals with ligated artery. In group D, one of the two tumors developed in a guinea pig with ligated homolateral common carotid artery. In group E, a tumor developed in only one guinea pig, in which the artery had been ligated.

The results in the animals of all the groups in which tumors developed were as follows.

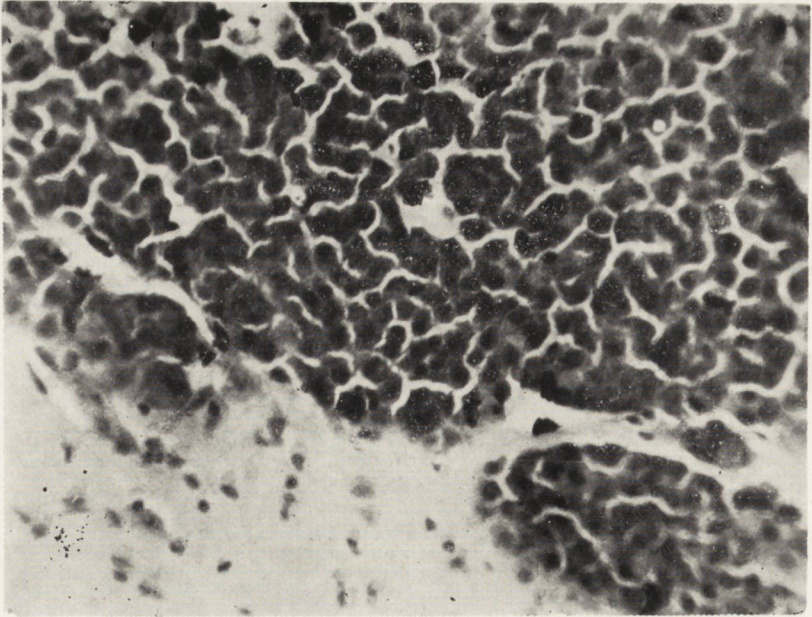
In all of 23 animals which had been predisposed by injections of cortisone acetate only, the transplants failed to survive and no tumors developed.



Ryc. 1. Grupa A. Ludzki czerniak mózgu. Zbite utkanie guza z licznymi naczyniami oraz grudkami barwnika. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 80 \times .
 Fig. 1. Group A. Human melanoma of the brain. Compact structure of the tumor with numerous blood vessels and pigment grains. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. \times 80.

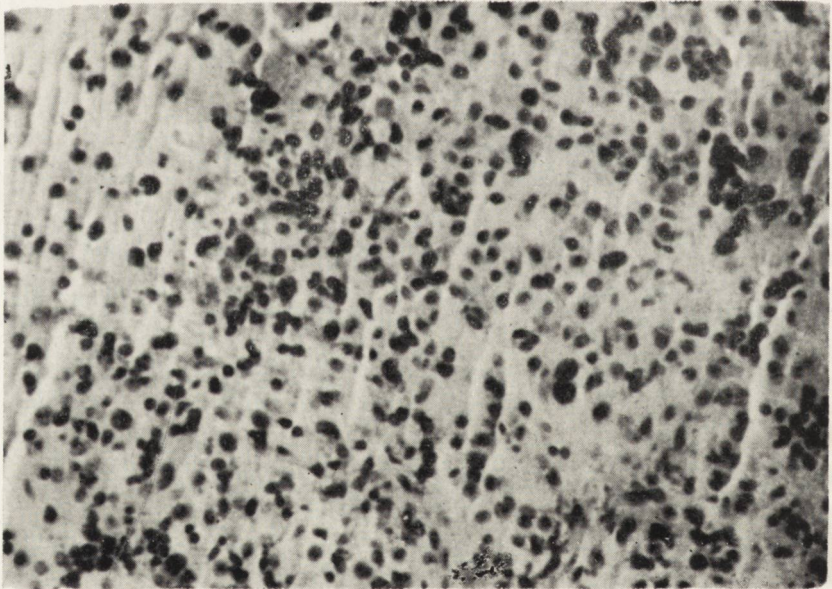


Ryc. 2. Grupa A. Przekroje czołowe mózgu świnki nr 4004. Czerniak sięga od bieguna płata czołowego do pnia mózgu. Czas przeżycia 139 dni.
 Fig. 2. Group A. Frontal sections of the brain of guinea pig No. 4004. The melanoma extends from the pole of the frontal lobe to the brain stem. Survival time 139 days.



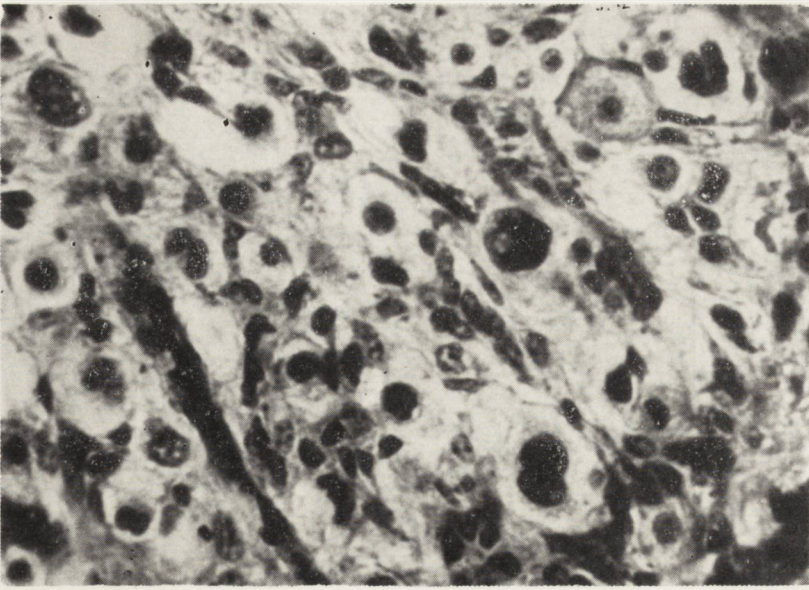
Ryc. 3. Grupa A. Zwierzę nr 4004. Pogranicze guza i tkanki mózgowej. Budowa mikroskopowa guza odpowiada tkaniu czerniaka. Mrozik, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 X.

Fig. 3. Group A. Guinea pig No. 4004. Boundary of the tumor and brain tissue. The microscopic picture of the tumor corresponds to melanoma, Frozen section, Hematoxylin-eosin. Magn. X 120.



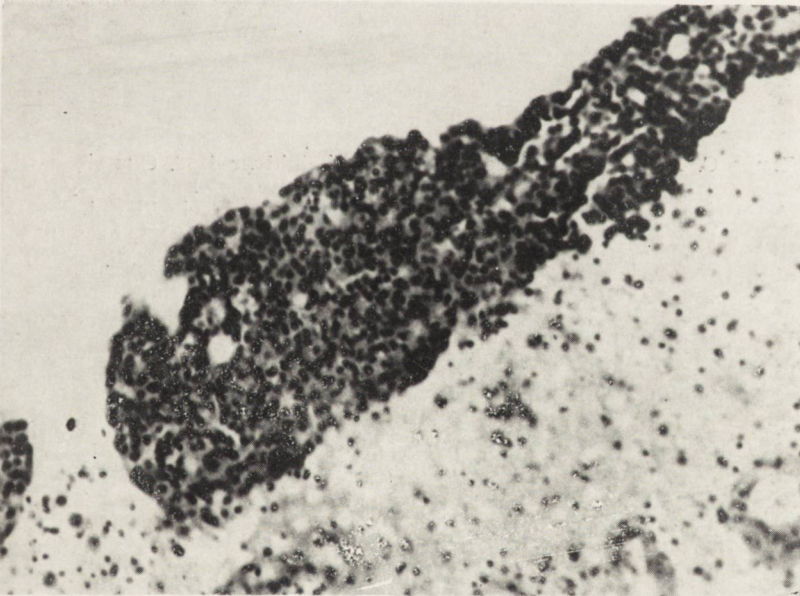
Ryc. 4. Grupa B. Ludzki czerniak mózgu. W środku pola widzenia duża, dwujędrzysta komórka nowotworowa. Duża różnorodność komórek. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 x.

Fig. 4. Group B. Human, melanoma of the brain. In the middle, a large binucleated tumor cell. Marked cellular diversity. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. x 120.



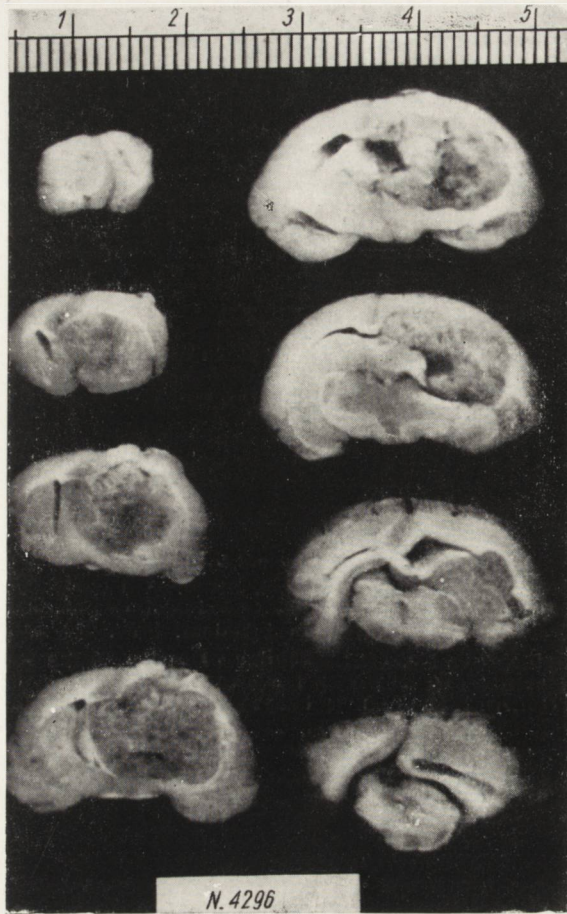
Ryc. 5. Grupa B. Zwierzę nr 4268. Duża różnorodność komórek guza, widoczna komórka dwujądrazta o obfitej cytoplazmie, komórka o dużym jądrze z wodniczką, komórki wielojądrzaste oraz komórki w trakcie mitozy. Czas przeżycia 132 dni. Parafina, hematoksylina żelazista. Pow. 250 x.

Fig. 5. Group B. Guinea pig No. 4268. Cellular diversity of the tumor; binucleated cell with abundant cytoplasm; cell with large nucleus and vacuole; multinucleated cells and mitotic figures. Survival time 132 days. Paraffin, Iron Hematoxylin. Magn. x 250.



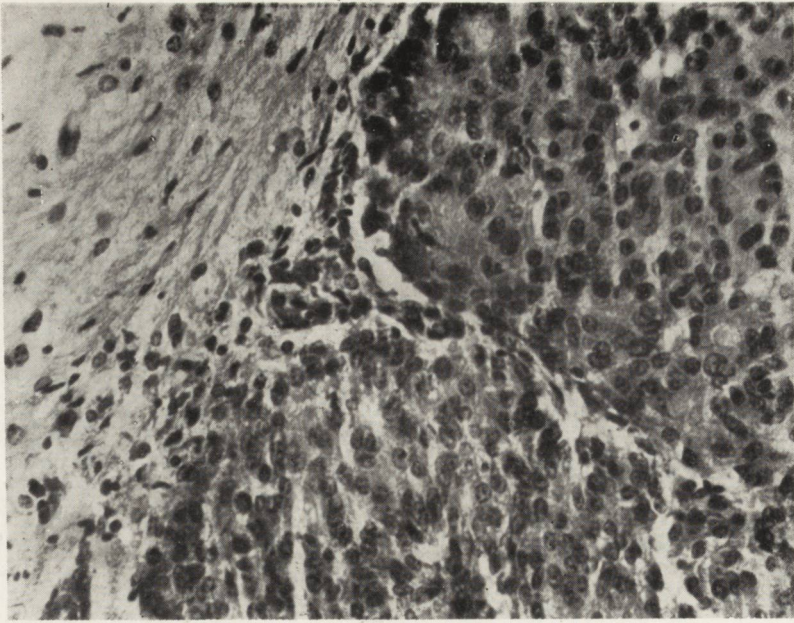
Ryc. 6. Grupa C. Ludzki gruczolako-rak. Tkanka nowotworowa o zbitym utkaniu. Na pograniczu z tkanką mózgową widoczne nacieki nowotworowe dookoła naczyń. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 x.

Fig. 6. Group C. Human adeno-carcinoma. Compact tumor tissue. Perivascular infiltration of tumor cells at the boundary of normal tissue. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. x 120.



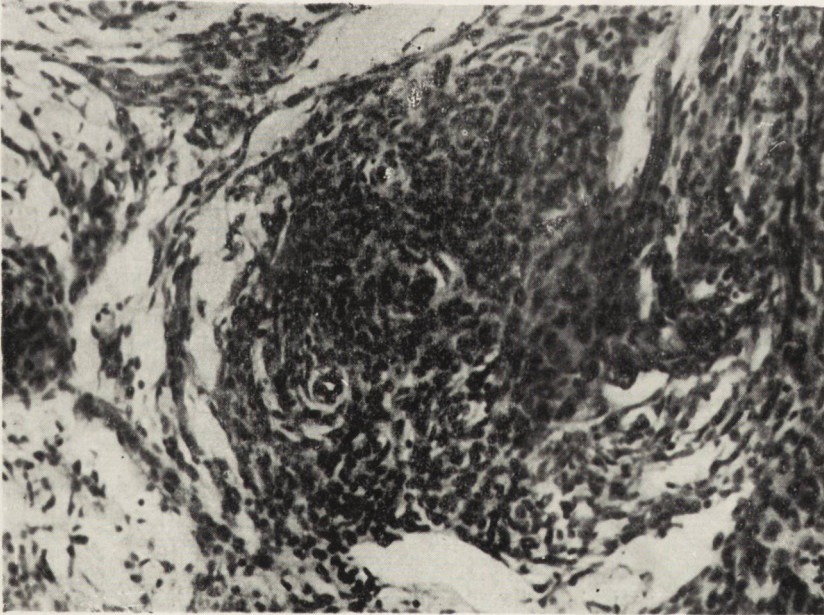
Ryc. 7. Grupa C. Przekroje czołowe przez mózg świnki nr 4296. Guz sięga od bieguna prawego płata czołowego do okolicy potylicznej. W części środkowej nowotworu widoczne drobne ogniska rozpadu. Czas przeżycia 71 dni.

Fig. 7. Group C. Frontal sections of the brain of guinea pig No. 4296. The tumor extends from the pole of the frontal lobe to the occipital region. Small foci of necrosis in the center of the tumor. Survival time 71 days.



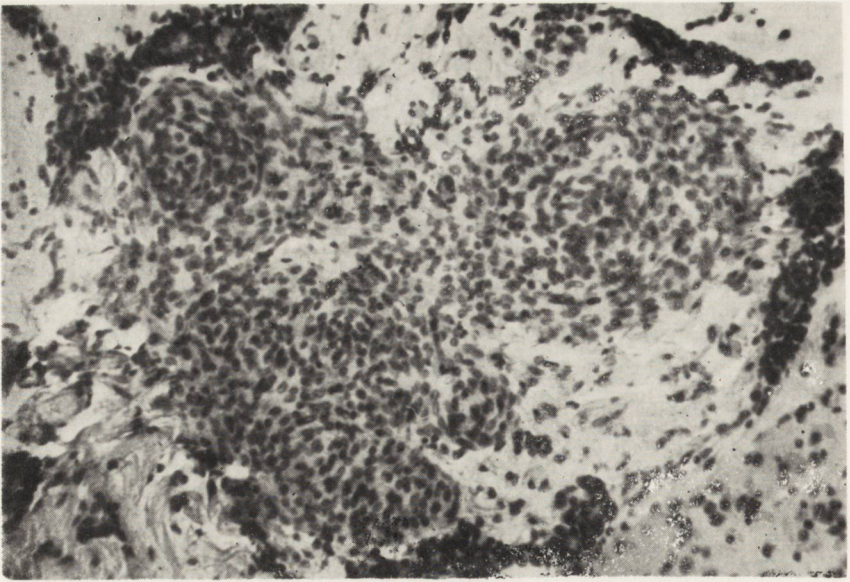
Ryc. 8. Grupa C. Zwierzę 4296. Guz i tkanka mózgowa dobrze odgraniczone; odczyn mikro- i astrogleju na pograniczu. Tkanka nowotworowa zbita, kształt komórek jednorodny. Widoczna tendencja do tworzenia cew gruczołowych. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 x.

Fig. 8. Group C. Guinea pig No. 4296. Well-demarcated tumor and brain tissue, with microglial and astroglial reaction on the boundary. Compact tumor tissue, uniform shape of the cells. Tendency to formation of gland tubes. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. x 120.



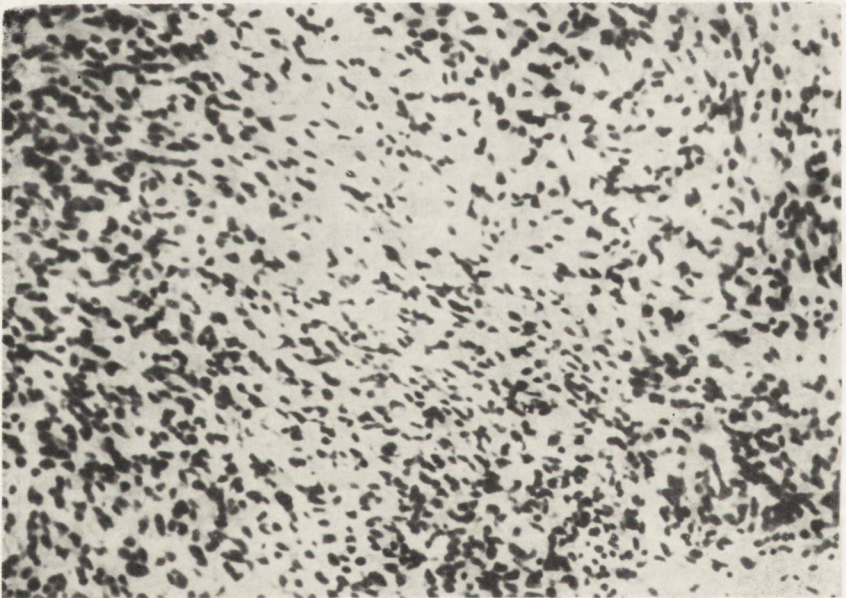
Ryc. 9. Grupa D. Oponiak człowieka. Pomiędzy pasmami tkanki łącznej zbita, zrazikowata tkanka guza, o komórkach wydłużonych. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 x.

Fig. 9. Group D. Human meningioma. Between strands of connective tissue, compact, lobulated tumor tissue with elongated cells. Paraffin, Hematoxylin-eosin.



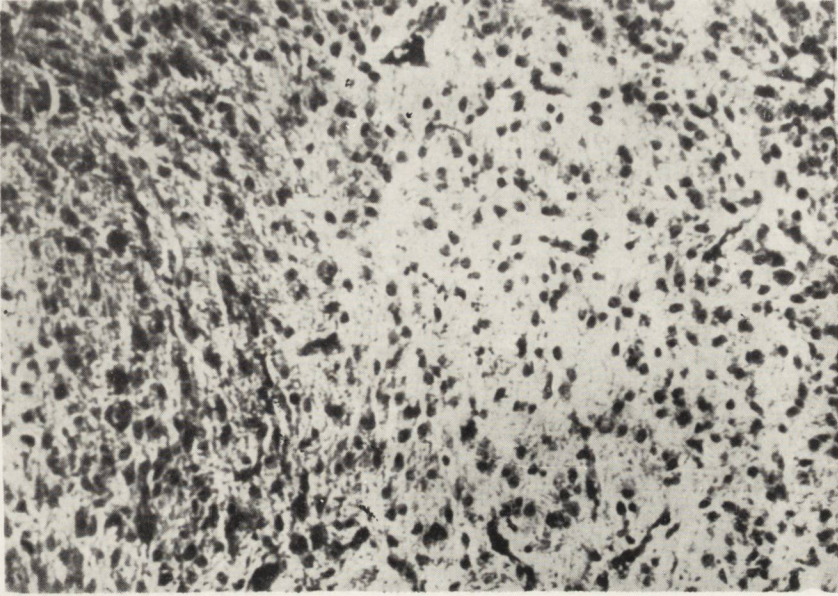
Ryc. 10. Grupa D. Oponiak u zwierzęcia nr 4405. Komórki guza tworzą układy wirowe. Na zewnątrz od zrazików nowotworu widać bezpostaciowe masy wszczepu, bardziej ku obwodowi naciek drobnookrągłokomórkowy. Okres przeżycia 182 dni. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 ×.

Fig. 10. Group D. Meningioma in guinea pig No. 4405. The tumor cells show whirlpool arrangement. Amorphous masses of the implant may be seen externally to the tumor lobules; peripherally, small round-cell infiltration. Survival time 182 days. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. × 120.



Ryc. 11. Grupa E. Ludzki bogatokomórkowy gwiazdździak III°. Duża różnorodność komórek o wydłużonych jądrach, zaznaczona pasmowatość układów komórek. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 ×.

Fig. 11. Group E. Human cellular astrocytoma III°. Marked diversity of the cells, which have elongated nuclei and show strandlike arrangement. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. × 120.



Ryc. 12. Grupa E. Gwiaździak u zwierzęcia 4516. Kształt komórek bardziej okrągły, obfitość komórek mniejsza. Brak skierowanego układu jąder. Czas przeżycia 153 dni. Parafina, hematoksylina-eozyna. Pow. 120 \times .

Fig. 12. Group E. Astrocytoma in guinea pig No. 4516. The shape of the cells is more nearly round, and their number smaller. Absence of orientated arrangement of the nuclei. Survival time 153 days. Paraffin, Hematoxylin-eosin. Magn. \times 120.

Of the 22 animals which were prepared by means of injections of cortisone acetate and X-irradiation, 3 developed tumors.

Of 25 animals prepared with cortisone acetate and by ligation of the common carotid artery, brain tumors were found in 5 cases.

Of 21 animals prepared with cortisone and X-irradiation and by ligation of the common carotid artery, 6 developed tumors.

A comparison of the findings of transplantable tumors in the brains of animals conditioned with cortisone followed by X-irradiation or ligation of the common carotid artery shows that the greatest number of positive results was obtained in the group of animals with ligated homolateral common carotid artery.

Analysis of the growth of transplantable tumors in the brains of animals of the different groups shows that ligation of the common carotid artery acts synergistically with cortisone and X rays by producing relative, temporary or permanent hypoxia.

PIŚMIENICTWO

1. Agiejenko A. I.: O geterotransplantacji kurinoc sarkomy Rousa w mozg. *Voprosy Onkologii*. 1957, 3, 169—174.
2. Agosin M., Christensen R., Badinez O., Gassic G., Neghme A., Pissarro O., Jarpá A.: Cortisone induced metastases of adenocarcinoma in mice. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 1952, 80, 128—131.
3. Boutwell R. K., Rusch H. P.: The effect of cortisone on the development of tumors. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1953, 1, 5.
4. Chesterman F. C.: Intracranial heterotransplantation of human tumors. *British Journal of Cancer* 1955, 9, 51—61.
5. Davidoff L.: Praca przedstawiona na 27 rocznym Zjeździe Harvey Cushing Society, New Orleans, 1 May, 1959.
6. Dougherty T. F., White A.: Pituitary- adrenal cortical control of lymphocyte structure and function as revealed by experimental X radiation. *Endocrinology* 1946, 39, 370—385.
7. Eichwald E. J., Goodman G. J., Chang H. Y.: Tumor transplantation to the subdural space of heterologous host. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 1951, 78, 72—74.
8. Geisler T.: *Arbeiten aus der Chirurgischen Klinik der Koniglichen Universitat zur Berlin*. Thiel, Berlin 1893, 70.
9. Goldie H., Walker M., Jeffries B., Guy R.: Promotion of metastatic cell growth by cortisone. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1955, 2, 19.
10. Green H. N., Whiteley H. J.: Cortisone and tumor growth. *British Medical Journal* 1952, 2, 538—540.
11. Greene H. S. N.: The transplantation of tumors to the brains of heterologous species. *Cancer Research* 1951, 11, 529—534.
12. Greene H. S. N.: The transplantation of human brain tumors to the brains of laboratory animals. *Cancer Research* 1953, 13, 422—426.
13. Greene H. S. N., Arnold H.: The homologous and heterologous transplantation of brain tumors. *Journal of Neurosurgery* 1945, 2, 315—331.
14. Handler A., Davis S., Sommers S.: Heterotransplantation experiments with human cancers. *Cancer Research* 1956, 16, 32—36.

15. Herbut D., Kraemer W.: Heterologous transplantation of human tumors. *Cancer Research* 1956, 16, 408—412.
16. Hoch-Ligeti C., Hsu Y.: Heterotransplantation of human tumors into cortisone treated rats. *Science* 1953, 117, 360—361.
17. Howes E.: Cortisone and homologous transplantation of tumors. *Yale Journal of Biology and Medicine* 1951, 23, 454—460.
18. Jabłonowska L. J.: O geterotransplantacji czelowieczeskowo spongioblastoma multiforme w mozg morskoj swinki. *Voprosy Onkologii* 1959, 5, 17—21.
19. Knisley R., Kernohan J.: Heterologous transplantation of tumors of the human nervous system: implantation in the eye of the guinea pig. *Journal of Neuro-pathology and Experimental Neurology* 1951, 10, 416—419.
20. Kremenz E. K., Kokame G. M.: A transplantable human glioblastoma. Behavior and response to therapy. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1956, 1, 128.
21. Lumb G.: Transplantation of human tumors into mouse brain. *The British Journal of Cancer* 1954, 8, 434—444.
22. Martin J.: The transplantation of human brain tumors into animal hosts. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1951, 10, 40—47.
23. Martinez C., Visscher V., King J., Bittner J.: Induction of necrosis in mouse mammary carcinoma by cortisone. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*, 1952, 80, 81—83.
24. Miyawaki H., Ishii S.: The heterologous intracerebral transplantation of human brain tumors. *Archives of Pathology* 1960, 70, 508—519.
25. Murphy J. B.: *Monographs of Rockefeller Institute of Medical Research* 1926, 21.
26. Patterson W. B., Chute R. N., Sommers S. C.: Transplantation of human tumors into cortisone treated hamsters. *Cancer Research* 1954, 14, 656—659.
27. Patterson W. B., Patterson H. R., Chute R. N.: Transplantable human cancers. *Cancer* 1957, 10, 1281—1292.
28. Schlumberger H.: Neoplasia in the Parakeet. II Transplantation of the pituitary tumor. *Cancer Research* 1956, 16, 149—153.
29. Scotti T., Wryk M., Dorsey M., Sigel M.: Transplantation of human malignant epithelial cells from tissue culture to rat brains. *Cancer Research* 1960, 20, 58—61.
30. Shirai X. cyt. wg Lumb G.: *The British Journal of Cancer* 1954, 8, 434—444.
31. Skiff V., Stein A. A., Maisel A., Heilbrunn C., Herz O.: Observation on the heterologous transplantation of human tumors. *Cancer Research* 1953, 13, 485—487.
32. Sommers S. C., Chute R. N., Warren S.: Heterotransplantation of human cancer. I. Irradiated rats. *Cancer Research* 1952, 12, 909—911.
33. Spain D., Novikoff A., Molomut N.: Cortisone and carcinogenesis in mouse skin. I. Effect of cortisone during multiple paintings with methylcholantrene. *Cancer Research* 1956, 16, 138—141.
34. Sulzberger M., Herrmann F., Piccagli R., Frank L.: Incidence of epidermal methylcholantrene tumors in mice after administration of cortisone. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine* 1953, 82, 673—675.
35. Szapiro J., Świetliczko I.: Rola pomiarów ciśnienia w tętnicy środkowej siatkówki w przypadkach podwiązania tętnicy szyjnej. *Łódzkie Towarzystwo Naukowe*, 1960, 25, 15—19.

36. Toolan H. W.: Growth of human tumors in cortisone treated laboratory animals; the possibility of obtaining permanently transplantable human tumors. *Cancer Research* 1953, 13, 389—394.
37. Toolan H. W.: Growth of transplantable human tumors in conditioned mice. *Transplantation Bulletin* 1957, 4, 160.
38. Toolan H. W.: The transplantable human tumor. *Annals N. Y. Academy of Sciences* 1958, 76, 733—741.
39. Towbin A.: The heterologous transplantation of human tumors. *Cancer Research* 1951, 11, 716—722.
40. Zaleski W.: O wszczepianiu nowotworów ludzkich zwierzętom laboratoryjnym. *Patologia Polska* 1957, 1, 47—57.
41. Zeman W., Nettleship A.: Differentiation of an unusual brain tumor by heterologous transplantation. *Federation Proceedings* 1954, 13, 447—448.

Nadesłano: 27.I.1964 r.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

КОММЮНИКЕ

Главное Правление Общества Польских Невропатологов приводит к сведению, что Комиссия Премий Общества на заседании с 17.XII.1964 г. присудила ученые премии за 1964 год за научные труды и сообщения опубликованные либо представленные в школьном году 1963/1964. Комиссия в составе проф. д-р З. Кулиговски, Доц. д-р Х. Нелюбовичёва и Доц. д-р С. Стефанко при соучастии членов Главного Правления Общества — Председателя проф. д-р Э. Осетовской и секретаря д-р М. Я. Моссаковского присудила следующие премии:

I. Три равноценные премии за лучшую публикацию в области невропатологии.

1. Д-р. Я. Димецкому адъюнкту Психоневрологического Института в Прушкове за работу: „Характер и локализация вазогенных очагов в мозжечке и изменения в артериальной системе мозжечка” — опубликованную в „Польской Невропатологии” за 1964 г. 2, т. 1.

2. Др. Я. Калужи — адъюнкту Нейрохирургической Лаборатории Польской Академии Наук в Кракове за работу: „Динамика морфологических изменений в мозге под влиянием воздействия механической травмы” — опубликованную в „Польской Невропатологии” за 1963 г. 1 т. 1.

3. Др. Я. Кульчинскому — адъюнкту Неврологической Клиники Поморского Мединститута — за работу: „Виды и морфологический анализ первичных и вторичных кровоизлияний в мозговой ствол” — опубликованную в „Польской Невропатологии” за 1964 год 2, т. 1.

II. Две равноценные премии за лучшее сообщение в области невропатологии, представленное на научном заседании Общества Польских Невропатологов.

1. Врачу Д. Маркевич (Люблин) — докторанту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве — за сообщение „Болезнь Фара с необычной патологической картиной”.

2. Др. И. Б. Зельман — адъюнкту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве за сообщение „Современные взгляды на патоморфологию и патогенез болезни Халлервордена — Спатца”.

III. Премию за лучшую документацию сообщения представленного на научном заседании Общества Польских Невропатологов.

1. Др. К. Янковскому — адъюнкту Психиатрической Клиники Варшавского Мединститута — за документацию к сообщению „Патоморфология изменений в центральной нервной системе в течении отравления имипрапином”.

HANNA SZYDŁOWSKA

ZASTOSOWANIE METODY PAPANICOLAOU
W BARWIENIU NIEKTÓRYCH GUZÓW
OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Z Zakładu Neuropatologii PAN, Pracownia Krakowska
Kierownik Naukowy: prof. dr A. Kunicki

Metoda Papanicolaou służy przede wszystkim do uwidocznienia zmian czynnościowych, zachodzących w komórkach nabłonkowych. Znajduje ona zastosowanie zarówno w badaniach histologicznych, jak i w badaniach rozmazów. Dzięki wybiórczemu działaniu barwników zawartych w polichromie można przy użyciu tej metody nie tylko wyróżnić komórki patologicznie zmienione, ale także określić stan fizjologiczny komórek prawidłowych (Papanicolaou 1954, Krupiński 1955, Manowska, Stokłosowa 1958).

Metoda ta wykazuje podobne właściwości w stosunku do tkanki mięśniowej, różnicując poszczególne jej elementy, zależnie od ich stanu czynnościowego (Kulczycki 1958, Manowska 1959, Surowiak 1959); szczególnie wyraźnie występuje to w mięśniach szkieletowych (Kulczycki, Manowska), zwłaszcza w przypadku zmian pochodzenia nerwowego (Kulczycki, Liszka, Szydłowska).

Obraz tkanki nerwowej barwionej według Papanicolaou jest prawie taki sam, jak po barwieniu hematoksyliną-eozyną; jedynie włókna kollagenowe naczyń barwią się na zielono. Ponieważ komórki nowotworowe charakteryzuje wzmożona zasadochłonność lub kwasochłonność, należało przypuszczać, że metoda ta umożliwi zróżnicowanie barwne utkania guzów ośrodkowego układu nerwowego z tkanką prawidłowego otoczenia nowotworu i pozwoli zaobserwować zmiany w poszczególnych elementach strukturalnych guza.

Opierając się na tym założeniu wprowadzono metodę Papanicolaou do opracowania guzów centralnego układu nerwowego. Preparaty barwiono w następujący sposób:

Sporządzanie barwników:

1. Hematoksylina Harrisa — 40 g ałunu potasowego, krystalicznego rozpuścić na zimno w 400 ml wody destylowanej; 2 g hematoksyliny rozpuścić w 20 ml

alkoholu absolutnego. Oba roztwory przyrządzić tego samego dnia w dwóch kolbach. Po 24 godzinach zlewa się razem oba roztwory, dodaje się 1 g żółtego tlenku rtęci, zagotowuje do pierwszego wrzenia i raptownie ochładza. Po ostygnięciu pozostawić na 24 godziny i przesączyć.

2. OG 5.—0,5 g oranżu G rozpuścić w 5 ml wody destylowanej i dodać 95 ml alkoholu absolutnego. Następnie dodać 0,015 g kwasu fosforowo-wolframowego. Sączyć tylko przed nalaniem do tubusa.

3. EA 36. — zawiera trzy roztwory macierzyste;

a. 0,5 g eozyny wodnej żółtej rozpuścić w 5 ml wody destylowanej i dodać 59 ml alkoholu absolutnego.

b. 0,5 g zieleni jasnej rozpuścić w 5 ml wody destylowanej i dodać 95 ml alkoholu absolutnego.

c. 0,5 g brunatu Bismarcka rozpuścić w 5 ml wody destylowanej i dodać 95 ml alkoholu absolutnego.

Po 24 godzinach odmierzymy, równocześnie sącząc:

roztworu eozyny	45 ml
roztworu zieleni jasnej	45 ml
roztworu brunatu Bismarcka	10 ml

Po 24 godzinach dodajemy 0,2 g kwasu fosforowo-wolframowego, a po następnych 24 godzinach 1 kroplę nasyconego węglańku litu. Przed nalaniem do tubusa nie sączyć.

4. Węglańku litu. — na 100 ml wody destylowanej dajemy 3 krople nasyconego roztworu węglańku litu. Zmieniać roztwór przed każdym barwieniem.

5. Kwas solny — do 290 ml wody destylowanej dodać 1 ml stężonego HCl. Zmieniać, jeśli jest bladorożowy.

Barwienie:

1. Skrawki, grubości 5—10 mikronów, po odparafinowaniu przenieść z wody destylowanej do hematoksyliny Harrisa na 1—2 minut, a nie jak w metodzie oryginalnej na 4—6 minut.

2. Oplukać w wodzie destylowanej — 5 minut.

3. Zanurzyć trzykrotnie w roztworze kwasu solnego.

4. Oplukać w wodzie destylowanej i przenieść do roztworu węglańku litu na 1 minutę.

5. Płukać w wodzie bieżącej 10 minut, a nawet dłużej.

6. Oplukać przez 5 minut w wodzie destylowanej, a następnie przeprowadzić przez alkohol 50%, 70%, 80% i 96%, trzymając preparaty po 5 minut w każdym.

7. Barwić w OG 5 przez 15 minut, a nie jak w metodzie oryginalnej 1 minutę.

8. Oplukać preparaty w dwóch zmianach alkoholu 96%, po 5 minut w każdej.

9. Barwić w EA 36 od 45—60 minut, a nie 2 minuty jak w metodzie oryginalnej.

10. Przeprowadzić preparaty przez dwie zmiany alkoholu 96%, potem przez dwie zmiany alkoholu absolutnego i ksylenu. W każdym naczyniu trzymamy preparaty po 5 minut.

11. Zamknąć w balsamie kanadyjskim rozpuszczonym w chloroformie (nie w ksylenie!).

Używając metody Papanicolaou do barwienia guzów ośrodkowego układu nerwowego, trzeba znacznie przedłużyć czas barwienia w OG 5 i w EA 36, ponieważ czasy oryginalnej metody, stosowanej zwykle w cytologii, są zbyt krótkie dla zabarwienia skrawka. Natomiast czas

działania hematoksyliny musi być krótszy, ponieważ przebarwia ona łatwo tkankę nowotworową.

Metodą powyższą barwiono materiał operacyjny i sekcyjny. Wycinki utrwalone w płynie Carnoya (6:3:1) lub w formolu 10%, po odwodnieniu, zatapiano w parafinie przez benzoesan metylu z celloidyną.

W y n i k i:

Cytoplazma komórek nowotworowych pozostała nie zabarwiona w rdzeniakach, gruczolaku barwnikoopornym przysadki, w mięsaku siateczkowatym i nerwiaku osłonkowym. W glejakach złośliwych, skąpodrzewiakach, w gwiaździaku włókienkowym mózdzku, w protoplazmatycznym gwiaździaku kory i w guzie mieszanym z przewagą utkania wyściółczaka wykazywała zasadochłonność. Pojedyncze zasadochłonne komórki napotkano również w rdzeniaku; były to komórki o okrągłych, pęcherzykowatych jądrach, dużej ilości cytoplazmy i zielonych ziarnistościach na jej obwodzie.

Gemistocyty i duże, wielojądrzaste komórki w guzie mieszanym z przewagą utkania wyściółczaka barwiły się pomarańczowo lub zielono, komórki mięsaka — pomarańczowo. Zielone gemistocyty występowały w gwiaździaku złośliwiejącym kory (ryc. 1), pomarańczowe (ryc. 2) — w gąbczaku złośliwym i pojedynczo w złośliwiejącym gwiaździaku.

Większość komórek nowotworowych zawierała w cytoplazmie ziarnistości różnych rozmiarów i w różnej ilości, przeważnie barwiące się oranżem, rzadziej — zielenią lub hematoksyliną. Występowały one przede wszystkim w guzach pochodzenia glejowego. W rdzeniakach drobne, pomarańczowe ziarenka układały się dokoła jąder i przechodziły w wypustki komórek, nadając istocie międzykomórkowej ziarnisty wygląd, co nie było wynikiem złego utrwalenia tkanki (Masson 1956), ponieważ delikatne, bladoróżowe włókienka (Bailey 1932) przeświecały wyraźnie spod osadzonych na nich ziaren. Ziarenka te były szczególnie dobrze widoczne w dzielących się mitotycznie komórkach.

W przypadku glejaka złośliwego z dużymi zmianami martwiczymi ziarnistości te, pojawiające się w większości komórek na obwodzie, w miarę zbliżania się do pola martwicy wypełniały stopniowo cytoplazmę komórki. W dużych, wielojądrzastych komórkach guza mieszanego z przewagą utkania wyściółczaka, zabarwionych zielono, ziarnistości barwiły się zarówno oranżem, jak i eozyną; pojawiały się zwykle na jednym biegunie komórki i wypełniając ją rozplywały się tak, że komórka cała zmieniała barwę na pomarańczoworóżową (ryc. 3). Drobne ziarenka w komórkach barwnikoopornego gruczolaka przysadki (Bailey 1932) były przeważnie pomarańczowe, chociaż niektóre z nich barwiły się hematoksyliną.

Metoda ta wyjątkowo precyzyjnie różnicuje ściany naczyń krwionośnych (ryc. 4) dzięki zielonej barwie włókien kollagenowych i błony sprężystej. Komórki mięśni gładkich barwią się pomarańczoworóżowo; zabarwienie to może przybierać różne odcienie od różowego aż do jasnożółtego zależnie od stanu czynnościowego komórki. Pojawienie się jasnożółtej barwy jest dowodem zmian degeneracyjnych (Kulczycki, Manowska). Komórki tkanki łącznej odznaczają się różową cytoplazmą i na zielonym tle włókien są łatwe do odróżnienia. Ten zielony kolor włókien kollagenowych pozwala je wyróżnić spośród innych elementów włóknistych nie tylko w ścianach naczyń. W wypadku zeszkliwienia ścian naczyńniowych włókna zachowują swoje zabarwienie, lecz jaśnieją i nieco błękitnieją pod wpływem hematoksyliny. Krwinki czerwone są zwykle zabarwione silnie pomarańczowo z różowym odcieniem; bardzo rzadko — jasnozielono. W niektórych naczyniach w wewnętrznej części ściany występują pomarańczowe plamy o ziarnistym wyglądzie.

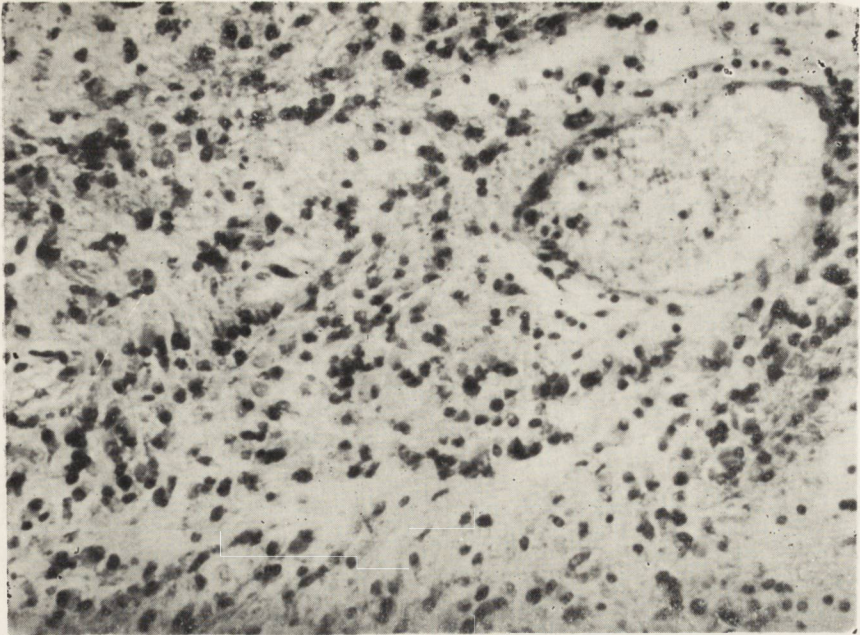
W otoczeniu guza można było zaobserwować komórki nerwowe i niekiedy sylwetki astrocytów odczynowych. Komórki nerwowe zmieniały swoją barwę zależnie od stopnia ich uszkodzenia i odległości od ogniska nowotworu. Położone dalej odznaczały się zasadochłonną cytoplazmą z tigroidem zabarwionym silnie hematoksyliną; w miarę narastania w tkance zmian nowotworowych w cytoplazmie neuronów pojawiały się miejsca zabarwione zielono, a potem pomarańczowo. Ginące komórki nerwowe miały kwasochłonną, pomarańczową cytoplazmę.

Niekiedy w otoczeniu guza można było zaobserwować przerosłe astrocyty, silnie zabarwione eozyną, o niewyraźnych granicach komórkowych (ryc. 5). Barwa ich zmieniała się stopniowo wraz ze zmianą kształtu komórki w miarę zbliżania się do granicy nowotworu. W środku komórki pojawiało się niebieskie zabarwienie, które stopniowo obejmowało całą cytoplazmę, potem zmieniało się na kolor zielony, a wreszcie na pomarańczowy, postępujący od obwodu.

Odrębną grupę obserwacji stanowiły nerwiaki osłonkowe i naskórzaki. W nerwiakach metoda Papanicolaou nie dawała takiego zróżnicowania, aby warto ją było stosować zamiast używanych dotąd rutynowych barwień.

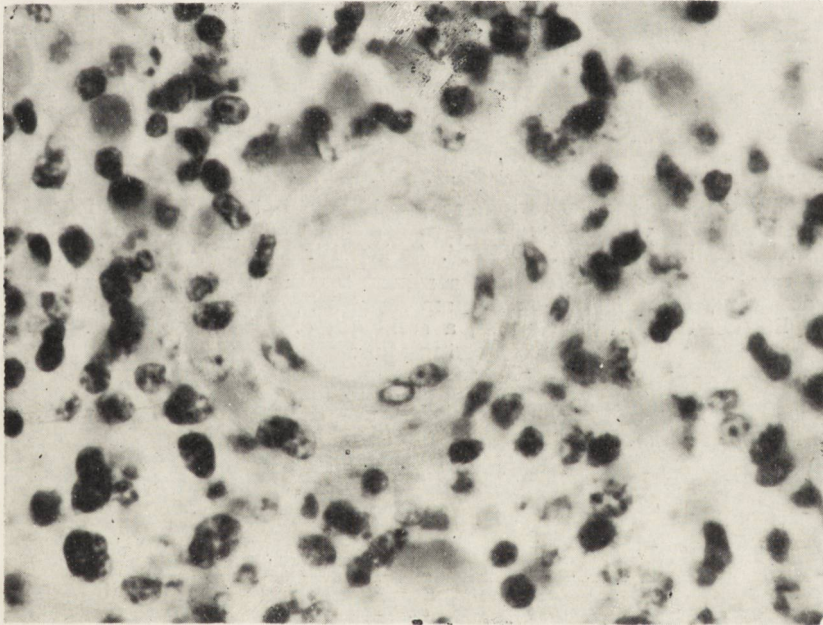
Nabłonek naskórzaków barwił się jak każdy rogowaciejący nabłonek; można było wyróżnić w nim czerwoną, złuszczającą się warstwę powierzchniową, niebieskie warstwy głębsze i zielone włókna tkanki łącznej. Doskonale były widoczne ziarna keratohyaliny (ryc. 6).

Metoda Papanicolaou, stosowana przede wszystkim w cytologii eksfoliatywnej do wykazania zmian patologicznych i fizjologicznych w komórkach nabłoneków, nadaje się do barwienia materiału pochodzącego z nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W preparatach wyko-



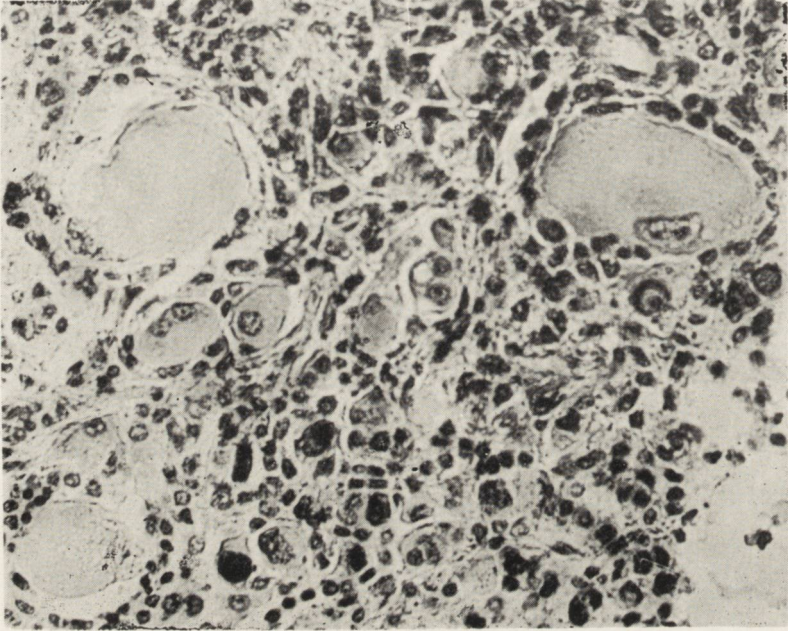
Ryc. 1. Zielone gemistocyty w astrocytoma malignum kory, układające się w pasy przy naczyniu. Okular 10 X, obiektyw 40 X, filtr korekcyjny OG 1.

Fig. 1. Green gemistocytes of astrocytoma malignum of the cortex, lying in strands along a blood vessel. Oc. X 10, obj. X 40; correcting filter OG 1.



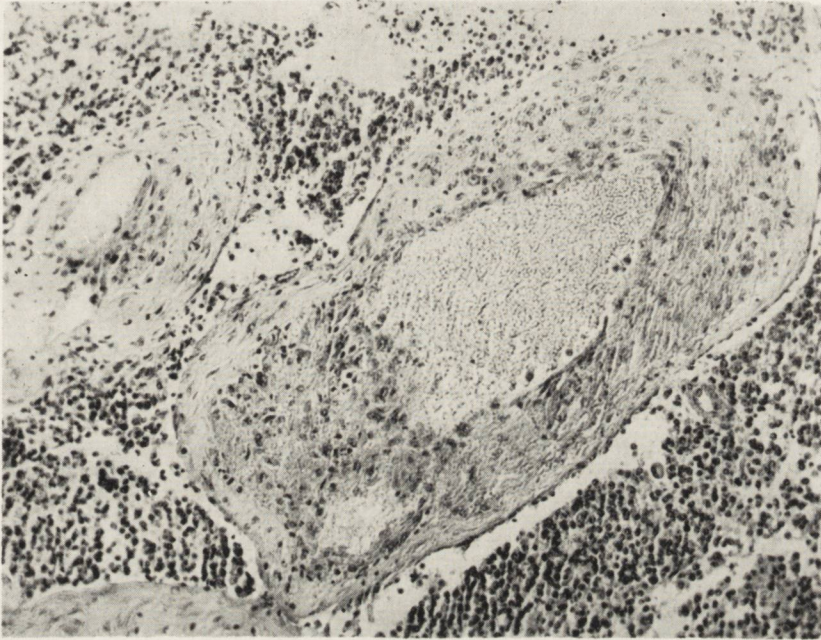
Ryc. 2. Pomarańczowe gemistocyty w glioblastoma multiforme. Okular 10 X, obj. X 40; filtr korekcyjny zielony.

Fig. 2. Orange gemistocytes of glioblastoma multiforme. Oc. X 10, obj. X 40; green correcting filter.



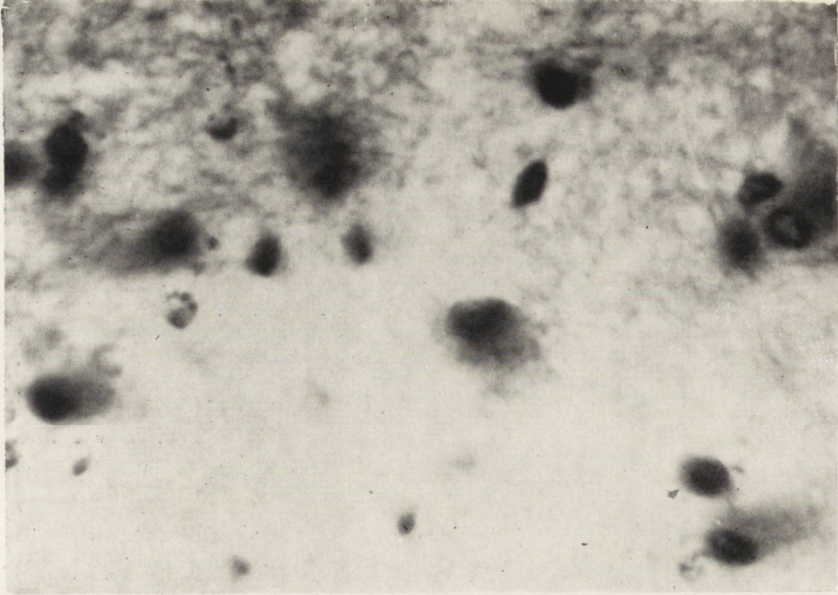
Ryc. 3. Duże, wielojądrzaste komórki w guzie mieszanym z przewagą utkania wyściółczaka, zabarwione jasnozielono; pomiędzy nimi komórki mniejsze zabarwione hematoksyliną. U góry, po lewej stronie komórka z pomarańczowymi ziarnistościami. Pow. ok. 10 ×, obj. 40 ×; filtr korekcyjny GG 11 Schott.

Fig. 3. Large multinucleated cells in a mixed tumor with predominantly ependymoma structure, stained light-green; among them, smaller cells stained with hematoxylin. On the left side above, a cell with orange granulations. Oc. × 10, obj. × 40; correcting filter GG 11 Schott.



Ryc. 4. Naczynie krwionośne w *glioblastoma multiforme*. U dołu i po prawej stronie wewnętrzną część ściany naczynia ciemniejsza, zabarwiona pomarańczowo, o wejrzeniu ziarnistym; pozostała część ściany — zielona. Pow. ok. 10 X, obj. 20 X, filtr korekcyjny zielony i żółtozielony.

Fig. 4. Blood vessel in *glioblastoma multiforme*. Below, on the right side, the internal wall of the blood vessel is darker, stained orange, and has granular appearance; the remaining part of the wall is stained green. Oc. X 10, obj. X 20; green and yellow-green correcting filters.



Ryc. 5. Otoczenie guza; sylwetki astrocytów o niewyraźnych zarysach, silnie zabarwione eozyną. Pow. ok. 10 X, obj. 60; filtr korekcyjny GG 11 Schott.

Fig. 5. Tissue surrounding the tumor; indistinctly outlined astrocytes deeply stained with eosin. Oc. X 10, obj. X 60; correcting filter GG 11 Schott.



Ryc. 6. Komórki nabłonkowe torbieni naskórkowej. Złuszczone komórki nabłonka zabarwione na czerwone, pozostałe warstwy nabłonka — niebieskie, tkanka łączna — zielona. Pod warstwą złuszczejącą się widać ziarna keratohyaliny. Pow. ok. 10 X, obj. 40; filtr korekcyjny GG 11 Schott.

Fig. 6. Epithelial cells of epidermoma. Desquamated cells are stained red, and the remaining parts of the epithelium blue; connective tissue is stained green. Keratohyalin grains may be seen under the desquamating layer Oc. X 10, obj. X 40; correcting filter GG 11 Schott.

nanych tym sposobem uzyskano zróżnicowanie ścian naczyń, a włókna kollagenowe można było łatwo odróżnić od innych struktur włóknistych. Cytoplasma komórek nowotworowych chłonie w różnym stopniu barwniki zawarte w polichromie. Tej różnorodności zabarwienia, a zwłaszcza powinowactwu do oranżu G. Papanicolaou przypisuje duże znaczenie w diagnostyce niektórych nowotworów, szczególnie nowotworów pochodzących z układu oddechowego. „Acidophilia is of special value in the diagnosis of some tumors — pisze Papanicolaou — such as bronchogenic or other epidermoid carcinomas, where malignant cells may become prominent through marked orangeophilia” (Papanicolaou). Nie wiemy na razie, czego wyrazem jest oranżofilia komórek nowotworowych w nowotworach glejowych i, być może, uda się to wyjaśnić w dalszych badaniach.

G. Шидловска

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПАПАНИКОЛАУ, ДЛЯ ОКРАСКИ
НЕКОТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Содержание

Автор пыталась применить метод Папаниколау, употребляемый в эксфолиативной цитологии для окраски некоторых опухолей центральной нервной системы. Метод дал возможность различить коллагеновые волокна от других волокнистых элементов, дифференцировать структуру сосудистых стенок, а кроме того окрашивать разные неоплазматические клетки в зависимости от ацидо- либо базефильности их цитоплазмы.

H. Szydłowska

THE USE OF THE PAPANICOLAOU METHOD FOR STAINING SOME TUMORS
OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Summary

The Papanicolaou method, which is used in exfoliative cytology, was applied to the staining of some tumors of the central nervous system. The method allowed differentiation of collagen fibers from other fibrous elements, differentiation of the structure of the vascular walls, and stained tumor cells differentially according to the basophilia or eosinophilia of their cytoplasm.

PIŚMIENNICTWO

1. Bailey P.: Tumors of the hypophysis cerebri. — W Cytology a cellular pathology of the nervous system. W. Penfield. Paul B. Hoeber, INC, New York, 1932.
2. Bailey P: Cellular types in primary tumors of the Brain. Idem.

3. Kulczycki A: Nadpodaż hormonów płciowych a cechy biologiczne tkanki mięsnej prażkowanej. Zeszyty Naukowe U.J. 1958, 19, 55—63.
4. Kulczycki A., Liszka O., Szydłowska H: Zmiany neurogenne włókien mięsnych szkieletowych w scoliosis experimentalis. Acta Biologica Cracoviensa, w druku.
5. Krupiński L: Nowa metoda barwienia rozmazów pochwowych. Folia Biol., 1955, 3, 277—298.
6. Manowska J.: Wpływ dużych dawek witaminy C na resorpcję katgutu. Acta Biol. Cracoviensa. S. Zool. 1959, 2, 163—173.
7. Manowska J., Stokłosowa S: Wpływ lokalnego drażnienia estrogenami i progesteronem na właściwości biologiczne pokrywy nabłonkowej spojówki. Zeszyty nauk. U.J., 1958, 19, 73—87.
8. Masson P: Tumeurs humaines. Histologie, diagnostics et techniques. Librairie Maloine-Paris. 1956.
9. Papanicolaou G. N: Atlas of exfoliative Cytology. Harvard University Press. Cambridge, Mass. 1954.
10. Surowiak J.: Ropniak macicy ciężarnej i jaj płodowych u królika *Lepus cuniculus* L. (Leporidae) w wyniku infekcji rzęsiastkiem *Trichomonas* sp. (Tetramitidae). Zeszyty nauk. U.J. 1959, 23, 43—53.

Nadesłano: 10.I.1964 r.

Adres autorki: Pracownia Patologii Neurochirurgicznej, Kraków, ul. Botaniczna 3.

MIROŚLAW J. MOSSAKOWSKI

GWIAŹDZIANKI MÓZGU I MÓZDŻKU

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Lata ostatnie przyniosły znaczne rozszerzenie naszych wiadomości z zakresu patomorfologii nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, w tym również pochodnych gleju podporowego. Sprzyjał temu wydatny rozwój nowych technik badawczych, takich jak mikroskopia elektronowa, hodowla tkanek i histochemia. Dotychczasowe czysto opisowe opracowania nowotworów mózgu i nieliczne w poprzednich dziesięcioleciach opracowania ich morfologii w hodowli tkanek (Buckley 1929, Russell i Bland 1933, Bland, Russell i Canti 1936 oraz Cox i Cranage 1937) zostały uzupełnione pracami nad ich ultrastrukturą w mikroskopie elektronowym (Luse 1960, Raimondi, Mullan i Evens 1962 oraz inni) oraz spostrzeżeniami histochemicznymi, wzbogacającymi naszą znajomość biologicznych procesów zachodzących w tkance nowotworowej (Friede 1959, Müller i Ojak 1960, Nassu i Müller 1962, 1964, Müller 1963, Burstone 1962, Mossakowski 1962, Głuszcz 1963, Gullatta i Kreutzberg 1963 i inni). Nowe badania w hodowli tkanek (Pomerat, Costero 1955, Lumsden 1955, Hugosson i Kallen 1960, Kersting 1961, Stefanicka-Wiechowa 1964), uzupełnione badaniami histochemicznymi (Chason i współaut. 1963), poszerzając znajomość morfologii gleju nowotworowego przynoszą nowe spostrzeżenia dotyczące jego fizjologii i przemian śródkomórkowych. Rozszerzył się również wachlarz możliwości szybkiego rozpoznawania śródoperacyjnego glejaków, dzięki wprowadzeniu takich technik badawczych, jak mikroskopia fazowo-kontrastowa (Kunicki, Stefanicka-Wiechowa 1961 i 1963, Gabryel 1963) czy mikroskopia fluorescencyjna (Koenig 1962).

Wydaje się jednak, że mimo ogromnego rozwoju morfologii neuroonkologicznej obraz uzyskiwany z barwionych preparatów mikroskopowych oglądanych w świetle przepuszczonym stanowi ten układ, do którego odnosi się w dalszym ciągu wszystkie spostrzeżenia poczynione przy pomocy nowych technik badawczych. Podobnie badanie materiału

nowotworowego opracowanego przy pomocy rutynowych technik histologicznych stanowi nadal podstawę diagnostyki neuroonkologicznej.

Wydawało się nam przeto celowe podjęcie morfologicznej (w sensie klasycznym) analizy gwiazdziaków, stanowiących jedną z najpospolitszych grup guzów mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem takich aspektów ich patomorfologii, jak np. obraz ich układu naczyniowego, współdziałanie strukturalne z pozanaczyniową tkanką pochodzenia mezodermalnego itp., których ocena nadal możliwa jest przede wszystkim przy pomocy opisowych metod morfologicznych. Sądziliśmy również, że w okresie „przełomu epok badawczych” celowe jest przypomnienie historycznego procesu poznawania morfologii guzów glejowych. Tym też należy tłumaczyć dość szczegółowe zajęcie się w pracy zagadnieniami — o znaczeniu dziś już historycznym. Sądziliśmy, że wymienione czynniki, z uwagi na skąpe polskie piśmiennictwo neuroonkologiczne, uzasadniały podjęcie tematu w przedstawionej postaci.

I. UWAGI WSTĘPNE

O pierwszych opisach gwiazdziaków możemy mówić dopiero od momentu wyodrębnienia gleju spośród tkanek podporowych ustroju, jako swoistej odrębnej tkanki podporowej ośrodkowego układu nerwowego, dokonanego przez Virchowa w roku 1846. Istniejące przed Virchowem opisy guzów mózgu włączają je do mięsaków. Virchow opisał po raz pierwszy guzy, dla których użył nazwy glejaków, podkreślając ich odrębność zarówno w stosunku do mięsaków, jak i raków. W dwóch grupach glejaków wyodrębnionych przez Virchowa możemy dopatrzeć się guzów określanych dziś jako gwiazdziaki, a mianowicie grupa *glioma durum* zawiera niewątpliwie gwiazdziak włókienkowy (Zülch 1956), a w grupie *myxoglioma* obok skąpodrzewiaka moglibyśmy umieścić gwiazdziak protoplazmatyczny. Od czasu Virchowa mnożą się opisy guzów ośrodkowego układu nerwowego, występujących pod różnymi nazwami, a dających się zaszeregować do grupy gwiazdziaków. W roku 1874 Simon opisuje guz „pająkowato-komórkowy”, w którym bez trudu możemy rozpoznać gwiazdziak włókienkowy. Opisawszy w rok później podstawową komórkę makrogleju — astrocyt, Golgi (cyt. wg Zülcha 1956) uznał, że podstawowym i bezwarunkowym kryterium rozpoznania glejaka jest znalezienie w nim astrocytów. W roku 1895 Lanhosek opisuje guz pod nazwą *astroma*, a nazwę *astrocytoma* po raz pierwszy wprowadza do piśmiennictwa Ewing w roku 1922. W próbach klasyfikacyjnych glejaków dokonanych przed Baileyem i Cushingiem (1926) przez Roussy, Lhermitte i Cornila (1924) spotykamy się również z określeniem gwiazdziaka. Bailey i Cushing (1926) wywodząc gwiazdziaki

z najwyższej zróżnicowanych komórek makrogleju, dzieli ją na gwiaździaki włóknikowe i protoplazmatyczne. Nauka o gwiaździakach w przeciągu blisko 40 lat dzielących nas od pracy Baileya i Cushinga uległa znacznemu rozbudowaniu. Pojawiły się szczegółowe, obszernie opisy nowych odmian gwiaździaków, powstały liczne nowe klasyfikacje, utrudniające niejednokrotnie rozeznanie się w ich gąszczu. Różnice poszczególnych klasyfikacji tłumaczą się faktem, że poszczególni autorzy wysuwają odmienne kryteria służące za ich podstawę. Obok momentów histogenetycznych wysuniętych przez Baileya i Cushinga, a krytykowanych niejednokrotnie przez licznych autorów późniejszych, stosowane bywają podstawy czysto opisowe, morfologiczne (Roussy i Oberling 1932).

Niekiedy podstawą klasyfikacyjną bywa typ wzrostu nowotworu i jego stosunek do podłoża (*astrocytoma diffusum*, Elvidge i współaut. 1935), stosunek zawartości komórek i istoty międzykomórkowej (*astrocytoma cellulare* — Alpers i Rowe 1937), stopień odróżnicowania komórek (Kernohan i współaut. 1949), innym znów razem wypadkowa cech klinicznych i właściwości morfologicznych (Bergstrand 1933, Olivecrona 1932) lub też stopień zróżnicowania (Earle i współautorzy 1957). Sprawę niejednokrotnie zaciemnia jeszcze bardziej fakt używania w tej samej klasyfikacji różnych kryteriów. Ilość klasyfikacji gwiaździaków jest tak duża, że nie sposób przytoczyć je wszystkie. Z konieczności ograniczę się tylko do kilku, co pozwoli jednak na zorientowanie się w ich różnorodności i charakterze.

Cushing już w 1932 roku modyfikuje swoje pierwotne stanowisko uważając, że gwiaździaki zbudowane są zawsze z astrocytów zarówno włóknikowych, jak i protoplazmatycznych, zawartych w pojedynczym guzie w różnych proporcjach. W związku z powyższym uważa on, że nie ma podstawy do wyodrębniania dwóch podgrup gwiaździaków, gdyż różnice istniejące między poszczególnymi gwiaździakami determinowane są przede wszystkim odrębnościami lokalizacyjnymi guza. Podobne stanowisko zajmuje w roku 1931 Penfield, który uważa, że nie ma czystych podgrup gwiaździaków. Podkreśla on przy tym, że nie spotykał w ogóle gwiaździaków zbudowanych wyłącznie z astrocytów plazmatycznych. Już wówczas podnosił on występowanie w gwiaździakach dwóch odrębnych typów komórek, z których pierwsze „piloid-astrocytes” występują szczególnie często w gwiaździakach włóknikowych, a drugie — tuczne (gemästete Zellen, Nissl) w tych guzach, które określano jako gwiaździaki protoplazmatyczne. Temu pogładowi dał on jeszcze mocniejszy wyraz w roku 1935 dzieląc wraz z Elvidge i Con'em wszystkie gwiaździaki na: 1. włosieniowate (*a. pilocyticum*), 2. tuczno-komórkowe (*a. gemistocyticum*) i 3. rozlane (*a. diffusum*). Ta ostatnia grupa guzów charakteryzuje się nie tyle odrębnym rodzajem komórek wystę-

pujących w nich, lecz rozlanym naciekającym rozległe podłoże typem wzrostu. Charakter komórek tego typu guza zależy od zajętych formacji układu nerwowego.

Przeciwstawienie histogenetycznym koncepcjom klasyfikacyjnym, w których wyłom stanowią już poglądy Penfielda (1931), przynosi praca Roussy i Oberlinga (1932), którzy zmieniając kilkakrotnie swoje założenia klasyfikacyjne podzielili ostatecznie gwiaździaki, opierając się na kryteriach czysto opisowych, na 5 podgrup, a mianowicie: 1 — gwiaździak bogato-włókienkowy, 2 — gwiaździak włókienkowo-pęczkowy podwyściółkowy, 3 — gwiaździak skąpo- lub bezwłókienkowy, 4 — gwiaździak olbrzymiokomórkowy, 5 — gwiaździak rzekomo-brodawkowaty. Grupa druga według Zülcha (1956) nie stanowi prawdziwego gwiaździaka, gdyż są to guzki typowe dla stwardnienia guzowatego, grupa trzecia odpowiada gwiaździakom protoplazmatycznym, piąta — gwiaździakom płodowym w klasyfikacji Baileya i Cushinga. Podana w roku 1933 klasyfikacja Bergstranda, oparta na histoklinicznym podziale Olivecrony na glejaki łagodne i złośliwe, stanowi kombinację klasyfikacji Baileya i Cushinga oraz Roussy i Oberlinga. *Glioma benignum*, zawierający obok klasycznych gwiaździaków również i gąbczaki biegunowe, dzieli się według Bergstranda na gwiaździaki włókienkowe oraz plazmatyczne i olbrzymiokomórkowe. Do tej grupy zalicza on zarówno gwiaździaki tucznomórkowe Penfielda, jak i gwiaździaki płodowe Baileya. Wyłącza z niej natomiast całkowicie guzy mózdzku zbudowane według niego z zupełnie innych komórek. Alpers i Rowe (1937) podzielili swój materiał liczący 128 gwiaździaków na następujące podgrupy: 1) gwiaździaki włókienkowe, 2) gwiaździaki torbielowate, 3) gwiaździaki olbrzymiokomórkowe, 4) gwiaździaki komórkowe. Nowum w tej klasyfikacji stanowi wydzielenie odrębnej grupy gwiaździaka torbielowatego, stanowiącego w istocie rzeczy, jak wynika z opisu, gwiaździak włókienkowy. Wyodrębnienia tego dokonali oni na zasadzie różnic w obrazie klinicznym, istniejących między *astrocytoma solidum* i *cysticum*. Nowo wprowadzony termin *astrocytoma cellulare*, jak podkreślają sami autorzy, odpowiada gwiaździakom protoplazmatycznym Baileya i Cushinga.

Kontynuację i modyfikację przytoczonych dotychczas podziałów klasyfikacyjnych gwiaździaków stanowią poglądy Waggonera i współaut. (1937), Davisa i współautorów (1950), Teltscharowa i Zülcha (1948) oraz Zülcha (1956).

Davis dzieli gwiaździaki na włókienkowe, protoplazmatyczne i mieszane. Jako odrębną grupę traktuje on gwiaździaki płodowe. Teltscharow i Zülch oraz Zülch dzielą gwiaździaki na: włókienkowe, protoplazmatyczne i olbrzymiokomórkowe. Ponadto do grupy gwiaździaków na pra-

wach oddzielnej podgrupy Zülch włącza gwiaździak płodowy i złośliwiejący, stanowiący swego rodzaju postać przejściową między zróżnicowanym gwiaździakiem a glejakiem wielopostaciowym. Ciekawe jest stanowisko Zülcha, który przyznaje, że zachowuje wyżej przytoczoną klasyfikację jedynie ze względu na to, by nie wprowadzać zamętu pojęciowego. Jedyłą bowiem słuszną klasyfikacją jest, według niego, podział na gwiaździaki włókienkowe i bezwłókienkowe, które z kolei zawierają podgrupę drobno- i wielkokomórkową.

Na zupełnie odrębnych pozycjach klasyfikacyjnych stanęli Kernohan i jego współpracownicy (1949). Wychodząc z koncepcji tzw. odróżnicowania (dedyferencjacji) dojrzałych komórek glejowych, dzielą oni guzy pochodne makrogleju na cztery stopnie, zależne od zaawansowania odróżnicowania komórkowego. Gwiaździaki tych autorów obejmują zarówno klasyczne gwiaździaki, gwiaździaki płodowe, jak i glejaki wielopostaciowe. Te ostatnie zajmują dwa najbardziej zaawansowane stopnie „odróżnicowania”. Stopień pierwszy natomiast odpowiada gwiaździakowi włókienkowemu i protoplazmatycznemu oraz gąbczakowi biegunowemu, stopień drugi gwiaździakowi tucznomórkowemu i płodowemu. Pewną kombinację klasyfikacji łączącą poglądy Bailey'a i Cushinga z jednej strony a Kernohana i współautorów z drugiej wprowadzają Earle, Reutschler i Snodgrass (1957), wyróżniając w gwiaździakach dwie grupy: wysoko zróżnicowaną (*a. fibrillare* i *spongioblastoma polare*) i nisko zróżnicowaną (*a. protoplasmaticum* i *astroblastoma*). Arseni (1957) ostro przeciwstawia się klasyfikacyjnym koncepcjom histogenetycznym, jak i opartym na pojęciu odróżnicowania. Za podstawowy element klasyfikacyjny guzów uważa on zmiany anaplastyczne spostrzegane w ich utkaniu. Dzieli on gwiaździaki na dziewięć grup, spośród których można wyróżnić obok typowych gwiaździaków (łącznie ze *spongioblastoma polare*) i takie rzadkie glejaki, jak subependymoma, infundibuloma — Scheinker, oraz grupę złośliwą.

Russell i Rubinstein (1959, 1963) wprowadzają odrębną klasyfikację gwiaździaków na podstawie całego zespołu czynników rozpoznawczych, takich jak typ przeważających w utkaniu guza komórek, ich kształt, bogactwo komórkowe, wytwarzanie włókienek glejowych lub ich brak, makroskopowy wygląd nowotworu i obecność zmian anaplastycznych. Zaproponowana przez nich klasyfikacja gwiaździaków obejmuje następujące grupy: 1 — protoplazmatyczny, 2 — włókienkowy z dwiema podgrupami: rozlaną i ograniczoną, 3 — włosieniowaty, 4 — tucznomórkowy, 5 — anaplastyczny. Na prawach oddzielnej podgrupy gwiaździaków włączają oni odmianę monstrialno-komórkową, odpowiadającą śródkomorowym guzom spotykanym w stwardnieniu guzowatym.

Głuszczyk (1963, 1963) — za podstawę klasyfikacji glejaków przyjmuje charakter rozrostu nowotworu, wyodrębniając trzy jego typy — ortoplastyczny, anaplastyczny i dysplastyczny, stanowiące podstawę do podziału na trzy jednoimienne grupy. Glejaki mieszczące się w poszczególnych przedziałach rozrostu dzieli on następnie, w zależności od bogactwa komórkowego, stopnia zróżnicowania komórkowego i narastającej inwazyjności, na 3 stopnie. Podział klasyfikacyjny Głuszczyka obejmuje guzy pochodzące zarówno z gleju wspornego, jak i skąpowypustkowego. W przedziałach jego klasyfikacji mieszczą się wysoko zróżnicowane nowotwory glejowe, takie jak gwiaździaki czy skąpodrzewiaki, obok guzów o najwyższym stopniu anaplazji tkankowej, takich jak glejak wielopostaciowy.

Istotnym elementem tej klasyfikacji jest próba systematyzacji licznych przejściowych form nowotworów glejowych, stanowiących formy pośrednie między „dojrzałymi” i „niedojrzałymi” glejakami — to jest tych grup nowotworów, które w klasyfikacjach histogenetycznych powstają niejako poza przegródkami klasyfikacyjnymi, jak również objęcie jej zasięgiem mieszanych postaci glejaków, gdzie obok elementów pochodnych gleju wspornego występują komórki szeregu skąpowypustkowego. Występowanie tych postaci glejaków jest coraz częściej podnoszone przez wielu autorów (Kunicki 1963).

Odrębną pozycję wśród gwiaździaków zajmuje tak zwany gwiaździak płodowy — *astroblastoma*. Guzy o typowym dla niego utkaniu komórkowym opisywano pod różnymi nazwami, jeszcze przed Baileyem i Cushingiem, którzy po raz pierwszy użyli określenia *astroblastoma*. Autorzy ci zgodnie ze swoją teorią wprowadzają ten rodzaj glejaków z rozwojowej komórki makrogleju, stanowiącej pomost pomiędzy jednobiegunowym spongioblastem i dojrzałym astrocytem. Guz ze względu na podobieństwo komórek do komórek nerwowych traktowany bywał niejednokrotnie jako nowotwór zwojowokomórkowy (np. *neuroblastoma* Greenfielda, 1919). Monograficzne opracowanie tej grupy guzów podali Bailey i Bucy (1930), podtrzymując opinie Bailey'a i Cushinga w stosunku do charakteru tkankowego guza. Od tego czasu większość autorów traktuje go jako odrębny guz glejowy, stanowiący morfologicznie i klinicznie postać przejściową między gwiaździakiem dojrzałym a glejakiem wielopostaciowym. Roussy i Oberling nie wyodrębniają go z grupy gwiaździaków. Podobne stanowisko zajmuje Bergstrand, Zülch i Kernohan i współaut. U tego ostatniego łącznie z gwiaździakiem tuczno komórkowym odpowiada on grupie stanowiącej II stopień „odróżnicowania” gwiaździaków. Bergstrand łączy je z gwiaździakiem tuczno komórkowym w grupie gwiaździaków olbrzy-

miokomórkowych. Zülch uważa je za odrębną podgrupę gwiaździaków. Earle i współautorzy łączą je z gwiaździakami protoplazmatycznymi.

Część autorów wyodrębnia ponadto grupę gwiaździaków mózdzku, traktując je bądź jako zaburzenie rozwojowe (Bergstrand 1963, Ostertag 1936), bądź też uważając je za odrębny rodzaj glejaków (Zülch, 1940). Russell i Rubinstein oraz Kunicki (1963), nie wyłączając ich z grupy gwiaździaków, podkreślają bardzo mocno ich biologiczną i kliniczną odrębność w stosunku do pozostałych odmian gwiaździaków.

Cushing jako pierwszy podniósł sprawę ich biologicznej i klinicznej odmienności przy całkowitej identyczności morfologicznej z gwiaździakami o innej lokalizacji. Za podstawę wyodrębniania tej grupy nowotworów spośród innych postaci gwiaździaków służą powszechnie znane fakty, takie jak występowanie ich w młodszych grupach wieku, mała inwazyjność i dynamika rozwojowa, znaczna dojrzałość ich komórek i szczególna skłonność do ulegania rzekomo torbielowatemu zwyrodnieniu z zachowaniem utkania nowotworu, niekiedy tylko w obrębie małego guzka ściennego. Poglądy Bergstranda, Ostertaga i Zülcha wychodzą jednak daleko poza wyodrębnianie tej grupy jako odmiany typowych gwiaździaków. Bergstrand po raz pierwszy podniósł sprawę ich odrębności jakościowej, określając je mianem glejaków płodowych (*glioma embrionale*), a następnie zmienił swoje stanowisko traktując gwiaździaki mózdzkowe jako zaburzenie rozwojowe, a nie nowotwór. Na podobnych pozycjach stoi Ostertag, zaliczając gwiaździaki mózdzku do grupy zmian dysontogenetycznych. Zülch w przeciwieństwie do nich nie odmawia gwiaździakom mózdzku charakteru nowotworowego, traktując je jako guzy odrębne od gwiaździaków, wywodzące się ze spongioblastów podwyściółkowych, a więc należące do tej samej grupy co *spongioblastoma polare*.

Zagadnieniem spornym w literaturze poświęconej gwiaździakom, jak i glejakom w ogóle jest sprawa pochodzenia nowotworu. Zagadnienie sprowadza się w zasadzie do dwóch podstawowych koncepcji, z których jedna stoi na gruncie powstawania nowotworów glejowego pochodzenia z przetrwałych elementów rozwojowej tkanki glejowej. Teoria ta nawiązuje do poglądów Conheima i możemy ją określić jako embriogenezyczną (Brzustowicz i współaut. 1952). Według drugiej koncepcji nowotwór rozwija się z dojrzałej komórki glejowej ośrodkowego układu nerwowego, która pod wpływem nieznanymi, różnych prawdopodobnie czynników ulega różnego typu „o d r ó ż n i c o w a n i u”, jak chce tego Kernohan i jego zwolennicy, lub też a n a p l a z j i według koncepcji zbliżonych do Arseniego. Istnieje również wspomniane poprzednio stanowisko Bergstranda o malformacyjnym pochodzeniu gwiaździaków mózdzku oraz dysontogenetyczna teoria pochodzenia glejaków Ostertaga, który

uważa, że powstanie nowotworu jest wyrazem głębszego zaburzenia rozwojowego niż w przypadku zwykłej wady rozwojowej.

Z doświadczeń i obserwacji klinicznych neurochirurgów wyrósł problem złośliwienia dojrzałych gwiaździaków. Przypadki biologicznego i morfologicznego zezłośliwienia opisywali liczni autorzy, tacy jak Tooth (1912), Courvil (1930), Globus (1931), Müller (1933), Scheinker (1948), Colmant (1955), Ostertag (1955), Cypkin (1955), Linell (1955), Schiffer (1959) i in. Specjalnie zagadnieniem tym zajmował się Scherer (1936), który znajdując w utkaniu wysoko zróżnicowanych gwiaździaków ogniska anaplastyczne (podkreśla to również Kernohan i Kunicki) wprowadza pojęcie pierwotnego zezłośliwienia nowotworu, przeciwstawiając się pojęciu wtórnego pooperacyjnego zezłośliwienia guza podnoszonego przez Müllera. Obecność anaplastycznych ognisk w utkaniu dobrze zróżnicowanych gwiaździaków znajduje swoje przekonywające wyjaśnienie w świetle polowej teorii wzrostu nowotworów Willisa (1933), przeniesionej na grunt ośrodkowego układu nerwowego przez Van den Horsta (1955). Zezłośliwienie zróżnicowanego gwiaździaka w świetle teorii Kernohana i współaut. (1952) sprowadza się do ograniczonego lub uogólnionego pogłębienia procesu odróżnicowania.

Gwiaździaki są często występującymi guzami ośrodkowego układu nerwowego. W zestawieniu Choróbskiego (1949), pochodzącym z Kliniki Neurochirurgicznej AM w Warszawie, występowały one w 186 przypadkach na 413 glejaków. U Baileya i Cushinga w 92 przypadkach na 254 sklasyfikowanych glejaków, u Cushinga w 255 na 687, u Roussy — Oberlinga 119 na 251, u Elvidge'a i współautorów w 55 na 210, a u Davisa i współaut. w 160 na 523 glejaki. Henschen (1955) ocenia ich występowanie na 40% ogólnej liczby glejaków. W materiale Leya i współautorów (1962) gwiaździaki stanowiły 17,51% ogółu glejaków. Znacznie mniej, bo tylko 7%, podaje natomiast Zülch (po wydzieleniu grupy gwiaździaków mózdzku). Gwiaździaki płodowe są nieporównywalnie rzadsze. Bailey i Cushing opisali 13 gwiaździaków płodowych na 254 glejaki, Cushing — 35 na 687, Davis i współaut. — 5 na 523, a Choróbski 9 na 413. Stosunkowo znaczny odsetek stanowiły one w zestawieniu Carmichaela (1931), gdzie na ogólną liczbę 75 przebadanych glejaków — gwiaździak płodowy występował w 10 przypadkach, podczas gdy gwiaździak włókienkowy tylko w 6. Scheinker podaje, że gwiaździaki płodowe stanowią średnio około 5% wszystkich glejaków. Spośród poszczególnych odmian gwiaździaków, najliczniejszą grupę stanowią gwiaździaki włókienkowe. U Alpersa i Rowe'a występowały one wraz z gwiaździakami torbielowatymi w 112 przypadkach na ogólną liczbę 128 gwiaździaków, u Elvidge'a i Marinez-Colla (1956) w 53 na 106, u Levy'ego i Elvidge'a (1956) w 110 na 165, u Davisa i współautor. w 114 na 160. Odbiegają od

tęgo dane przedstawione przez Bailey'a i Cushinga, u których przeważały gwiaździaki protoplazmatyczne (53) nad gwiaździakami włókienkowymi (39). W pozostałych zestawieniach gwiaździaki protoplazmatyczne stanowią zjawisko znacznie rzadsze, np. 9 u Davisa, 27 u Levy'ego i Elvidge'a czy 6 u Alpersa i Rowa. Dla gwiaździaków mózdzku liczby te przesuwają się jeszcze bardziej na korzyść gwiaździaka włókienkowego, np. u Davisa na 25 guzów 22 stanowiły gwiaździaki włókienkowe, a tylko 1 gwiaździak protoplazmatyczny i 2 gwiaździaki mieszane.

II. MATERIAŁ I METODA

1. Materiał

Przebadano 74 pierwotne gwiaździaki mózgu i mózdzku oraz 5 przypadków wznowy guza uprzednio operowanego. Materiał obejmował zarówno przypadki biopsyjne, jak i sekcyjne; w tym przebadano 54 przypadki biopsyjne guzów pierwotnych i 3 wznowy nowotworowe oraz 20 przypadków sekcyjnych guzów pierwotnych i 2 wznowy. Spośród pierwotnych guzów przebadanych uprzednio na skrawkach biopsyjnych 7 badano następnie na materiale sekcyjnym, uzyskując potwierdzenie wyników badania biopsyjnego.

Badany materiał pochodził z Kliniki Neurochirurgicznej AM w Krakowie (58 przypadków guzów pierwotnych i 5 przypadków wznowy nowotworowej) i ze zbiorów Zakładu Neuropatologii PAN (16 guzów pierwotnych i 2 wznowy).

Przypadki warszawskie stanowią całość materiału gwiaździakowego Zakładu, przypadki krakowskie stanowią część materiału Kliniki Neurochirurgicznej, pochodzącego z lat 1953—1956.

2. Metoda

Badanie mikroskopowe przeprowadzono na materiale utrwalonym w 10% formolu lub w 96% alkoholu etylowym, zatapianym następnie w parafinie lub celoidynie. Do badania materiału operacyjnego pobierano możliwie największe wycinki, starając się w miarę możliwości uzyskać wycinek obejmujący elementy tkanki zdrowej, jak i maksymalnie rozległy obszar guza z jego części obwodowej i centralnej. W niektórych przypadkach badano materiał pochodzący z kilku różnych części guza. W przypadkach sekcyjnych z zasady pobierano wycinki z kilku okolic nowotworu. Preparaty barwiono następnie metodami przeglądowymi — hematoksyliną i eozyną lub tioniną wg Nissla oraz metodami specjalnymi, a mianowicie — met. van Giesona na włókna kolagenowe, orceiną na włókna sprężyste oraz met. Foota i Perdraua na włókna siateczki. Ponadto wykonano impregnacje sposobem Cajala na astrocyty, sposobem Bielschowskiego na włókna nerwowe oraz barwienie metodą Holzera i Spielmeyera.

III. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA MATERIAŁU I ZAŁOŻENIA KLASYFIKACYJNE

1. Umiejscowienie nowotworów

Materiał badany dotyczył guzów półkul mózgu, pnia mózgowego i mózdzku. Na ogólną liczbę 74 guzów 60 umiejscowionych było w półkulach mózgu, 2 w pniu mózgowym, 10 w mózdzku, a 2 miały inną lokalizację, z których 1 zajmował położenie szyszynczaka.

Szczegółowe umiejscowienie guzów z rozbiciem na poszczególne okolice mózgu i mózdzku zawiera tabela 1.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że guzy rzadko ograniczały się do konwencjonalnych obszarów mózgowych, naciekając z zasady sąsiadujące z nimi okolice, np. w przypadku guzów skroniowych bardzo często spotykało się naciekanie jąder podstawy, a guzy robaka mózdzku przechodziły często jego półkulę. W 11 przypadkach stwierdzono naciekanie spoidła wielkiego mózgu przez guz oraz jego przechodzenie na drugą półkulę. Zmiany tego typu najczęściej, bo w 6 przypadkach, występowały w guzach płatów czołowych, w 2 przypadkach guza jąder podstawy, po jednym razie przy guzie okolicy centralnej, ciemieniowo-potylicznej i pnia mózgowego.

2. Płeć

W przebadanym materiale obie płci reprezentowane są mniej więcej jednakowo, z nieznaczną przewagą kobiet. Na 74 przypadki gwiazdziaków 38 dotyczyło kobiet, a 36 mężczyzn. W guzach półkul mózgu istnieje nieznaczną przewagę kobiet nad mężczyznami, w mózdzku natomiast obie płci reprezentowane są przez tę samą ilość przypadków.

3. Wiek

Wiek pacjentów z gwiazdziakami mózgu i mózdzku wahał się w rozległych granicach od lat 5 (guz mózdzku) do lat 65 (gwiazdziak płodowy płata skroniowego). Średnia wieku wynosiła lat 32,12. Średnia dla guzów mózgu i pnia mózgowego wynosiła 36,32 lata, dla guzów mózdzku 12,6, dla innych 17,00. Najmłodszy pacjent z guzem półkuli mózgu miał lat 7, najstarszy — 65, najmłodszy pacjent z gwiazdziakiem mózdzku miał lat 5, najstarszy — 24 lata. Wiek pacjentów z rozbiciem na poszczególne dekady wieku dla różnego umiejscowienia nowotworów przedstawia tabela 2. Z zawartych w niej zestawień wynika, że najlicz-

Tabela 1. Guzy półkul mózgu
Table 1. Tumors of the cerebral hemispheres

Umiejscowienie Localization	str. lewa left side	str. prawa right side	Uwagi Remarks
Płat czołowy Frontal lobe	11	8	
Płat czołowy + naciekanie j. podstawy Frontal lobe + infiltration of basal ganglia	1	—	
Płat czołowy + naciekanie pł. skroniowych Frontal lobe + infiltration of temporal lobes	1	1	
Płat skroniowy Temporal lobe	8	3	jeden z guzów nacieka twardówkę Dura infiltrated by one of the tumors
Płat skroniowy + naciekanie j. podstawy Temporal lobe + infiltration of basal ganglia	1	2	jeden z guzów nacieka ponadto formacje pnio-we aż do mostu One of the tumors infiltrates the brain stem structures up to the pons
Płat skroniowo-ciemieniowy Temporo-parietal lobe	2	1	
Okolica skroniowo-ciemieniowo-potyliczna Temporo-parieto-occipital region	1	—	
Płat ciemieniowy Parietal lobe	—	2	jeden z guzów nacieka oponę twardą One of the tumors infiltrates the dura mater

Tabela I (ciąg dalszy)

Umiejscowienie Localization	str. lewa left side	str. prawa right side	Uwagi Remarks
Płat ciemieniowo-potyliczny Parieto-occipital lobe	2	4	
Okolica centralna Central region	2	6	
Jądra podstawy z zajęciem układu komorowego Basal nuclei with involvement of the ventricular system	1	2	jeden z guzów wychodzący ze sklepienia wypełnia obie komory i nacieka śródmózgowie One of the tumors fills both ventricles and infiltrates the midbrain
Guzy mózdzku Cerebellar tumors			
Półkula lewa Left hemisphere	Robak Vermis	Półkula prawa Right hemisphere	
6	2	2	
Guzy pnia mózgowego Tumors of the brainstem			
1. Blaska czworacza Lamina quadrigemina			— guz nacieka wzgórki wzrokowe i spoidło wielkie The tumor infiltrates the thalami and the corpus callosum
2. Opuszka Medulla			— znakomita część guza leży poza opuszką w oponie — The greater part of the tumor lies beyond the bulb in the meninges
Inne Others			
1. Światło komory IV Lumen of the fourth ventricle			
2. Położenie szyszynczaka Position of the pineoma			

Tabela 2. Guzy półkuli mózgu i pnia mózgowego. Średnia wieku: 36,32
 Table 2. Tumors of the cerebral hemisphere and brain stem. Mean age: 36,32

0—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
1	6	12	15	22	9	2

Guzy mózdzku

Tumors of the cerebellum

Średnia wieku: 12,6 lat

Mean age: 12,6 years

0—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
5	3	2	—	—	—	—

Inne
Others

Średnia wieku: 17,00 lat

Mean age: 17.00 years

0—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
—	2	—	—	—	—	—

Razem
Total

0—10	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
6	11	14	15	22	9	2

niejszą grupę wieku gwiaździaków o lokalizacji mózgowej stanowi 4 i 5 dziesiątek lat, a dla guzów mózdzku 1 dekada życia. Ponadto zwraca uwagę wzajemna zależność wieku chorego i histologicznego typu guza. Obserwuje się bowiem niewątpliwą równoległość zachodzącą między średnią wieku chorych a stopniem morfologicznej niedojrzałości gwiaździaka. Najniższą średnią wieku (12,6) wykazuje gwiaździak włóknikowy mózdzku, stanowiący guz o najwyższym stopniu zróżnicowania tkankowego i najmniejszej złośliwości klinicznej. Następne miejsce w tym szeregu zajmuje gwiaździak włóknikowy mózgu o średniej wieku 34,4 lata, dalsze miejsca zajmują gwiaździak protoplazmatyczny — 36,4 lata, gwiaździak mieszany — 42,5 lat i wreszcie gwiaździak płodowy — 44,9 lat.

Mimo stosunkowo nieznacznej różnicy średnich wieku dla gwiazdziaków włókienkowych mózgu i dla gwiazdziaków protoplazmatycznych — najwyższe częstotliwości ich występowania przypadają na inne grupy wieku. I tak dla gwiazdziaka włókienkowego przypada ona na czwarty dziesiątek lat, dla protoplazmatycznego — na piąty, podobnie zresztą, jak dla gwiazdziaków mieszanego i płodowego, osiągając przy tym wartości nieco zbliżone do glejaka wielopostaciowego.

4. Założenia klasyfikacyjne

Z danych piśmiennictwa, przedstawionych w pierwszej części pracy, wynika, że zagadnienie klasyfikacji i podziału gwiazdziaków pozostaje nadal sprawą otwartą. Na podstawie spostrzeganych obrazów morfologicznych podzieliliśmy nasz materiał na trzy zasadnicze grupy:

- a) gwiazdziaki włókienkowe — *astrocytoma fibrillare*,
- b) gwiazdziaki bezwłókienkowe — *astrocytoma afibrillare*,
- c) gwiazdziaki mieszane — *astrocytoma mixtum*.

Za zasadnicze kryterium podziałowe przyjęliśmy zdolność wytwarzania przez gwiazdziakową komórkę nowotworową włókienek glejowych, wybarwiających się metodą Holzera. Cechą charakterystyczną gwiazdziaków włókienkowych jest obecność obfitowłókienkowej istoty międzykomórkowej oraz komórek gwiazdzistych o długich, cienkich wypustkach, posiadających w impregnacji Calaja cechy upodabniające je do prawidłowego astrocytu włókienkowego, występującego w normalnej tkance nerwowej lub też w reaktywnych procesach glejowych. Cechą charakterystyczną gwiazdziaków bezwłókienkowych jest z kolei obecność ich bezwłóknistej istoty międzykomórkowej. Nie stanowią one jednolitej grupy morfologicznej, gdyż brak zdolności wytwarzania włókienek cechuje zarówno komórki nowotworowe o cechach zbliżających je do makrogleju protoplazmatycznego, jak i komórki stanowiące odpowiednik rozwojowej postaci makrogleju — astroblasty. Grupę gwiazdziaków bezwłókienkowych dzielimy więc na gwiazdziaki protoplazmatyczne i gwiazdziaki płodowe. Te ostatnie uważamy za odmianę gwiazdziaka, a nie odrębną grupę glejaków. Za stanowiskiem tym przemawia fakt, że gwiazdziaki płodowe nie stanowią właściwie nigdy czystego guza astroblastycznego. Astroblasty występują w zasadzie na podłożu typowego „zróznicowanego” makrogleju nowotworowego. O rozpoznaniu gwiazdziaka płodowego decydują jedynie stosunki ilościowe: większe nagromadzenie astroblastów w gwiazdziakowym utkaniu nowotworu. Guz o utkaniu astroblastycznym jest w istocie rzeczą taką samą odmianą gwiazdziakową, jak na przykład guz o przewodzie komórek tucznych lub

włosieniowatych. Różnice obrazu morfologicznego, jak i dynamiki rozwojowej obu ostatnio wymienionych grup gwiaździakowych, jakkolwiek dość znaczne, nie stanowią podstawy do wyodrębnienia ich w samoistną grupę glejaków. Mieszczą się one w dużej grupie gwiaździaków. Rzecz ma się podobnie z gwiaździakiem płodowym, który w naszym przekonaniu stanowi odrębną postać gwiaździaka, a nie odrębny nowotwór glejowy. Dla podkreślenia tego związku w dalszej części pracy używamy określenia *astrocytoma astroblasticum*, dla odróżnienia od *astroblastoma*, uważanego za odrębny guz glejowy.

Mianem gwiaździaków protoplazmatycznych określamy tę grupę gwiaździaków bezwłókienkowych, których podstawowy składnik komórkowy swoim obrazem morfologicznym przypomina prawidłowy lub odczynowy glej protoplazmatyczny. Nie utożsamiamy z tą grupą guzów o przeważających w utkaniu tucznych komórkach glejowych. W piśmiennictwie obserwuje się tendencję do stawiania znaku równości między tymi dwoma typami komórek, a wtórnie i nowotworami z nich zbudowanymi. Komórki tuczne występują we wszystkich rodzajach gwiaździaków tak włókienkowych, jak i bezwłókienkowych. Wydaje się, że stanowią one swoistą formę zwyrodnienia komórek szeregu astrocytarnego. Ich występowanie wskazuje na istnienie pewnych zaburzeń w rozwoju guza i posiada istotne znaczenie prognostyczne. Ze względu na powszechność ich występowania proponuje odnotowywanie ich obecności w rozpoznaniu guza określeniem „gwiaździak ze zwyrodnieniem tucznym”, dodając do tego tkankową charakterystykę guza: włókienkowy, protoplazmatyczny, płodowy itp. Określenie *astrocytoma gemistocyticum* rezerwuję natomiast dla tych gwiaździaków, których wyłącznym lub niemal wyłącznym składnikiem komórkowym są komórki tuczne. Równocześnie na podkreślenie zasługuje znaczna płynność przejść pomiędzy poszczególnymi grupami gwiaździaków, uniemożliwiająca niejednokrotnie ściśle rozgraniczenie jednych postaci od drugich. Wynikiem tego jest konieczność wydzielenia pośredniej grupy gwiaździaków, określanej mianem gwiaździaka mieszanego, łączącego cechy morfologiczne zarówno gwiaździaka włókienkowego, jak i protoplazmatycznego.

Z kolei w każdej grupie gwiaździaków na podstawie ich obrazu morfologicznego można by wyróżnić szereg nowych podgrup. Wydaje się jednak, że dalsze klasyfikacyjne rozbijanie tych nowotworów jest niecelowe, tym bardziej że na kształtowanie się obrazu morfologicznego guza wpływa cały szereg czynników leżących poza nim samym, takich choćby jak umiejscowienie i charakter podłoża tkankowego. Grupy klasyfikacyjne mają swój sens tylko wtedy, gdy znajdują one swój odpowiednik kliniczny, a tym samym posiadają znaczenie prognostyczne.

Równocześnie należy pamiętać, że gwiazdziaki nie stanowią samodzielnej grupy nowotworowej; są one tylko klinicznie i morfologicznie odrębną postacią dużej grupy guzów glejowych — glejaków. W związku z tym istnieją liczne postaci przejściowe, zawierające występujące obok siebie komórki należące do różnych szeregów komórek glejowych. Guzy tej grupy zasługują na określenie glejaka mieszanego (w odróżnieniu od gwiazdziaka mieszanego).

IV. OMÓWIENIE MATERIAŁU

Grupa I — Gwiazdziaki włókienkowe

Gwiazdziaki włókienkowe, najliczniejsze w naszym materiale, omawiamy w dwóch grupach lokalizacyjnych — mózdkowej i mózgowej — ze względu na powszechnie znane ich różnice zarówno kliniczne, jak i morfologiczne.

Gwiazdziak włókienkowy mózdku

Grupa ta obejmuje 10 gwiazdziaków włókienkowych mózdku. Są to zarówno guzy o lokalizacji półkulowej, jak i położone w linii środkowej, z tym że każdorazowo obejmowały one również jedną z półkul mózdku. We wszystkich przypadkach nowotwór rozwijał się głęboko w obrębie istoty białej półkuli lub robaka, niekiedy dochodząc do powierzchni zewnętrznej, gdzie prześwituje przez scieńczałą korę do przestrzeni podpajęczynówkowej. W pewnym odsetku przypadków guz wnikał do światła komory IV, niekiedy wypełniając ją całkowicie. O ile można było ocenić w czasie zabiegu operacyjnego, większość guzów miała wyraźnie wzmożoną spistość i szarosinawe zabarwienie. Niekiedy makroskopowo guz wydawał się dobrze odgraniczony od otoczenia, co nie zawsze zresztą znajdowało swój odpowiednik mikroskopowy. W połowie przypadków guz zawierał dużą jamę wypełnioną żółtobursztynowym, krzepnącym płynem. W 3 przypadkach guz miał charakter drobnego guzka ściennego, położonego w ścianie jamy rzekomotorbielowej. W pozostałych jamy położone były w obrębie litego utkania nowotworowego.

W obrazie mikroskopowym utkanie guzów jest ubogokomórkowe, nie wykazując na ogół jakichkolwiek swoistych układów tkankowych. W niewielkim odsetku przypadków we włókienkowym zrębie guza występują pasmowate lub wirowate układy lub też spostrzega się zagęszczenie komórek nowotworowych dokoła naczyń. Zrąb guza tworzy wyraźna już w barwieniach przeglądowych siateczka (ryc. 1), uwidaczniająca się

o wiele wyraźniej w barwieniu Holzera, a nawet Bielschowsky'ego. Poza wspomnianymi układami zrębowymi, guz jest zupełnie bezstrukturalny. W oczkach siateczki zrębu guza znajdują się komórki nowotworowe. Uderza jednotypia komórkowa, jakkolwiek zaznacza się pewna niewielka zmienność kształtów komórek. Obok przeważających komórek o jądrach okrągłych i owalnych występują liczne postaci z jądrami wydłużonymi o zarysach pałeczkowatych. Jądra w większości bogate w chromatynę. Niewielki stosunkowo odsetek komórek ma jądro jaśniejsze, z luźniejszym utkaniem chromatyny. Są one nieco większe od jąder bogatych w chromatynę. W nielicznych jądrach spotyka się rzekome jąderka. Cytoplazma w barwieniach przeglądowych z zasady nie uwidacznia się lub też występuje w postaci jasnoróżowego rąbka, niekiedy z gwiaździsto odchodzącymi wypustkami. W impregnacji sposobem Cajala i w barwieniu Holzera wypustki komórkowe są cienkie, długie, mało regularne (ryc. 2). Obok opisanych najczęstszą składową komórkową stanowią pilocyty. Są one albo równomiernie rozsiiane w utkaniu guza, albo też w dużych połaciach stanowią element dominujący. Nie spotykałem jednak przypadku o utkaniu wyłącznie pilocytarnym. Znacznie skąpszą domieszka komórkową stanowią jedno- lub kilkujądrowe tuczne komórki glejowe. W połowie przypadków obserwowaliśmy występowanie komórek o cechach gleju skąpowypustkowego. Wydawało się, że stanowiły one pozostałości podłoża, na którym rozwijał się nowotwór. W niewielkich ilościach występowała domieszka astrocytów plazmatycznych, astroblastów i spongioblastów biegunowych. Zaledwie w 1 przypadku znaleziono pojedyncze formy podziałów komórkowych, nie spotykano w ogóle komórek olbrzymich. W 4 przypadkach, i to sporadycznie, występowały niewielkie kilkujądrowe zespólnie glejowe. Nierównie rzadziej znajdowano jednojądrzaste przerosłe komórki glejowe. Prawie w ogóle nie obserwowano zmian wstecznych w komórkach — zaledwie pojedyncze egzemplarze drobnoziarnistego rozpadu jąder i zmian wodniczkowych, głównie w jądrach komórek. Stosunkowo liczne złogi wapnia występowały w 8 przypadkach. Miały one postać drobnych, sferycznych grudek lub większych konglomeratów złożonych z małych, pojedynczych kuleczek. Złogi wapnia rozsiiane były równomiernie w mięszu guza, niekiedy, choć nie zawsze, zagęszczały się w sąsiedztwie naczyń, jak w przypadku A. 69, gdzie najintensywniejsze zwapnienia występowały w otoczeniu równie zwapniałych naczyń, kiedy indziej masywne złogi wapnia leżały nie w samym nowotworze, lecz w korze mózdzku otaczającej nowotwór. Tylko w dwóch przypadkach znaleziono pojedyncze włókna Rosenthala. Stosunkowo często spotykano w guzach drobne jamki rzekomotorbielkowe pochodzenia przesiękowego. Spozstrzegaliśmy je w 8 przypadkach, i to zarówno w obrębie litych gu-

zów, w których występowały makroskopowo widoczne jamy, jak i w tych, które ich nie posiadały. Ponadto widoczne były również w utkaniu guzków ściennych. Nie udało się stwierdzić związku ich występowania z charakterem utkania guza ani też z ich położeniem w guzie. Torbielki rzekome wypełnione były skrzeplą, eozynofilną, jednolicie szklistą masą lub też delikatną siateczką włóknikową. Komórki nowotworowe na obwodzie jamek nieznacznie zagęszczone. Ogniska martwicy widzieliśmy jedynie w 3 przypadkach, w jednym z nich z intensywną „rozbiórką ruchomą”. Sieć naczyniowa ogólnie uboga, znacznie jednak bogatsza niż w otaczającej tkance mózdkowej. Naczynia równomiernie rozłożone z obecnością wyraźnych zagęszczeń dokoła ognisk martwiczych i około torbieli oraz w obrębie nacieczonej guzem opony. Spostrzega się pewien związek liczby naczyń z bogactwem komórkowym danego obszaru; z jego wzrostem zagęszcza się sieć naczyniowa. W większości przypadków ściany naczyniowe wykazują obecność zmian włóknistych, których nasilenie waha się od ledwie dostrzegalnych do stanu prawie całkowitego zamknięcia światła naczyniowego. Stosunkowo rzadko, bo tylko w 2 przypadkach, występowały zeszkliwienia i zwapnienia ścienne, te ostatnie wyłącznie w obszarze tkanki martwiczej. Niespodzianką był wysoki odsetek zmian w śródbłónkach naczyń, a mianowicie aktywizacja komórek śródbłonkowych i ich rozplenu (4 przypadki), nowotworzenie naczyń w postaci kłębków naczyniowych (3 przypadki), konwolucji (3 przypadki) i zatok naczyniowych (1 przypadek). Niekiedy obrzęk przestrzeni Robin-Virchowa i nieliczne, nieznaczne okołonaczyniowe nacieki zapalne. Tkanka łączna w utkaniu guzowym bądź pochodzenia oponowego, przy naciekaniu guzem opon miękkich, bądź też w postaci wytwórczego wału włóknistonaczyniowego, dookoła ognisk martwicy. Niewielka ilość włókien łącznotkankowych wnika na krótkiej przestrzeni od przydanki naczyń w obręb utkania guza. Opony nacieczone guzem w 3 przypadkach. Komórki nowotworowe występują tu w gniazdach otoczonych oponową tkanką łączną. Guz rozrasta się w oponach niekiedy ponad niezmiennymi lub tylko uciśniętymi zrazikami mózdku.

Bardzo charakterystycznie w stosunku do guza zachowują się komórki nerwowe mózdku. Guz zatrzymuje się na granicy warstwy ziarnistej kory mózdku lub też wciąga ją w swoje utkanie. W tym przypadku nawet w dość głębokich pokładach guza obserwować można było ścięczałe pasma tej warstwy komórek, której pojedyncze elementy mają zupełnie dobrze zachowane właściwości morfologiczne. Komórki Purkiniego natomiast giną i występują jedynie w postaci cieni, które spotkać można w części brzeżnej guza w nienacieczonej, a tylko uciśniętej korze. Znamienne w tych razach zachowują się komórki warstwy Bergmana —

spostrzega się ich znaczne pobudzenie i rozplem. Zachowane włókna nerwowe w utkaniu guza występują w niewielkiej ilości jako pojedyncze sfragmentaryzowane aksony. Nieliczne fragmenty wyrodniałych osłonek mielinowych. W tej grupie guzów wznowy nie obserwowano.

Gwiaździak włókienkowy mózgu

Grupa mózgowa w materiale naszym obejmuje 31 przypadków, co stanowi przeszło 1/3 całości materiału. Są to guzy przede wszystkim istoty białej półkul mózgowych, niejednokrotnie naciekające jednak korę mózgu, a nawet przerywające niekiedy graniczną błonę glejową i przechodzące na opony miękkie, gdzie rozwijają się pomiędzy ich włóknistymi pasmami. Czasami jednak wzrost guza zatrzymuje się bardzo ostro na granicy odmiennych struktur anatomicznych podłoża, głównie kory mózgowej. Na przykład w przypadku A. 6 w naciekająco wzrastającym guzie znaleźliśmy ostrą granicę wzrostu na najniższej warstwie kory, w przypadku A. 17 — ostrą linię graniczną guza wytyczało utkanie komórkowe tasiemeczki zębatej, a w innym znów wyściółka.

Ogólnie cechą tego typu guzów o lokalizacji mózgowej jest rozlany naciekający wzrost, o trudno uchwytnych granicach guza zarówno w badaniu makro- jak i mikroskopowym. Prowadzi to do rozległego zajmowania obszarów tkanek podłoża nawet takich, które makroskopowo sprawiają wrażenie zupełnie wolnych od nowotworu. Czasem guz przechodzi poprzez spoidło wielkie mózgu na drugą półkulę. W naszym materiale zjawisko to stwierdziliśmy w 4 przypadkach. W jednym z nich guz wychodził ze sklepienia mózgu, skąd przez ciągłość przechodził do spoidła wielkiego, a z niego do obu półkul. W pozostałych przypadkach guz rozwijał się pierwotnie w jednej z półkul, a następnie wzdłuż pasm włókien nerwowych przechodził na spoidło. W 1/4 gwiaździaków włókienkowych są obecne zmiany rzekomotorbielowate uchwytnie w obrazie makroskopowym. W 4 przypadkach znajdowaliśmy pojedyncze, duże jamy, wypełnione żółtym, ksantochromicznym płynem, krzepnącym po wypuszczeniu, a w 3 pozostałych w miejsce pojedynczej — liczne drobne jamki wypełnione płynem o opisanych wyżej właściwościach.

Zasadniczą cechą obrazu mikroskopowego gwiaździaków włókienkowych jest znaczne ubóstwo i monotypia komórkowa. Komórki guza leżą w gęsto zbitej lub luźno utkanej siateczce zrębowej, najczęściej bez jakichkolwiek swoistych układów strukturalnych, niekiedy tylko z wyraźną tendencją do tworzenia pasm i wirów. Oczywiście, nie ma tu mowy o pasmach w sensie opisywanym w *spongioblastoma polare*, jednakże w pewnym odsetku przypadków pasmowatość układów włóknistych

jest bardzo wyraźna (ryc. 3, 4). W naszym materiale dotyczyła ona 10 przypadków, co stanowiło 1/3 ogólnej liczby tego typu nowotworów. Ten rodzaj utkania zrębowego wiąże się ściśle z odmiennym kształtem komórek. Występują tu głównie komórki o jądrach osełkowato wydłużonych typu pilocytarnego lub spongioblastycznego. Układy te występują bądź w całym guzie, bądź też zajmują tylko jego ograniczone obszary. Poza układami pasmowatymi oraz niewielką ilością słabo wyrażonych okołonaczyniowych zagęszczeń komórek guz ma z zasady obraz całkowicie bezstrukturalny. Włóknista sieć zrębowa, uwidaczniająca się już w zwykłych barwieniach komórkowych, jest jeszcze wyraźniejsza w barwieniach wg Bielschowsky'ego i Holzera. Komórki guza w barwieniach przeglądowych uwidoczniają się w postaci jąder pozbawionych całkowicie cytoplazmy lub też otoczonych tylko jej wąskim rąbkim. Rozpiętość wielkości jąder stosunkowo nieznaczna. Jej wahania wiążą się ściśle ze zmianami w zawartości chromatyny. Mniejsze, z reguły okrągłe lub owalne jądra zawierają zbitą, bogatą sieć chromatynową. W większych natomiast zręb chromatynowy jest znacznie luźniejszy, uboższy. Jądra obu typów, stanowiące właściwie tylko różny stopień aktywacji tej samej komórki nowotworowej, mają typową, ostro obrysowaną błonę jądrową. Z zasady są one pozbawione jąderek. Zawierają jednak niekiedy w swoim wnętrzu pojedyncze lub kilka grudek chromatynowych regularnie okrągławych, intensywnie zasadochłonnych mogących sugerować jąderko. Proporcja obu typów jąder zmienna, najczęściej jednak przeważają jądra mniejsze ze zbitą chromatyną.

W impregnacji wg Cajala wybarwiają się w sposób typowy nie-uwidocznione w zwykłych barwieniach przeglądowych ciała komórkowe wraz z nieregularnym systemem wypustek, cienkich, długich, występujących w mniejszej liczbie niż w astrocytach protoplazmatycznych. Obrysy ciała komórkowego, jak i wypustek mniej regularne niż w astrocytach normalnych lub odczynowych. Komórki guza właściwie można uważać jedynie za podobne do astrocytów włóknienkowych tkanki nienowotworowej. W barwieniu wg Holzera ten typ guza wykazuje wybarwione komórki wraz z wypustkami. Poza tym zasadniczym typem utkania komórkowego spotykamy w opisywanej grupie guzów domieszkę komórek o innym charakterze. Najczęstszą komponentę komórkową stanowią tuczne komórki glejowe (ryc. 5). Były one obecne w różnych proporcjach w 22 przypadkach mózgowych gwiazdziaków włóknienkowych; występują one bądź jako równomiernie rozłożona, bądź ogniskowo zagęszczona domieszka komórkowa. Niekiedy natomiast nagromadzenie ich jest tak duże, że występują one jako równorzędny partner komórkowy astrocytów włóknienkowych. Gemistocyty charakteryzuje płatowata, kwa-

sochłonna cytoplazma, o wybitnie szklistym wyglądzie. Niektóre z nich mają centralne przejaśnienia cytoplazmy przy jej obwodowym zagęszczeniu. Obrazy te przez odległą analogię przypominają komórkę nerwową ze zwyrodnieniem osiowym. Jądra gemistocytów zawsze odśrodkowo położone, jakby zepchnięte, występują pojedynczo lub po kilka w wianuszkowatym układzie na obwodzie komórki. Są to zwykle jądra z dużą zawartością chromatyny, pyknotyczne, obkurczone, niekiedy zdeformowane, bez typowej dla zdrowej komórki astrocytarnej ziarnistości chromatynowej i ostro obrysowanej błony jądrowej. Wypustki gemistocytów są stosunkowo mało liczne, cienkie, krótkie, uwidaczniają się zarówno w zwykłych barwieniach, jak i w impregnacji złotem (ryc. 6). Drugim dodatkowym elementem komórkowym w utkaniu gwiaździków włókienkowych są komórki włosieniowate (pilocyty), charakteryzujące się cienkim, osełkowatym, wydłużonym jądrem i obecnością długiej, nitkowanej wypustki, wychodzącej z jednego bieguna komórki lub z obu. Pilocyty również występują bądź sporadycznie, rozsiane wśród typowego utkania guza, bądź stanowią element przeważający. Występują one głównie w częściach guza, wykazujących pasmowato-włókniste układy zrębu. Domieszka pilocytów jest znacznie rzadsza niż komórek tucznych. Znajdowaliśmy je zaledwie w 8 przypadkach, z czego w 2 stanowiły one przeważający element komórkowy. Niewielką domieszkę komórkową w utkaniu *astrocytoma fibrillare* stanowią rzadko tylko znajdowane spongioblasty biegunowe, astroblasty i komórki mikrogleju. Te ostatnie stanowią niewątpliwie element pochodzenia autochtonicznego. Typowo spostrzegaliśmy natomiast dość liczne komórki o cechach gleju skąpowypustkowego. Ponadto dość często widywaliśmy przerośnięte komórki gwiaździste, wielokrotnie przewyższające rozmiary zwykłego astrocytu. Mają one zazwyczaj wielkie, nerkowate, zwykle hyperchromatyczne jądro oraz dużą, jasną, kwasochłonną protoplazmę.

Komórki olbrzymie znajdowaliśmy jedynie w 6 przypadkach. Występują one na ogół pojedynczo, niekiedy tylko w niewielkich zagęszczeniach. Elementem nieco częstszym, a genetycznie wydaje się spokrewnionym z komórkami olbrzymimi są tzw. „konglomeraty jądrowe”, stanowiące drobne skupienia, składające się z kilku lub kilkunastu, z zasady hyperchromatynowych jąder, zbliżonych morfologicznie do grudek glejowych, występujących przy odczynowym rozplemie gleju.

Podziały komórkowe były nieliczne. Pojedyncze obrazy mitoz spostrzegaliśmy w 9 przypadkach, z zasady liczniejsze w tych guzach, które zdradzały już i inne cechy anaplazji. Spostrzegaliśmy dwa typy zmian wstecznych w komórkach w postaci zwyrodnienia wodniczkowego komórek nowotworowych bądź też drobnoziarnistego rozpadu ich jąder. Ostatni typ zmian był nieco częstszy i niekiedy występował dość obficie.

Zmiany wodniczkowe występowały rzadziej, bowiem tylko w 6 przypadkach. Dotyczyły one zarówno cytoplazmy, jak i jąder komórek guza. Nasilenie ich było zmienne, od minimalnych aż do wypełniających całe wnętrze komórki. W tych razach komórka przybierała postać dużego pęcherzyka wodniczkowego, otoczonego resztkami normalnych struktur komórkowych. Zmiany te szczególnie często dotyczyły komórek tucznych i olbrzymich. W obrazie komórkowym tej grupy gwiazdziaków zwracało uwagę występowanie drobnych ognisk cechujących się znacznym bogactwem komórek i ich odmiennością morfologiczną. Były to komórki o jądrach drobnych, okrągłych, rzadziej owalnych, zawierających dużą ilość ziaren chromatyny. Nie impregnowały się one solami złota. Swoją morfologią przypominały one nieco komórki gleju skąpowypustkowego. Były one jednak znacznie większe od nich, bogatsze w chromatynę i nie uwidaczniał się w nich charakterystyczny dla oligodendrogleju — rąbek przejaśnienia dookoła jądra. Komórki te określiliśmy jako nie różnicowane komórki glejowe. W ogniskach tych obecne były mitozy, pojedyncze komórki olbrzymie oraz konglomeraty jądrowe, niekiedy również drobne ogniska martwicze. Ich sieć naczyńowa była bogatsza niż w powstałych częściach guza. Tego typu ogniska anaplastyczne znaleźliśmy w 7 z naszych przypadków.

Włókna Rosenthala w postaci intensywnie kwasochłonnych tworów kulistych i pałeczkowatych obecne były w 5 przypadkach, złogi wapnia w 8. Wapń występował w guzach jako drobne sferyczne kulki, zbijające się niekiedy w większe, nieregularnych kształtów konglomeraty. Największe nasilenie złogów wapnia występowało w obszarach granicznych guza, na jego przejściu w tkankę zdrową, a niekiedy już w tkance zmienionej. Drugim miejscem predylekcyjnym złogów wapnia były obszary okołonaczyniowe.

Zmianą stosunkowo często spostrzeganą w naszym materiale mózgowych gwiazdziaków włókienkowych było występowanie ognisk martwiczych. Spostrzegaliśmy je w 7 przypadkach; każdorazowo miały one charakter martwicy skrzepowej. Martwica zajmowała dość duże, pojedyncze pola, zajmujące niekiedy rozległe obszary guza, głównie w jego części środkowej, bądź też miała charakter licznych, drobnych, rozsianych, źle odgraniczonych od otoczenia ognisk. W obszarach martwiczej tkanki w większości nie było żadnych zmian wytwórczych. Tylko w jednym przypadku rozległej martwicy znaleźliśmy w obrębie niej oznaki rozbiórki ruchomej z udziałem bujających kapilarów i magroforów, oraz obrazy zmian rozplywnych, charakteryzujące się powstawaniem wśród martwicy rozległych przestrzeni, wypełnionych ściętym płynem białkowym. Obrazy mikroskopowe sugerowały, że przestrzenie te powstawały przez zlewanie się kilku mniejszych. Ogniska martwiczej tkanki w większości były źle

odgraniczone od tkanki zdrowej, miały mało ostre, zatokowate brzegi. Tylko w jednym przypadku dookoła ogniska rozpadu obecne było rzekomopalisadowate zagęszczenie komórek nowotworu. W połowie przypadków w „zdrowej tkance” guzowej w otoczeniu martwicy obecny był znaczny rozplem naczyń oraz gruby wał włóknisty, głównie kollagenowy, z dużą domieszką włókien siateczki, a niekiedy z zawartością makrofagów i nacieków zapalnych. Od strony odczynowego wału włóknisto-naczyniowego, otaczającego ognisko martwicy, do jej wnętrza wnikały pojedyncze włókna retikuliny.

Obok ognisk martwiczych w gwiaździaku włóknienkowym występowały drobne mikroskopowe jamki. Spostrzegliśmy je w 50% przypadków. W 3 przypadkach obok nich stwierdziliśmy duże makroskopowe torbiele rzekome. Mikroskopowe „torbielki” są właściwie drobnymi ogniskami nagromadzenia płynu przesiękowego. Na ten ich charakter wskazywał między innymi ich bliski związek z naczyniami. Były to w większości drobne, okrągłe jamki otoczone nieznacznym zagęszczeniem komórek nowotworowych, powstałym na skutek ich rozsunęcia. Jamy wypełnione były prawie zawsze szklistymi, ściętymi masami białkowymi, niekiedy zaś były puste, a jeszcze rzadziej w ich świetle zawarta była delikatna kwasochłonna siateczka włókien. Jamy te czasami łączyły się po kilka lub kilkanaście w większe przestrzenie. W obrębie wypełniającej je szklistej substancji można spotkać pojedyncze zachowane komórki nowotworowe lub makrofagi. Niekiedy obok drobnych jamek obserwowano większe nieregularne skupienia ściętego płynu, rozsuwające na dużych obszarach utkanie guza. Stanowi to wyraz bardzo znacznych zmian obrzękowych nowotworu. Unaczynienie gwiaździaków włóknienkowych umiarkowane, w większości równomiernie rozmieszczone we wszystkich częściach guza. W 4 przypadkach sieć naczyń zagęszczała się w sąsiedztwie ognisk martwiczych lub w otoczeniu torbieli rzekomych, a w 3 guzach spostrzegano wyraźne różnice rozkładu naczyń w zależności od zmian w utkaniu nowotworu. W częściach bogato komórkowych wzrastała ilość naczyń. W przeważającej liczbie przypadków obserwowaliśmy różnego stopnia zmiany włókniste ścian naczyniowych, rozległe lub ograniczone do poszczególnych odcinków guza. Stosunkowo często w tym typie gwiaździaków współtowarzyszyły im zmiany szkliste ścian naczyń (5 przypadków), rzadziej, bo tylko w 2 przypadkach, odcinkowe zwapnienia. Zmiany w śródbłonku naczyń, w sensie jego aktywacji i rozplemu, były stosunkowo rzadkie (w porównaniu z innymi typami gwiaździaków). Podobnie rzadkie były obrazy tzw. kapilaryzacji pogrubiałej przydanki oraz kapilaryzacji światła naczyniowego. Kłębuszki naczyniowe spostrzegano tylko w 2 przypadkach, pętle naczyniowe i tzw. „konwoluty” tylko w 1 przypadku. W 1 przypadku obecny był drobny twór naczyniakowa-

ty, położony wśród utkania gwiaździaaka. Stosunkowo często spostrzegano wybitne poszerzenie okołonaczyniowej przestrzeni Robina-Virchowa. Wydaje się, że stoi to w ścisłym związku ze zmianami obrzękowymi, w guzie. W 50% przypadków w utkaniu nowotworowym występowały drobne nacieki zapalne, położone okołonaczyniowo bądź w ścianach naczyń. Leżały one zazwyczaj albo w bezpośrednim otoczeniu ognisk martwiczych, albo też wśród samej martwicy dokoła zachowanych w niej naczyń. Niekiedy drobne nacieki okołonaczyniowe spostrzegano również w tkance zdrowej otaczającej guz. W skład nacieków wchodziły głównie elementy drobnookrągłokomórkowe. W naciekach okołomartwiczych występowała pewna domieszka komórek żernych z ziarnistą protoplazmą.

Gwiaździaak włóknienkowy z natury swojej rozwija się w istocie białej. Niejednokrotnie widywaliśmy jego naciekanie w obręb formacji szarych, a nawet przechodzenie na opony. Wyrażna inwazja opon miała miejsce w 4 przypadkach. Tkanka łączna występowała w guzie bądź w postaci wału włóknisto-naczyniowego okołomartwiczego, obserwowanego w 3 guzach, bądź też krótkich retikulinyowych mostków okołonaczyniowych (4 przypadki) lub międzynaczyniowych (3 przypadki). Rozległe blizny włókniste obserwowaliśmy w 2 przypadkach, w 1 zaś świeżą organizację mezodermalną ogniska martwiczego.

Stosunkowo często spotykało się w utkaniu guzów zachowane komórki nerwowe, szczególnie obfite w ich częściach brzeżnych. W 50% przypadków spotykaliśmy stosunkowo dobrze zachowane neurocyty. W 3 gwiaździaakach włóknienkowych występowały obrazy wzrostu perineurocytarnego w postaci wybitnej satelitozy nowotworowej. Komórki nowotworowe otaczające neurocyty miały cechy oligodendrocytów. Równie często jak komórki nerwowe spotykaliśmy w utkaniu nowotworowym zachowane włókna osiowe. Ich ilość maleje bardzo znacznie w kierunku części centralnej guza, równocześnie nasila się ilość zmian zwyrodnieniowych w aksonach, w postaci ich zgrubienia i rozpadu. Szczególnie interesujące obrazy zwyrodnień włókien osiowych występowały w barwieniach wg Bielschowsky'ego. W przypadkach wybarwionych na mielinę wg Spielmayera obserwowano się fragmenty rozpadłych osłonek rdzennych. W naszym materiale obserwowaliśmy 1 przypadek wznowy gwiaździaaka włóknienkowego. Uzyskany materiał po 4-miesięcznym okresie przerwy między 1 a 2 zabiegami nie wykazywał zasadniczych różnic morfologicznych.

Grupa II — Gwiaździki bezwłókienkowe

Gwiaździk protoplazmatyczny

Do tej grupy należy 20 przypadków. Były to guzy umiejscowione wyłącznie w półkulach mózgu. Część z nich umiejscowiona była w obrębie kory mózgu; można to jednak było określić jedynie w przypadkach bardzo małych guzków. Większość ze względu na rozmiary nie ograniczała się wyłącznie do kory, zajmując również istotę białą, jak i szare formacje podkorowe. W 1 przypadku guz naciekał również opony miękkie, a nawet przechodził na oponę twardą. Guzy charakteryzował naciekający typ wzrostu. W nielicznych spośród nich można było prześledzić ostrą linię graniczną z otoczeniem. Przewaga materiału biopsyjnego nie pozwala na pełną ocenę tego zagadnienia, w kilku jednak przypadkach znajdowano potwierdzenie mikroskopowe dla spostrzeżeń operacyjnych. Guzy w 3 przypadkach przechodziły przez spoidło wielkie mózgu na stronę przeciwległej półkuli, a w 1 obserwowano się również rozległe naciekanie ścian komory bocznej. Większość guzów ma budowę litą, w 6 występowały makroskopowe jedno- lub dwukomorowe jamy wypełnione ksantochromicznym, krzepnącym płynem (nb. w jednym przypadku płyn nie krzepł). Spośród guzów zawierających torbiele trzy występowały w postaci guzków ściennych, w pozostałych jama leżała w mięszu guza. W porównaniu z guzami pierwszej grupy w gwiaździkach protoplazmatycznych występowały mikroskopowo znaczniejsze cechy niedojrzałości. Guzy były wyraźnie obficiej komórkowe, przy dość znacznych wahaniami zagęszczenia komórek nawet w obrębie tego samego nowotworu. Obfitość komórek niekiedy była tak duża, że ich jądra w znacznym stopniu przesłaniały formacje zrębowe, przedstawiające się na ogół jako delikatna siateczkowa pilśń glejowa.

We wszystkich przypadkach uzyskaliśmy ujemny wynik barwienia Holzera. Istota międzykomórkowa nie zawierała włókienek glejowych, zwracał uwagę zmienny rozrzut zagęszczenia jąder komórkowych. Obok pól o mniej więcej równomiernym rozłożeniu jąder występowały pola z kępkowatym ich zagęszczeniem lub też całe obszary różniące się od pozostałych części nowotworu znacznym stłoczeniem jąder komórkowych.

Obraz komórkowy guza był na ogół jednotypowy (ryc. 7), przy wyraźnie zaznaczonych różnicach barwliwości i wielkości jąder. Przeważającym elementem utkania komórkowego były komórki o jądrach okrągłych lub owalnych, niekiedy tylko ośłkowato wydłużonych. Podobnie, jak w *astrocytoma fibrillare* spotykaliśmy tu różne stopnie rozłożenia i zawartości chromatyny. Obok ciemnych jąder z obfitą zawartością

chromatyny spotykano jądra większe, jaśniejsze, uboższe w chromatynę, z bardzo wyraźnie obrysowaną błoną jądrową. Dominował ten rodzaj komórek. Większość komórek zawierała wąski, różowy rąbek protoplazmy, z zaznaczonymi niekiedy gwiazdzistymi odejściami wypustek. Komórki te w barwieniu Cajala miały cechy przypominające astrocyty protoplazmatyczne (ryc. 8, 9). Ilość ich wypustek była większa niż we włókienkowych, wypustki były nieco grubsze i krótsze. Drugim elementem komórkowym spotykanym obficie w tym typie gwiazdziaków były tuczne komórki glejowe. Ilość ich wahała się w szerokich granicach: w jednych guzach występowały one pojedynczo, w innych stanowiły one zasadniczy, a nawet wyłączny składnik komórkowy nowotworu. Ich znakomita przewaga w niektórych nowotworach uzasadnia wydzielenie tego rodzaju guzów w oddzielną podgrupę — gwiazdziak tuczno komórkowy (*astrocytoma gemistocyticum*). W moim materiale ten charakter miało 6 guzów. Ponieważ jednak i w niektórych pozostałych guzach tej grupy ilość komórek tucznych była bardzo duża, niekiedy zupełnie równorzędna z zasadniczym rodzajem komórek, nie wydawało mi się słuszne wydzielenie tej odmiany guzów w oddzielną grupę, tym bardziej że pozostałymi swoimi właściwościami morfologicznymi nie odbiegały one w sposób istotny od typu *astrocytoma protoplasmaticum*. Obraz morfologiczny gemistocytów jest dość różnorodny, obok małych jednojądrzastych, spotykaliśmy duże, niekiedy wręcz monstrualne, z licznymi często wianuszkowato ułożonymi jądrami. Poza tym zarówno charakterem protoplazmy, wypustek oraz jąder nie odbiegały one od gemistocytów opisywanych w *astrocytoma fibrillare*. W barwieniu Cajala przedstawiały się one jako duże, nieregularnie wieloboczne komórki z grubymi, krótkimi wypustkami.

Obok wymienionych typów komórkowych w gwiazdziaku protoplazmatycznym spotykaliśmy pojedyncze astroblasty, rozrzucone w tkance, wykazujące jednak wyraźną skłonność do układów okołonaczyniowych. W 2 przypadkach ilość astroblastów w pewnych obszarach guza była tak duża, że można by myśleć o mieszanym guzie astrocytarno-astroblastycznym. W pozostałych przypadkach komórki te spotykano tylko sporadycznie. Równie rzadko spotykaliśmy astrocyty włókienkowe, glej skąpodrzewiasty, spongioblasty biegunowe i pojedyncze komórki włosieniowate. Dość często natomiast spotykano przerosłe komórki gwiazdziste. Również w tym typie guza występowały dwie zasadnicze postaci zmian wstecznych w komórkach guzowych. Były to zwyrodnienia wodniczkowe i drobnoziarnisty rozpad jąder komórkowych — *kariorrhexis*. Tylko w pojedynczych guzach występował rozpad wypustek astrocytów (*clasmatodendrosis*) oraz pełzakowate zwyrodnienie komórek nowotworowych. Liczne objawy rozpadu jąder występowały w 5

przypadkach. Zmiany wodniczkowe były rzadsze, występowały głównie w komórkach tucznych, a tylko sporadycznie w innych.

Komórki olbrzymie, ogólnie nieliczne, występowały w 8 przypadkach. Ich charakter, podobnie jak w gwiaździakach włókienkowych, był niejednorodny. Obok tworów o charakterze tzw. „trawniczków glejowych”, spostrzegano typowe komórki olbrzymie, czasem (w 1 przypadku) o typie komórek Langhansa. W 2 przypadkach komórki olbrzymie miały cechy przerosłych gemistocytów. Podobnie często spotykaliśmy kępki hyperchromatynowych jąder komórek nowotworowych, określane jako „grudki glejowe”. Występowały one w 7 przypadkach. Rozsiane wśród utkania guza zazwyczaj występowały pojedynczo, a tylko w 1 przypadku były dość liczne. Mitozy spotykano rzadko, jednak proporcjonalnie znacznie częściej niż w *astrocytoma fibrillare* (7 przypadków). W większości przypadków były nieliczne, niekiedy tylko pojedyncze, a jedynie w 2 guzach ilość ich była dość znaczna. Włókien Rosenthala nie spotykano w ogóle, a skąpe złogi wapnia występowały w 2 przypadkach (brzeżne okolice nowotworu).

Bardzo często, bo w 15 przypadkach, co stanowi 75% guzów, występowały w nowotworze mikroskopowe jamki pochodzenia przesiękowego. Miały one postać małych, drobnych, ostro ograniczonych jamek oddzielonych od siebie bądź też łączących się po kilka w wielokomórkowe systemy. Rozkład ich był niekiedy rónomierny w całym guzie. W innych przypadkach ograniczały się one do jego poszczególnych części, np. centralnej lub otoczenia martwicy. Występowały one zarówno w guzach, które makroskopowo nie zdradzały obecności jam „rzekomotorbielowych”, jak i w nowotworach z makroskopowo stwierdzoną „torbielą”, a nawet w obrębie utkania guzków ściennych. Niekiedy obok małych jamek, otoczonych niewielkim zagęszczeniem komórek nowotworowych, spotyka się duże, nieregularne przestrzenie płynowe, rozsuwające na dużym obszarze utkanie guza. Przestrzenie te często miały wyraźny związek z naczyniami.

Większe i mniejsze jamki wypełnione były ściętą, szklistą substancją białkową. Rzadko tylko w niektórych jamkach spotykano siateczkę włóknika. Czasem wśród szklistej substancji wypełniającej „torbiel” leżały pojedyncze komórki żerne. W połowie przypadków gwiaździaków protoplazmatycznych spostrzegaliśmy występowanie ognisk martwicy bądź w postaci rozległego pola martwiczego zajmującego całą np. część centralną guza, bądź licznych, nieregularnych drobnych ognisk martwiczych, rozsianych po całym utkaniu nowotworu. Ta postać była znacznie częstsza. We wszystkich przypadkach była to martwica skrępowa. W żadnym guzie nie spotkaliśmy komórkowych wałów ograniczających o typie okołomartwiczych układów rzekomopalisadowatych. W 1

przypadku obecna była mezodermalna rozbiórka i organizacja ogniska martwiczego, a w innym rozplywanie obszarów martwiczych i wytwarzanie nieregularnych jam. Podkreślić wypada stosunkowo małą ostrość granic ognisk martwiczych. Ich brzegi były zatokowate. W $\frac{1}{2}$ przypadków ogniska martwicze nacieczone były limfocytami i leukocytami. W jednym z gwiazdziaków tuczno komórkowych występował typowy ropień.

Unaczynienie gwiazdziaków protoplazmatycznych było bogatsze niż w gwiazdziakach włókienkowych. W 14 przypadkach można je było ocenić jako zdecydowanie obfite, a tylko w 4 jako ubogie. Rozmieszczenie naczyń w większości guzów było równomierne z wyraźnym jednak zagęszczeniem dookoła ognisk martwiczych i jam „rzekomotorbielowych”. W 3 przypadkach sieć naczyniowa zagęszczała się na obwodzie guza. Większość naczyń była ukształtowana prawidłowo. Jednakże w stosunkowo dużej ilości guzów można było obserwować dość znaczne zmiany rozplemowe i wsteczne w ścianach naczyń. Najczęstszą zmianą, podobnie jak w *astrocytoma fibrillare*, było różnego stopnia i nasilenia zwłóknienie ścian naczyń obejmujące zarówno naczynia mniejsze, jak i większe. W jednym tylko przypadku znaleziono szkliwienie ścian naczyń, nie spotykano w ogóle zwapnień. Mimo dużych niekiedy zwłóknień w ścianach naczyń zaledwie w jednym guzie spostrzegano nieliczne obrazy kapilaryzacji przydanki. W porównaniu z gwiazdziakiem włókienkowym wzrosła w tej grupie ilość zmian w śródbłonkach naczyń. Pobudzenie i różnego stopnia rozplem śródbłonek naczyń występował aż w 8 przypadkach, kapilaryzacja światła naczynia w 3. Znacznie częściej występowały tu zjawiska nowotworzenia naczyń w postaci spętlen (3 przypadki), kłębków naczyniowych (8 przypadków) czy konwolucji (4 przypadki). Zakrzepy obserwowaliśmy w 3 guzach, głównie w obrębie ognisk martwiczych. W znacznym odsetku nowotworów (8 przypadków) występowały limfocytarne nacieki zapalne dookoła naczyń. Najobficiej z zasady występowały one w otoczeniu ognisk martwiczych. Jak we wszystkich rodzajach gwiazdziaków, tak i tu nasilenie zmian w naczyniach występowało głównie w pasie „zdrowej” tkanki nowotworowej, otaczającej ogniska martwicze. W obszarach tych spotykaliśmy znaczne nagromadzenie włóknistych elementów mezodermalnych pozanaczyniowych, wchodzących w skład okołomartwiczego wału włóknisto-naczyniowego. W 1 zaledwie przypadku obserwowano podobny wał dokoła jamy. Elementy łącznotkankowe pozanaczyniowe występowały w tym typie guzów rzadko, głównie w postaci krótkich włókienek odprzydankowych lub też delikatnych mostków między naczyniami. W 1 tylko przypadku obfite odoponowe pasma włókniste rozwijając się między elementami utkania nowotworu spowodowały grubozrazi-

kowy podział utkania guza. Wydaje się jednak, że chodziło tu raczej o wrastanie guza do opon. Naciekanie opon przez guz było stosunkowo rzadkie. Poza przypadkiem z widocznym już makroskopowo zajęciem opon miękkich i twardówki spotkano je jeszcze w jednym guzie, gdzie gniazda komórek nowotworowych leżały w obrębie pogrubiałej i zwłókniałej opony. W niektórych ogniskach martwiczych spotykano dość znacznie nasiloną organizację mezodermalną. Niekiedy w obrębie utkania nowotworowego zachowane były dość liczne komórki nerwowe podłoża, czasem zupełnie nieuszkodzone. W większości wykazują one różne typy schorzeń komórkowych aż do zupełnego ich rozpadu. Ilość przypadków z zachowanymi komórkami nerwowymi w utkaniu guza była raczej mniejsza niż w gwiaździaku włókienkowym. Podobnie mniej licznie zachowane były włókna osiowe, wykazujące z zasady daleko posunięte zmiany zwyrodnieniowe. Jest rzeczą znamionną, że prawie w ogóle nie spotykano resztek utkania nerwowego w guzach należących do odmiany tuczno-komórkowej. W 2 przypadkach gwiaździaków protoplazmatycznych nastąpił odrost guza po zabiegu operacyjnym. W jednym z nich wznowa miała miejsce po 8 miesiącach, w drugim — po 17. Badałem materiał operacyjny tylko w przypadku z 8-miesięczną przerwą międzyoperacyjną. Guz reoperowany posiadał znacznie większe cechy anaplazji. Uderzało znaczne bogactwo komórkowe. Komórki charakteryzowała znaczna różnobarwność jąder, liczne figury podziałów kariokinetycznych oraz zmiany wsteczne w komórkach. Liczne ogniska martwicy naciezione elementami drobno-okrągło-komórkowymi, niekiedy z objawami organizacji mezodermalnej. Niektóre ogniska martwicze otoczone były rzekomo palisadowym wałem komórek. Bardzo znaczne włóknienie ścian naczyń, bujanie śródbłonek, aż do zamknięcia światła i tworzenie kłębków naczyniowych. Guz w porównaniu z utkaniem pierwotnym wykazywał cechy zezłośliwienia. Uzyskany w reoperacji obraz odpowiadałby III stopniowi wg Kernohana. Materiału reoperacyjnego drugiego przypadku nie badałem. Jest rzeczą charakterystyczną, że oba przypadki dotyczyły gwiaździaków z licznymi komórkami tucznymi. Mimo wyraźnie naciekającego wzrostu tej grupy guzów, w pewnym odsetku przypadków można było prześledzić zachowanie się tkanki mózgowej w otoczeniu nowotworu. Uderzało znaczne pobudzenie gleju w obszarach granicznych. Występował tu swego rodzaju obwodowy pas glejozy odczynowej, z bardzo znacznie zaktywowanymi komórkami. Jądra komórek były duże, jasne, z delikatną siateczką chromatynową, położone zazwyczaj odśrodkowo, z zasady pojedyncze. We wszystkich komórkach widoczna była jasnoróżowa, obłoczkowata protoplazma, z mało wyraźnymi, cieniutkimi wypustkami. Od tucznych komórek nowotworowych różniły się one zarówno wyglądem jąder zwykle progresyw-

nie zmienionych, brakiem szklatego wyglądu protoplazmy oraz delikatną obłoczkowatością jej obrysów. W pasie tym ponadto stwierdzano zmiany wsteczne komórek nerwowych i rozpad włókien osiowych. Niekiedy występowały tu wspomniane już uprzednio złogi wapnia i obrzęk. Typowe zmiany tego rodzaju, jak opisane powyżej, spotykaliśmy w 8 przypadkach. W tych nielicznych razach, gdzie guz dochodził do opony, jeśli nie wrastał w jej obręb, opona rzadko tylko wykazywała zwłóknienie oraz nieznaczne szkliwienie.

Gwiaździak płodowy

Materiał obejmuje 10 przypadków, w tym 8 guzów pierwotnych i 2 wznowy pooperacyjne. Wznowy — jedna zarówno w guzie pierwotnym, jak i w reoperowanym wykazywała charakter astroblastyczny, druga jedynie w materiale reoperacyjnym zdradza cechy typowego *astrocytoma astroblasticum*. Guz pierwotny posiadał niejednolite utkanie mikroskopowe, część jego wykazywała charakter *astrocytoma fibrillare*, część natomiast miała nietypowe utkanie guza glejowego ze znacznego stopnia anaplazją.

Ta grupa gwiaździaków obejmowała guzy o wyłącznie mózgowym umiejscowieniu. Ani w jednym przypadku nowotwór nie naciekał spodła wielkiego i nie przechodził na drugą półkulę. Rozwijały się one podkorowo, naciekając jednak w 5 przypadkach korę, a niekiedy i jądra podstawy. W 1 przypadku już makroskopowo stwierdzało się naciekanie opon miękkich i opony twardej. Wzrost guza naciekający. Guzy w większości przypadków były lite, jedynie w 3 stwierdzono dużą jamę, wypełnioną krzepnącym bursztynowym płynem.

W obrazie mikroskopowym guzy cechowało znaczne bogactwo komórek, raczej jednorodnych w obrazie morfologicznym. W ich utkaniu prawie zupełnie nie stwierdzono włókienek. Zasadniczym elementem utkania komórkowego, nie stanowiącym jednak wyłącznej składowej, były typowe komórki astroblastyczne. Komórki te w barwieniach przegładowych występowały jako dość duże na ogół ośłkowato wydłużone lub owalne jądra, pozbawione całkowicie protoplazmy lub otoczone jej niewielkim rąbkiem. Jądra, na ogół bogate w chromatynę, były intensywnie wybarwione. Ich protoplazma występuje niekiedy w postaci niesymetrycznego skupienia na jednym z biegunów wydłużonego jądra. Charakterystyczne właściwości tych komórek uwidaczniały się dopiero w impregnacji Cajala. W barwieniu tym posiadają one typowe cechy astroblastów — rombówate lub trójkątne ciało komórkowe z nielicznymi krótkimi wypustkami komórkowymi i jedną grubą wypustką donacyniową lub skierowaną do pasm łącznotkankowych (sucker foot). Komór-

ki te tworzą typowe promieniste układy dokoła naczyń (ryc. 10 i 11). Poza tymi układami stanowiącymi podstawę klasyfikacyjną guzów tej grupy astroblasty występowały również jako elementy rozsiane wśród innych komórek wchodzących w skład utkania guza. We wszystkich guzach tej grupy uderzała duża zawartość tucznych komórek glejowych z wszystkimi ich typowymi właściwościami morfologicznymi. W tej odmianie gwiaździka gemistocyty układały się dookoła naczyń typowo dla astroblastów. Gemistocyty w niektórych guzach, jak poprzednio, stanowiły element przeważający. Podobnie, w niektórych guzach spotykamy duże obszary z utkaniem komórkowym o cechach typowych gwiaździka włókienkowego lub protoplazmatycznego, wśród którego spotykano rozsiane astroblasty. W innych, bardziej jednolitych tkankowo, astrocyty tak włókienkowe, jak i protoplazmatyczne stanowiły jedynie dodatkowy składnik komórkowy. Ponadto spostrzegano nieliczne spongioblasty biegunowe, komórki gleju skąpowypustkowego oraz duże przerosłe komórki astrocytarne. Stosunkowo rzadko, bo tylko w 2 przypadkach stwierdzono zmiany wsteczne w komórkach — było to zwyrodnienie wodniczkowe i kariorekcja. W połowie przypadków obserwowano występowanie komórek olbrzymich, na ogół nielicznych, zarówno w postaci typowej, jak i w formie syncytialnej (Gliarasen). Komórkom olbrzymim towarzyszyło, jak zwykle, występowanie „konglomeratów jądrowych”, stosunkowo małych, wybitnie hyperchromatycznych. W połowie przypadków występowały mitozy, ogólnie raczej nieliczne, a jedynie w 2 guzach ilość ich była znaczna. W jednym tylko guzie spostrzegano drobne złogi wapnia. Nie znajdowano w ogóle włókien Rosenthala. Zjawiskiem pospolitym w guzach tej grupy były rozległe ogniska martwicze, niszczące niekiedy bardzo znaczne obszary guza tak, że niejednokrotnie można było obserwować rozlane pola martwicze, porozielniane skąpyimi gniazdami zachowanej tkanki guzowej zgrupowanej dokoła naczyń. Zmiany martwicze były na ogół świeże, w wielu ogniskach spostrzegano rozbiórkę ruchomą i łącznotkankową organizację, z udziałem bujących naczyń i komórek żernych. Czasem liczne limfocyty naciekały rozległe pola martwicy. W kilku guzach rozległe obszary zwłóknień sprawiają wrażenie zbliżowaciałych pól martwicy. Na ten charakter blizn wskazywała obecność pojedynczych komórek guza rozrzuconych wśród zbitego utkania włókien. Na obwodzie wspomnianych obszarów włóknistych charakterystyczne pseudopalisadowate układy astroblastów z wypustkami skierowanymi w stronę pasm tkanki łącznej. Tylko w 2 guzach ogniska martwicze otoczone były wałem włóknisto-naczyniowym. W 5 guzach występowały drobne jamki przesiękowe, niekiedy łączące się w większe przestrzenie wielokomorowe. Jamki wypełniała ścięta substancja białkowa.

Sieć naczyniowa guzów była stosunkowo bogata, w większości równomiernie rozłożona, jedynie w 2 guzach spotykano obfitszą sieć naczyniową w otoczeniu ognisk martwicy, a w 4 stwierdzono wybitną zależność bogactwa sieci naczyniowej od rodzaju utkania guza. Właściwie naczynia wszystkich guzów tej grupy wykazywały dość znaczne, niekiedy nawet bardzo znaczne, zwłóknienie ścian. Rzadko jednak towarzyszyło mu ich zeszkliwienie, jak również tylko w 1 przypadku występowała kapilaryzacja zwłókniałej przydanki. W większości guzów znajdowano zmiany w śródbłonkach naczyń, polegające na ich obrzęknięciu, pobudzeniu, rozplemie, doprowadzającym niekiedy do zupełnego zamknięcia światła naczyń. Kapilaryzację światła naczynia stwierdzono w 1 przypadku, kłębuszki naczyniowe w 3. Zmiany w śródbłonkach naczyń spostrzegane w tej grupie dotyczyły nie tylko naczyń guza, ale i naczyń opon miękkich położonych nad nowotworem, gdzie jednak nasilenie zmian było znacznie mniejsze. Tkanka łączna pozanaczyniowa obok wspomnianych obszarów, objętych organizacją włóknistą i naczyniowo-włóknistych wałów dokoła martwic, występowała w nielicznych przypadkach w postaci delikatnych włókien odprzydankowych, wnikających niekiedy w głąb guza, a czasem tworzących cienkie mostki między naczyniami. Poza tym w 2 przypadkach obserwowano wnikanie włóknistych pasm odnaczyniowych od strony opon. Pasma te wrastając w miąższ guza nadawały mu cechy budowy zrazikowej. Bardzo charakterystyczne było szeregowe układanie się astroblastów wzdłuż pasm włóknistych. Opona miękka w 2 przypadkach była znacznie nacieczona nowotworem, w pozostałych guz zatrzymywał się na jej granicy. W tych razach opona nad guzem była znacznie zwłókniała, a nawet zeszkliwiała.

W utkaniu guza znajdowano niekiedy pojedyncze zwyrodniałe komórki nerwowe, zachowane głównie w częściach brzeżnych nowotworu. W 1 przypadku spostrzegano komórki dwujądrowe. Podobnie znajdowano uszkodzone aksony. W jednym tylko guzie znaleziono dobrze utrzymane pasmo włókien osiowych, w obrębie typowo astroblastycznego utkania guza.

W niezmienionej tkance mózgowej otaczającej guz występowały wybitne cechy pobudzenia komórek glejowych.

W dwóch spośród przebadanych przypadków obserwowano wznowę pooperacyjną nowotworu. W jednym przypadku rozpiętość czasu między zabiegiem operacyjnym a reoperacją wynosiła 6 i $\frac{1}{2}$ miesiąca, w drugim 2 lata. Badano materiał reoperacyjny tylko w drugim przypadku, nie stwierdzając zasadniczych różnic mikroskopowych między obydwoma badaniami. W przypadku 7-letniej dziewczynki *astroblastoma* występował równocześnie z guzem opon o charakterze *meningioma fibroblasticum*.

Grupa III — Gwiaździak mieszany

Ten rodzaj guzów w materiale moim stanowił najmniejszą grupę. Obejmował zaledwie 8 przypadków. O przynależności do niej decydowało równoczesne występowanie utkania tkankowego właściwego gwiaździakom włókienkowym i protoplazmatycznym. W grupie tej bardziej niż w jakiegokolwiek innej zaznaczał się wpływ podłoża na rodzaj utkania guza. Do grupy tej zaliczyliśmy wyłącznie przypadki z obszarami różnego utkania komórkowego, należącymi jednakże do grupy gwiaździaków. Nie zaliczyliśmy tu guzów mieszanych w sensie występowania utkania różnych glejaków. Guzy o tym charakterze wyłączyliśmy z naszego materiału. Gwiaździaki mieszane w naszym zestawieniu były z zasady guzami półkul mózgu, zajmującymi zarówno korę, jak i istotę rdzenną. Niekiedy obejmowały również jądra podstawy, a w 1 przypadku układ komorowy. W 4 przypadkach guz rozwijał się w obrębie obu półkul, z tym że w 1 wychodził on prawdopodobnie ze sklepienia, naciekając równocześnie obie półkule, w pozostałych rozwijając się pierwotnie w jednej półkuli przerastał spoidło wielkie i naciekał półkulę przeciwległą. Guz z zasady lity, tylko w jednym przypadku zawierał w swoim utkaniu widoczną makroskopową jamę.

W obrazie mikroskopowym guza uderzała dwoistość utkania, obok skąpokomórkowych części włókienkowych z bogatą siecią zrębową występowały części guza o cechach gwiaździaka protoplazmatycznego, bogaciej komórkowe, z bardzo słabą lub zgoła z niewidaczną się w barwieniu Holzera pilśnią włókienek glejowych. Szczególnie wyraźnie zaznaczały się różnice w zawartości komórek. Obok pól bogatokomórkowych stwierdzono obszary o niezmiernie luźnym utkaniu. W częściach włókienkowych przeważały komórki o małych, okrągłych, bogatych w chromatynę jądrach, czasem wśród pasm włókien, osełkowato wydłużonych. Komórki te w barwieniu hematoksyliną i eozyną pozbawione były zupełnie protoplazmy lub otoczone były tylko jej nieznacznym rąbkiem (ryc. 12). Komórki te w barwieniu Cajala wykazywały cechy zbliżające je do astrocytów włókienkowych. W barwieniu Holzera wybarwiały się dodatnio komórki z wypustkami oraz obfita sieć włókien międzykomórkowych. W częściach plazmatycznokomórkowych komórki z zasady były większe, ich jądra jaśniejsze, bardziej aktywowane, okrągłe lub owalne, choć niekiedy spongioblastycznie wydłużone, otoczone zazwyczaj niewielką ilością protoplazmy. W impregnacji Cajala — przypominały astrocyty protoplazmatyczne (ryc. 13). W barwieniu Holzera stwierdzano co najwyżej wybarwione jądra komórkowe, brak było zupełnie włókienek międzykomórkowych. Istotny składnik komórkowy tych guzów stanowiły komórki tuczne, występujące tu w

różnej ilości. Tylko w 2 przypadkach stanowiły one nieliczną domieszkę. W pozostałych były zasadniczym składnikiem komórkowym, odcinkowo przeważającym nawet nad podstawowym typem komórek. Znajdowano je zarówno w częściach plazmatycznokomórkowych, jak i we włókienkowokomórkowych, z przewagą jednak tych pierwszych. Z pozostałych komórek wymienić należy astroblasty nie tworzące jednak typowych układów okołonaczyniowych, spongioblasty biegunowe oraz nieliczne komórki oligodendrogleju. Brak jakichkolwiek swoistych układów komórkowych, gdziekolwiek nieliczne tylko okołonaczyniowe i pasmowate układy komórek. Niezmiernie interesujące układy reprezentuje przypadek A. 51, gdzie w części plazmatycznokomórkowej, zajmującej korę mózgu, znaleziono typowy, warstwowy układ komórek, naśladujący warstwy korowe. Szczególnie ciekawie przedstawiał się guz w warstwie drobinowej kory. Składał się on ze zbitych pokładów poziomych komórek wrzecionowatych, stanowiących *sui generis* analogię do poziomych komórek Cajala. Równie ciekawie przedstawiają się lokalne różnice utkania w guzie A. 53, gdzie w części guza rozwijającej się w układzie komorowym znajdowano rzekomo-rozetowate układy dokoła naczyń, przy zachowanych wszystkich cechach gwiazdziaka. W tym samym guzie, jego części rozwijające się w istocie białej zbudowane były z małych, okrągłych oligodendrocytopodobnych komórek, o nieco metachromatycznych jądrach. Jego części znajdujące się w oponie składały się przede wszystkim z wydłużonych komórek. W komórkach guzów tej grupy dość często spotykamy zmiany wsteczne w postaci wodniczek występujących w jądrach, jak i w protoplazmie oraz drobnoziarnistego rozpadu jąder lub ich deformacji. W 1 przypadku obserwowano obrazy klastomatodendrozy w obszarze sąsiadującym bezpośrednio z ogniskiem martwicy. Rzadko (w 3 przypadkach) spostrzegano komórki olbrzymie i konglomeraty jądrowe. Tylko w 3 przypadkach obserwowano nieliczne lub pojedyncze mitozy. Nie znajdowano ani zlogów wapnia, ani włókien Rosenthala. W 4 guzach występowały małe jamki rzekomotorbielkowate, w połowie przypadków ograniczone do części włókienkowej. Jamki te są puste lub wypełnione szklistym, ściętym płynem. Jamki te występowały najczęściej w otoczeniu naczyń. W jednym przypadku towarzyszyły one „torbieli” dostrzegalnej już makroskopowo, były tu nieco większe niż w pozostałych przypadkach. W 3 guzach tej grupy znaleziono ogniska martwicze, w 2 — rozległe, świeże, zajmujące części środkowe guza, z zachowanymi w obrębie martwic naczyniami otoczonymi pierścieniem zachowanych komórek nowotworowych. W obu przypadkach martwica nacieczona była obficie limfocytami oraz otoczona grubym wałem włóknistonaczyniowym. Brak cech świeżej organizacji mezodermalnej. W 3 przypadku występowały drobne ogniska martwi-

cze, po części świeże, zupełnie bezodczynowe, po części natomiast wypełnione bliznowatą tkanką łączną. Sieć naczyniowa umiarkowanie bogata, przy martwicach i jamach nieznacznie zagęszczona. Podobnie jak w poprzednich typach, w większości guzów można było znajdować zwłóknienie ścian naczyń, niekiedy tylko (2 przypadki) zeszkliwienie, w jednym rozległą kapilaryzację przydanki. Zmiany w śródbłónkach naczyń były rzadkie, znajdowano je tylko w 1 przypadku. Również tylko w 1 guzie obserwowano jamiste twory naczyniowe. W polach martwic obok zachowanych naczyń liczne były naczynia, których ściany uległy martwicy. Wybitne poszerzenie przestrzeni Virchowa-Robina obserwowano w 4 przypadkach. W większości guzów występowały miernie nasilane zmiany zapalne w postaci nacieków okołonaczyniowych, położonych nie tylko w obrębie ognisk martwicy lub ich bezpośrednim sąsiedztwie, ale i w „zdrowych” częściach guza. Składniki komórkowe nacieków: limfocyty i komórki plazmatyczne. Tkanka łączna pozanaczyniowa występowała w postaci wymienionych poprzednio wałów dookoła martwic oraz bliznowatych ognisk reparacyjnych. W 2 przypadkach ponadto, jako cienkie pasma włókniste, międzynaczyniowe i odprzydankowe, w 1 odoponowe. Naciekanie opony przez nowotwór stwierdzono tylko w 1 przypadku. W pozostałych przypadkach rozrastający się guz ostro zatrzymywał się na jej granicy. W większości przypadków obwodowa część guza zawiera zmienną ilość zachowanych komórek nerwowych z różnorodnymi cechami ich uszkodzenia i rozpadu. Niekiedy (przypadek 52) znajdowano satelitozę nowotworową. Podobnie części obwodowe guzów zawierają nieuszkodzone lub rozpadające się włókna osiowe, czasem nawet (przypadek 52) z zachowaną osłonką rdzenną.

W 1 przypadku obserwowano wznowę nowotworową po upływie 4 miesięcy od zabiegu operacyjnego. Materiał biopsyjny z zabiegu operacyjnego i autopsyjny po operacji powtórnej nie różnią się od siebie pod względem mikroskopowym.

OMÓWIENIE

1. *Struktura komórkowa guzów*

Z dotychczasowego opisu wynika, że gwiaździaki we wszystkich omówionych grupach mimo znacznej na ogół jednorodności komórkowej w utkaniu swoim zawierają liczne elementy dodatkowe, a nawet i same komórki gwiaździste guza wykazują dość znaczną zmienność obrazów morfologicznych. Kształt jąder komórek waha się od zupełnie okrągłych lub lekko owalnych do wrzecionowato wydłużonych jąder komórek

włosieniowatych. Zasadniczym czynnikiem modelującym obraz morfologiczny nowotworu jest z jednej strony wpływ wywierany na komórkę guzową przez podłoże, na którym rozwija się nowotwór, z drugiej strony zmiany wsteczne zachodzące w jego utkaniu. Wpływ kształtujący podłoża na komórki nowotworu szczególnie dobrze zaznacza się w przypadkach rozwoju gwiaździaka włóknienkowego w obrębie zbitych formacji rdzennych pnia mózgowego lub też w spoidle wielkim mózgu. Równie dobrze modyfikację kształtu komórki pod wpływem środowiska ilustrują te przypadki, w których guz wrasta do opon rozwijając się wśród ich pasm włóknistych (ryc. 14). Struktura komórek nabiera w tych miejscach pewnych nowych właściwości morfologicznych. Można w tych razach dostrzegać współśrodkowe, „cebulowate” układy komórkowe. Ogólnie, niezależnie już od wpływu podłoża na morfologię komórek guza, stwierdza się pewne różnice w ich ukształtowaniu zależnie od właściwości samego nowotworu. Tak w gwiaździakach włóknienkowych z obecnością układów pasmowatych stwierdza się pałeczkowate lub oselkowate wydłużenie większości jąder komórkowych. Stopień większej lub mniejszej aktywacji komórek znajduje również swój wyraz morfologiczny — komórki bardziej zaktywowane mają jądra większe, jaśniejsze, z obrysowaną błoną jądrową. Częstość występowania różnorodnych dodatkowych elementów komórkowych we wszystkich odmianach gwiaździaków jest bardzo duża. Właściwie tylko pojedyncze guzy stanowią czystą kulturę określonego rodzaju komórek gwiaździstych. Oczywiście, ilość domieszek komórkowych waha się w bardzo szerokich granicach, od pojedynczych egzemplarzy dodatkowych elementów aż do ich występowania w ilości równorzędnego partnera komórkowego, a nawet do znacznej przewagi tych „dodatkowych” elementów nad zasadniczą składową komórkową. Część tzw. dodatkowych składników stanowią komórki podłoża, niejednokrotnie trudne do odróżnienia od nowotworowych elementów komórkowych guza. Komórki gleju skąpodrzewiastego są najczęstsze w tej grupie. Spotykamy je dość obficie w gwiaździakach włóknienkowych, zarówno mózgowych, jak i mózdkowych, z procentową przewagą tych ostatnich. Oligodendroglej reprezentowany jest w nich przez pojedyncze, rozsiane komórki. Stosunkowo znaczna zawartość komórek morfologicznie przypominających glej skąpowypustkowy charakteryzuje bezwłóknienkowe gwiaździaki protoplazmatyczne, rozwijające się w korze mózgu. Wydaje się, że większość komórek guzowych, tworzących tzw. układy perineuronarne, stanowi glej skąpowypustkowy.

Spośród nowotworowych elementów dodatkowych komórkowych w gwiaździakach grupę najmniej liczną stanowią wrzecionowate komórki spongioblastów biegunowych. Występują one głównie, i to najliczniej,

w gwiaździakach włókienkowych rozwijających się wśród zbitych szlaków nerwowych, co zdaje się potwierdzać opinie wielu autorów (Russell i Bland 1934, Scherer 1936, Bergstrand 1939, Kernohan i współaut. 1949, Arseni 1957) uważających *spongioblastoma polare* Bailey'a i Cushinga za gwiaździak włókienkowy o zmodyfikowanym wpływie lokalizacyjnymi obrazie morfologicznym. W moim materiale spongioblasty biegunowe nie występowały w ogóle w gwiaździaku protoplazmatycznym, a jedynie raz spostrzegłem je w gwiaździaku płodowym. Równie nielicznie występują astrocyty włókienkowe w gwiaździakach protoplazmatycznych i vice versa. Stosunkowo częściej, ale również w postaci sporadycznie spotykanych elementów komórkowych, występują w poszczególnych rodzajach gwiaździaków — astroblasty. Występujące pojedynczo dają się odróżnicować z zasady jedynie w impregnacji Cajala lub Hortegi. Prawie zawsze związane są one typowo ze ścianą naczyń. W 2 przypadkach *astrocytoma protoplasmaticum* odcinkowo ilość astroblastów wzrastała tak znacznie, że partie te mogły nastęrczać przypuszczenie guza mieszanego astrocytarno-astroblastycznego. Ograniczenie ich wzrostu jedynie do pewnych części guza przy czysto astrocytarnym charakterze pozostałych jego odcinków przesądziło o zaliczeniu tych nowotworów do gwiaździaków protoplazmatycznych.

Dodatkowym elementem komórkowym, swoistym niejako dla gwiaździaków włókienkowych mózgu i mózdzku, są komórki włosieniowate (ryc. 15). Wprawdzie występowały one w moim materiale znacznie rzadziej, niż opisywali to w swoich przypadkach Penfield, Eldwige i Cone oraz Eldwige, Martinez — Coll, jednakże w niektórych guzach stanowiły one równorzędną składową z włókienkowatymi komórkami gwiaździstymi, a w 2 przypadkach dominowały w obrazie komórkowym. Przypadki te zasługiwały na określenie astrocytoma pilocyticum. Wydaje się jednak, że mimo stosunkowej częstotliwości występowania pilocytów w utkaniu gwiaździaka włókienkowego nie upoważnia to do rezygnowania z pojęcia *astrocytoma fibrillare* na rzecz *astrocytoma pilocyticum*. Z drugiej jednak strony stanowisko Arseniego, który w komórce włosieniowatej chce widzieć astrocyt włókienkowy zdeformowany jedynie uciskiem przylegających struktur podłoża, jest zbyt uproszczeniem.

Komórka włosieniowata stanowi odrębną odmianę astrocytu włókienkowego o niezmiernie silnie zaznaczonej właściwości włóknotwórczej, o czym świadczą jej niezwykle długie, niekiedy ciągnące się przez całe pole widzenia wypustki, nie spotykane w tych rozmiarach w normalnych komórkach gleju włókienkowego. Pilocyty stanowią swoistą postać progresywnego gleju włókienkowego (Spielmeyer 1922).

Najpospolitszym dodatkowym elementem wszystkich rodzajów gwiaździaków są tuczne komórki glejowe (ryc. 16). Występują one, w bardzo

różnych proporcjach, w 75% wszystkich przebadanych przeze mnie gwiaździków. Jak wiadomo, spotyka się je niekiedy bardzo obficie i w innych glejakach (Zülch). Ze względu na pospolitość ich występowania, jak i pewne ich właściwości morfologiczne, a poniekąd i znaczenie prognostyczne w diagnostyce guzów, sprawa ich roli i charakteru wymaga szczegółowego omówienia.

Są to komórki przypominające swoim wyglądem komórki opisane przez Nissla, jako „plumpfen” lub „gemässtete Zellen”. Ta ostatnia nazwa wiąże się z przekonaniem o czynnej fagocytozie makroglejowej. Część autorów — Schaffer (1918), Spielmayer (1922) i Opalski (1949), uważa komórki tuczne glejowe za swoistą postać postępowych zmian gleju protoplazmatycznego. Zmiany te spostrzegane bywają w sąsiedztwie masywnych ognisk rozpadu tkanki mózgowej. Jednakże większość autorów uważa pojawianie się tucznych komórek glejowych za przejaw zmian zwyrodnieniowych. Stanowisko to dotyczy zarówno tucznych komórek odczynowych (Dublin (1954), Glees (1955), jak i nowotworowych (Roussy — Oberling (1932), Bucy i Gustafson (1939), Penfield (1932), Abbot i Glass (1955), Eldwige, Martinez-Coll (1956) i inni). Powszechnie zmianę tę traktuje się jako wyraz obumierania plazmy komórkowej i jej zeszkliwienie.

Występowanie tych zmian wiąże się z uszkodzeniem tkanki na skutek długotrwałego działania czynnika patologicznego, np. niedokrwienego (Penfield, Dublin), toksycznego (Eldwige i współaut.), zapalnego lub promienistego (Roussy — Oberling) lub zaburzenia w miejscowej przemianie materii (Arseni). Davis, Martin, Anderson, Podberg (1950) opisują wybitny wzrost komórek tucznych po naświetlaniu promieniami Roentgena. Głuszcz (1963) uważa gemistocyty za przejaw dysplazji komórkowej związanej z zaburzeniami śródkomórkowej przemiany materii, prawdopodobnie w wyniku nieprawidłowości w przepuszczalności naczyń. Zwolennikom poglądu o zwyrodnieniowym charakterze komórek tucznych dodatkowych argumentów dostarczyły badania histochemiczne przeprowadzone przez Naidoo (1955). Z badań tych wynika, że aktywność glicerofosfatazy — enzymu związanego z rozpadem i wyrodnieniem komórki jest niezmiernie wysoka zarówno w plazmie, jak i jądrze komórki tucznej nowotworowej; natomiast aktywność adenylozotrójfosfatazy, wiążącej się z wysokim poziomem przemian komórkowych, jest stosunkowo niska w jądrze, a równa się zeru w plazmie gemistocytów. Niejasne i niezgodne z powyższymi danymi są wyniki hodowli tkankowej uzyskane przez Lumsdena (1955), który w hodowli tkankowej *astrocytoma gemistocyticum* uzyskiwał komórki tuczne. Podobnie badanie aktywności enzymów oksydacyjno-redukcyjnych w glejakach (Chason i współaut. 1963, Mossakowski 1962; Nasu i Müller 1964),

wykazujące ich wysoką aktywność w gemistocytach, nie potwierdzają ich zwyrodnieniowego charakteru. Wydaje się, że sprawa ta warta jest dalszych obserwacji histochemicznych. Duża ilość gemistocytów lub ich przewaga w utkaniu nowotworowym zdecydowały o wydzieleniu odrębnej grupy gwiaździaków — tuczno-komórkowych (Penfield, Eldwige, Cone; Arseni, Mabon, Svien, Adson i Kernohan) lub gwiaździaków olbrzymiokomórkowych (Bergstrand, Zülch) lub też amebowato-komórkowych (Lotmar (1918)). Inna grupa autorów jest zdania, że komórki tuczne, jako postać zwyrodnienia komórek nowotworowych, nie mogą służyć za podstawę klasyfikacyjną (Alpers i Rowe). W naszym materiale, jak już wspomniałem, występują one we wszystkich rodzajach gwiaździaków. Ich obraz morfologiczny jest niejednorodny. Wielkość komórek jest zmienna, waha się w nich ilość jąder, występujących od jednego do kilkunastu w pojedynczej komórce. Jednakże ich cechą stałą jest płatowaty wygląd plazmy, z zaznaczonymi lekko stożkami odejścia wypustek, jej kwasochłonność, a przede wszystkim jej jednorodny szklisty wygląd. Jądra gemistocytów, z zasady odśrodkowo ułożone, są pyknotyczne, obkurczone, zdeformowane; jedynie w pojedynczych przypadkach z cechami aktywizacji. Wymienione cechy morfologiczne, mnogość jąder o charakterze jąder gleju regresywnego, stanowiąca wyraz poronnych, niedokonanych podziałów amitotycznych, stosunkowo częste występowanie zmian wodniczkowych w ich jądrach, jak i w protoplazmie, stanowią, wydaje się, dostateczne morfologiczne dowody dla uznania ich za komórki z zachodzącymi zwyrodnieniowymi procesami śródplazmatycznymi. Zmiany tuczne występują zarówno w gleju włókienkowym, protoplazmatycznym, jak i płodowym. W materiale gwiaździaków włókienkowych spostrzegaliśmy 5 guzów, w których komórki tuczne stanowiły przeważający składnik komórkowy, przy zachowaniu wszystkich pozostałych cech typowych dla gwiaździaka włókienkowego. W niektórych komórkach tucznych gwiaździaków włókienkowych udało się nam zaobserwować nawet delikatne włókienka śródkomórkowe (Holzer), których nie spostrzegłem w normalnych nowotworowych komórkach gleju włókienkowego. W pozostałych gwiaździakach włókienkowych stanowiły one mniejszy lub większy odsetek komórek nowotworu. Zwraca uwagę fakt, że ilość komórek tucznych w gwiaździakach włókienkowych mózdzku jest znacznie niższa niż w grupie mózgowej. Występują one tu znacznie rzadziej i mniej licznie. Stosunkowo najwięcej komórek tucznych spotyka się w gwiaździakach protoplazmatycznych, w których praktycznie żaden guz nie był od nich wolny, a w jednej trzeciej przypadków stanowiły one dominujący składnik komórkowy guza lub też równorzędny z astrocytami protoplazmatycznymi. W gwiaździakach płodowych komórki tuczne niekiedy stano-

wiły również poważny odsetek całej populacji komórkowej nowotworu. Spotyka się tu okołonaczyniowe układy tych komórek, typowe dla astroblastów. Bardzo przekonywających obrazów w tym względzie dostarcza przypadek A. 48.

Z powyższych spostrzeżeń wynikają dwa wnioski. Po pierwsze — „zmiany tuczne” komórek glejowych nie są swoiste dla gwiazdziaka protoplazmatycznego, a tym samym znalezienie w preparacie komórek tucznych nie przesądza rozpoznania tego typu gwiazdziaków. Tym samym nie można uważać za synonimy określeń *astrocytoma protoplasmaticum* i *astrocytoma gemistocyticum*, jak sugerują to niektórzy autorzy (Choróbski, 1949). Z drugiej strony wydaje się, że wobec przyjętych morfologiczno-czynnościowych kryteriów klasyfikacyjnych gwiazdziaków nie należy wprowadzać dodatkowych kryteriów podziałowych, opartych na zmianach wstecznych zachodzących w tkance guza czy w jego komórkach. Podobnie, jak przy najbardziej nawet nasilonym drobnojamistym rozpadzie w gwiazdziaku mózdzku nie ograniczamy się do zakwalifikowania guza jako *astrocytoma cysticum* bez jego bliższego określenia tkankowego, a podejmowane próby tego typu spotkały się z licznymi głosami krytyki. Wydaje się najsluszniejsze pozostanie przy określaniu guza na podstawie jego zasadniczego charakteru tkankowego, dodając, że guz wykazuje zmiany tuczne, np. gwiazdziak włóknienkowy ze zmianami tuczными (*astrocytoma fibrillare cum gemistocytisatione*), to samo w odniesieniu do pozostałych gwiazdziaków. Chyba że ilość komórek tucznych jest tak duża, że uniemożliwia uchwycenie zasadniczego typu komórkowego nowotworu, jak np. w przypadku A. 50. Wówczas musimy pozostać przy określeniu *astrocytoma gemistocyticum*, zdejścić sobie sprawę z jego niepełności.

2. Zmiany wsteczne komórek nowotworowych

Pomijając tuczne przeobrażenie komórek gwiazdzistych, których charakter wsteczny czy postępowy jest obecnie żywo dyskutowany na podstawie cytowanych powyżej spostrzeżeń, w gwiazdziakach występują liczne formy zwyrodnień komórkowych nie osiagające jednak nigdy dużej częstotliwości i nasilenia.

A. Spośród tych zmian stosunkowo najczęściej występuje zwyrodnienie wodniczkowe. Obserwowaliśmy je w 17 guzach. Pojawiały się one głównie w gwiazdziakach protoplazmatycznych, rzadziej we włóknienkowych. Często występowały one w komórkach tucznych, rzadziej w „niezmienionych” komórkach nowotworowych. Niekiedy spostrzegaliśmy je w komórkach olbrzymich. Śródkomórkowe wodniczki osiagają różną wielkość. Niekiedy wypełniają one całe jądro komórki, którego chro-

matyna tworzy w tych razach tylko wąski rąbek obwodowy. Sposstrzega się wyraźny związek występowania zmian wodniczkowych z obecnością cech morfologicznych obrzęku w guzie.

B. Inny typ zmian wstecznych komórek gwiaździaków stanowił drobnoziarnisty rozpad wypustek astrocytów, tzw. klazmatodendroza. Sposstrzegaliśmy je bardzo rzadko, bo tylko w 2 przypadkach. Klazmatodendroza każdorazowo występowała w wyraźnym związku z ogniskami martwiczymi, leżąc w ich bezpośrednim sąsiedztwie.

C. Jeszcze rzadziej, bo zaledwie w 1 przypadku, obserwowaliśmy stłuszczenie komórek nowotworu. Zmiany te dotyczyły monsturalnych komórek tucznych.

D. Inną grupę zmian wstecznych, spotykanych w gwiaździakach, stanowi ziarnisty rozpad jąder komórek nowotworu. Zmiany tego typu obecne były w 1/4 wszystkich przebadanych gwiaździaków. Zmiany te dotyczą na ogół jąder z wyraźnym zagęszczeniem chromatyny. Mają one różny stopień nasilenia i różnorakie postaci morfologiczne. Zazwyczaj występują w postaci pyłkowatych lub kulistych odprysków jąder leżących obok zachowanego, zwykle jednak pyknotycznego i obkurczonego jądra. Niekiedy spostrzegano wyraźne mostki łączące pomiędzy poszczególnymi fragmentami jądrowymi a jądrem macierzystym. Obok tej formy występują inne, o dalej posuniętym procesie rozpadu, gdzie spostrzegamy drobnokulisty lub drobnoziarnisty rozpad całej masy jądra. Cechą charakterystyczną jest zachowana zasadochłonność nawet najdrobniejszych fragmentów jądra. Niektóre formy rozpadu jąder swoim wyglądem przypominają nieprawidłowe mitozy. Różnią się od nich tym, że fragmenty kariorektyczne mają na ogół obrysy kuliste lub też są zupełnie drobnopyłkowe i nie układają się przy tym w żadne figury podziałowe. Zmiany te o cechach nekrobiotycznych wskazują na upośledzenie funkcji życiowych komórek nowotworowych. Mogą one być również wyrazem starzenia się i obumierania komórki nowotworowej. Zmiany te z zasady występują sporadycznie w poszczególnych guzach. Tylko w 2 przypadkach występowały dość licznie. Są one obfitsze w guzach bogatokomórkowych. Tylko w 1 przypadku obserwowano je w gwiaździaku włókienkowym mózdzku, natomiast występowały w co trzecim gwiaździaku protoplazmatycznym i w co czwartym gwiaździaku włókienkowym mózgu i gwiaździaku mieszanym.

3. Komórki olbrzymie i twory pokrewne

Występowanie komórek olbrzymich w gwiaździakach nie jest zjawiskiem pospolitym. Obecność ich w tych guzach opisywał Rio Hortega, Achuccaro (cyt. za Alpersem) i Alpers (1935). Komórki olbrzymie mor-

fologicznie różnią się między sobą dość znacznie. Stosunkowo często mają one postać przypominającą postępowe zmiany glejowe w procesach odczynowych, określane mianem „trawniczków glejowych” — (Gliarason, Spielmeyer). Są to twory syncytialne, gdzie na jednorodnej bladoróżowej w barwieniu hematoksyliną i eozyną protoplazmie znajduje się duża ilość prawidłowo wyglądających jąder. Jądra są jasne, duże, z wyraźną ciemną błoną jądrową. Obok nich spotykaliśmy komórki olbrzymie, których liczne jądra układały się na obwodzie komórek w sposób przypominający gruzlicze komórki olbrzymie oraz jednojądrzaste komórki olbrzymie z hyperchromatynowym jądrem i licznymi buławkowatymi i maczugowatymi odpryskami jądra w cytoplazmie (ryc. 19). Ponadto spotykaliśmy wielojądrzaste komórki olbrzymie z cechami tucznych komórek glejowych, przede wszystkim ze szklistą, płatowatą protoplazmą (ryc. 20). Zgadza się to z opinią Penfielda, który uważał za możliwe przejście komórek tucznych w olbrzymie, i Głuszcza, który łączy gemistocyty i komórki olbrzymie w grupie dysplazji komórkowych. Spostrzegano również komórki olbrzymie ze zmianami wodniczkowymi i z drobnoziarnistym rozpadem jąder. Czasem komórki olbrzymie leżały w sąsiedztwie ognisk martwiczych. Ogólnie dało się zauważyć pewien związek ich występowania z obecnością zmian naczyniowych w guzie, i to zarówno w sensie pogrubienia przydanki, jak też rozplemu śródbłonek naczyń. Tylko w 1 przypadku gwiaździaka mózdzku stwierdzono komórki olbrzymie przy zupełnie prawidłowym stanie naczyń guza. We wszystkich pozostałych przypadkach w naczyniach występowały niekiedy daleko posunięte zmiany w ukształtowaniu ich ścian. Ilość przypadków z obecnością komórek olbrzymich dla poszczególnych typów gwiaździaków przedstawia się następująco: gwiaździak włókienkowy mózdzku 2, gwiaździak włókienkowy mózgu 8, gwiaździak protoplazmatyczny 6, gwiaździak płodowy 6, gwiaździak mieszany 3. Wydaje się, że niezależnie od postaci morfologicznej obecność komórek olbrzymich jest wyrazem zaburzeń w śródkomórkowych procesach metabolicznych. Prowadzą one do zakłócenia amitotycznego podziału komórki nowotworowej. W każdym przypadku dochodzi do podziału jądra przy zachowanej cytoplazmie, jednakże podziały jądra mogą wykazywać różne fazy, jak też i różne formy zaburzeń. Wyrazem tych ostatnich byłaby różnorodność morfologiczna jąder komórek olbrzymich. Twory syncytialne z prawidłowo ukształtowanymi jądrami byłyby wyrazem najmniej zaburzonego procesu amitozy. Występują one stosunkowo częściej w łagodniejszych grupach gwiaździaków, takich przede wszystkim jak gwiaździak włókienkowy mózdzku lub mózgu. Nie obserwowałem opisywanych przez Alpersa faz powstawania komórki olbrzymiej. Hortega i Alpers uważali występowanie komórek olbrzymich za wyraz

zachwiania procesów odżywczych guza. Spostrzeżenia moje, dotyczące związku obecności komórek olbrzymich ze zmianami w ukształtowaniu ścian naczyń nowotworu, pokrywając się z obrazami Alpersa, wydają się popierać tę hipotezę, mimo że nie znalazłem bezpośredniego powiązania komórek olbrzymich z naczyniami o wyraźnie zaburzonym ukształtowaniu. Znajdowałem natomiast ich zagęszczenie w okolicach sąsiadujących z ogniskami martwiczymi, gdzie warunki odżywcze są niewątpliwie gorsze, a dołącza się ponadto dodatkowe działanie produktów rozpadu tkankowego.

Spotykane przeszło w 1/3 części gwiaździaków drobne skupienia jąder komórek nowotworowych — określane przeze mnie mianem „konglomeratów jądrowych” — przypominają progresywne zmiany rozplemowe gleju w procesach odczynowych, znane pod nazwą „grudek lub gwiazdek glejowych”. Grudki te składają się z kilku do kilkunastu prawidłowo ukształtowanych jąder komórek nowotworowych, bogatych w chromatinę, a pozbawionych protoplazmy. Są one wyrazem dokonujących się szybkich podziałów amitotycznych komórek guzowych. Ilość ich jest wykładnikiem intensywności tych podziałów w danym nowotworze.

4. Złogi wapnia i włókna Rosenthala

Występowanie złogów wapnia w gwiaździakach jest na ogół zjawiskiem rzadkim. Prawie w ogóle nie spotyka się w nich takiego nagromadzenia soli wapnia, które pozwalałoby na ich wykrycie w badaniu rentgenowskim. Levy i Eldwige (1956) spostrzegali złogi wapnia widoczne na rentgenogramach w 2 przypadkach na ogólną liczbę 15 gwiaździaków mózdzku, Mabon i współautorzy w 11 przypadkach na 130 również gwiaździaków mózdzku, Cushing w 1 przypadku. Ilość gwiaździaków z mikroskopowymi złogami wapnia jest większa, jednakże liczby cytowane przez poszczególnych autorów są również niewielkie. Cytowany powyżej Levy i Eldwige podają 24 przypadki na ogólną liczbę 176 przebadanych guzów, a Mabon 21 na 131 guzów. Schiffer i współaut. (1961) znajdowali złogi wapnia w 32% gwiaździaków przejściowych, w 15,6% gwiaździaków mózgu i w 16% gwiaździaków mózdzku. Zülch natomiast nie obserwował w ogóle zwapnień w swojej serii, a Bucy i Gustafson podkreślają ich rzadkość.

W materiale moim złogi wapnia tylko 1 raz zostały stwierdzone w obrazie rentgenowskim czaszki. W obrazie mikroskopowym widywałem je stosunkowo często i zgodnie z danymi piśmiennictwa, przede wszystkim w gwiaździakach włókienkowych, zarówno mózgu, jak i mózdzku, z przewagą tych ostatnich.

Złogi wapnia występują głównie w postaci sferycznych kul lub nie-regularnych wielokształtnych brył, w których również daje się zauważyć wyraźną pierścieniowatą współśrodkową budowę. Sole te gromadzą się zarówno wśród utkania nowotworu, jak i w pasie granicznym guza, tj. w jego części obwodowej lub też w obszarze tkanki właściwie niezmięnionej, położonej na granicy nowotworu. Ten typ rozkładu zwapnień występuje najczęściej w guzie, złogi leżą bądź luźno rozsiane w jego utkaniu (ryc. 21), bądź też zgrupowane dokoła naczyń. Ilość złogów jest różna. Obok guzów z nielicznymi tylko pojedynczymi ziarenkami, rozrzuconymi regularnie we wszystkich jego odcinkach, spostrzega się liczne pola ze znacznym zagęszczeniem pojedynczych, kulistych elementów, a niekiedy dużych złożonych konglomeratów. Rzadko, bo w 2 przypadkach, spostrzegaliśmy skojarzenia rozsianych złogów wapniowych ze zwapnieniem ścian naczyń. Stoi to w sprzeczności z poglądem reprezentowanym przez Bergstranda (1933), że wszystkie zwapnienia w glejakach mają pochodzenie naczyniowe. Jak słusznie podkreślają Bucy i Gustafson, kulisty kształt i współśrodkowy układ blaszek wapniowych nie stanowią jednak argumentu na korzyść naczyniowego pochodzenia złogów mineralnych. Równie rzadko kojarzyło się występowanie złogów wapnia z ogniskami martwiczymi w nowotworze. Związek ten spostrzegaliśmy zaledwie w 1 przypadku. Z przedstawionego zestawienia wynika, że złogi wapnia są szczególnie częste w tych typach gwiazdziaków, w których martwica występuje stosunkowo najrzadziej. Mimo negowania przez Mabona i współaut. oraz Schiffera i współaut. poglądu, że zwapnienia w guzie są cechą nowotworów wolnorosnących, wydaje się, że ich związek z łagodniejszymi formami gwiazdziaków wynika bardzo wyraźnie zarówno z cytowanych powyżej zestawień piśmiennictwa, jak i z moich własnych spostrzeżeń. Zagadnienie istnienia złogów wapniowych w gwiazdziakach stoi w ścisłym związku z metabolizmem nowotworu (Kernohan i współaut.), a być może jeszcze bardziej z przemianami zachodzącymi w podłożu zaatakowanym przez rozwijający się nowotwór. Wapnienie zwykle odbywa się na odpowiednim podłożu. W przypadkach wapnienia pozakostnego i pozachrzęstnego szczególnie często ulegają zwapnieniu produkty rozpadu tłuszczów oraz ciał tłuszczowatych. Guzy glejowe o stosunkowo łagodnym, wolnym wzroście przez długi okres czasu zachowują w swoim utkaniu niezmięnione włókna nerwowe, które z czasem ulegają zwyrodnieniu, przede wszystkim rozpadowi osłonek mielinowych. Tłuszczowe pochodne rozpadu mieliny mogą stanowić podłoże do odkładania się soli wapnia. Powolność procesu rozpadu mieliny w wolnorosnącym guzie z jednej strony, a trudności w transporcie produktów tego rozpadu, spowodowane skąpym unaczynieniem tych grup gwiazdziaków, z drugiej strony, mogą sprzyjać

odkładaniu się w nich soli wapnia. Spostrzegane przeze mnie zagęszczenia złogów wapnia w części obwodowej guza i w tkance jego bezpośredniego otoczenia, gdzie, jak wynika z barwień na mielinę, uszkodzenie osłonki mielinowej jest bardzo masywne i obfite — wydaje się popierać tę sugestię. Drugi obszar zagęszczeń wapnia w częściach około naczyń w miejscu gromadzenia się odprowadzanych produktów rozpadu mógłby również służyć jako argument popierający wysuniętą hipotezę.

Również z gwiaździakiem włókienkowym związane jest występowanie innej postaci złogów w utkaniu nowotworu, zwanych włóknami Rosenthala (ryc. 22). Zmiany te nie wyjaśniono do dziś charakteru, a występujące w licznych procesach stwardnieniowych w układzie nerwowym oraz w takich, jak syringomielia, zaburzeniach rozwojowych nie są zjawiskiem ani typowym, ani częstym dla gwiaździaków. Bucy i Gustafson opisali je w niewielkiej liczbie gwiaździaków mózdzku, uważając, że przynajmniej ich część pochodzi ze zwyrodniałych szkliste ciał astrocytów. Ogólnie przyjmuje się, że pochodzą one ze zwyrodniałych włókienek glejowych (Rosenthal, Bielschowsky, Hallervorden, cyt. wg Zülcha). Opalski (1956) zgadza się z opinią Zülcha, że są one produktem rozpadłej, koloidowo zmienionej tkanki włókienkowej gleju. Głuszczyk (1964) obserwował śródkomórkowe powstawanie włókien Rosenthala. Fakt, że w moim materiale w ogóle bardzo nielicznie włókna Rosenthala występowały i wyłącznie w gwiaździakach włókienkowych mózgu (4 przypadki) i mózdzku (2 przypadki), stanowić może potwierdzenie wyżej wymienionych poglądów. Przedstawiały się one zazwyczaj w postaci pojedynczych szklistych, intensywnie kwasochłonnych tworów, rozsianych w utkaniu guza bez specjalnego powinowactwa lokalizacyjnego ani też związku z innymi zmianami zwyrodnieniowymi.

5. Zmiany „torbielowate”

Zagadnienie rzekomotorbielowatego zwyrodnienia gwiaździaków — najpospolitszej formy zwyrodnieniowej tej grupy guzów — nie znalazło do dziś jednoznacznego wyjaśnienia swojego mechanizmu. Penfield dzieli jamy, określane w piśmiennictwie światowym jako torbiele, występujące w gwiaździakach, na dwie zasadnicze grupy różniące się od siebie odmiennym mechanizmem patogenetycznym: „torbiele zewnątrzguzowe” i „torbiele śródguzowe”. W „torbielach zewnątrzguzowych” utkanie nowotworu ograniczyć się może do małego, czasem ledwie dostrzegalnego guzka ściennego. Wydaje się, że jego czynna rola w wytwarzaniu płynu wypełniającego jamę w świetle obserwacji klinicznych — szybkiego

wypełniania się torbieli w przypadku pozostawienia nieusuniętego guzka ściennego jest poza dyskusją, jakkolwiek Mabon i współautorzy, nie negując wprost tej hipotezy, podkreślają, że w swoim materiale obserwowali liczne jamiste gwiazdki bez guzka ściennego. Dopuszczają oni jednak możliwość przeoczenia guzka w czasie operacji. Przyjęcie czynnej roli guzka ściennego w produkowaniu treści jamy nie wyjaśnia jednak mechanizmu jej powstawania. Ogólnie przyjęty jest pogląd Cushinga, który uważa, że płynna treść torbieli jest produktem przesiekania surowicy krwi przez ściany naczyń guzka ściennego. Thurel (1953) przypuszcza nawet, że guz wydziela treść torbieli czynnie poprzez istniejące w nim zespoły glejowo-naczyniowe, przez analogię do wytwarzających płyn mózgowo-rdzeniowy zespołów wyściółkowo-naczyniowych spłotu naczyniastego. Eldwige i współautorzy natomiast przyjmują, że wszystkie torbiele w guzach pochodzą z rozpadu i upłynnienia tkanki nowotworowej. Podobne stanowisko zajmują Zülch i Hardman (1940). Ze stanowiskiem tym polemizuje Bucy i Gustafson uważając, że na ile hipoteza rozpadowa ma zastosowanie w odniesieniu do małych jam, na tyle jest ona niesłuszna dla dużych jam zewnątrzguzowych, gdyż czas, w jakim wypełnia się nowa jama przy pozostawieniu choćby części guzka ściennego, nie dopuszcza możliwości wzrostu i ponownego rozpadu tkanki nowotworowej. Mabon i współaut. zgadzają się z Bucy-Gustafsonem, przypuszczając, że możliwe są zapewne oba mechanizmy, a być może wchodzi w rachubę nawet ich kombinacja. Jest rzeczą charakterystyczną, podkreślaną przez licznych autorów (Ferens, 1951 i Hardman), że zmiany jamiste występują przede wszystkim w guzach łagodnych. Istotne światło na pochodzenie płynu zawartego w „torbieli”, a więc i mechanizm jej powstawania, rzucają badania Cumingsa (1950), który na podstawie składu chemicznego płynu wypełniającego jamę stara się odpowiedzieć na pytanie, jaki był mechanizm jej powstania.

W naszym materiale rzekome torbiele są zjawiskiem niezmiernie pospolitym we wszystkich rodzajach gwiazdzików. Obok dużych jam uchwytnych w czasie zabiegu operacyjnego lub przy badaniu makroskopowym w wielu guzach stwierdzaliśmy ponadto liczne drobne jamki dostrzegalne dopiero pod mikroskopem (ryc. 23). W związku z tym dzielimy je na makro- i mikrojamki. Jamy makroskopowe jedno- i wielokomórkowe były stosunkowo rzadkie. Procentowo najczęściej występowały one w gwiazdzikach włókienkowych mózdzku, gdzie były obecne w 54,54% przypadków, następnie w kolejności występowały one w gwiazdziku płodowym (30%), gwiazdziku protoplazmatycznym (26,6%), gwiazdziku włókienkowym mózgu (23,3%), a najrzadziej w gwiazdziku mieszanym, bo tylko w 14% guzów. Ogółem makroskopowe jamy występowały w 22 gwiazdzikach. Stosunkowo rzadko, bo tylko w 4

guzach obserwowano obecność guzka ściennego znajdującego się w świetle „torbieli”, w tym 3 razy w gwiaździaku włókienkowym mózdzku, a jeden raz w gwiaździaku protoplazmatycznym mózgu. W pozostałych przypadkach jamy leżały wśród utkania nowotworowego, w jednym natomiast zamiast guzka ściennego dno i jedna ze ścian jamy zbudowane były z tkanki guzowej, gdy pozostałe jej części przedstawiały typowy obraz ściany zewnętrznej „torbieli”. We wszystkich przypadkach jamy te były wypełnione ksantochromicznym, krzepnącym po wypuszczeniu płynem. Stosunkowo małą ilość guzków ściennych w naszym materiale można tłumaczyć podobnie, jak w przypadku Mabona i współaut. głównie operacyjnym pochodzeniem badanego materiału, kiedy warunki znalezienia guzka bywają niekiedy trudne.

Znacznie częściej w naszym materiale występowały zmiany drobnojamiste. Obserwowaliśmy je zarówno w przypadkach guzów z makroskopowymi jamami, jak i bez. Częstość występowania mikrojamiek w poszczególnych typach guzów przedstawia się następująco:

<i>Astrocytoma protoplasmaticum</i>	84,21%
<i>Astrocytoma fibrillare cerebelli</i>	72,73%
<i>Astrocytoma astroblasticum</i>	70,00%
<i>Astrocytoma mixtum</i>	57,14%
<i>Astrocytoma fibrillare cerebri</i>	51,77%

Mikrojamki charakteryzuje duża różnorodność morfologii i wielkości. Najczęściej są to małe jamki okrągłe lub owalne, wypełnione szklistą, kwasochłonną substancją zawierającą dużą ilość białka. W rzadszych przypadkach są puste lub też wypełnione delikatną siateczką włóknikową. W tych razach mamy do czynienia z tworami określanymi przez Hardmana jako „precysty”. Jamki są zazwyczaj pojedyncze, choć niekiedy łączą się po kilka (ryc. 24) w większe wielokomorowe przestrzenie rzekomotorbielowe. Niekiedy obok regularnych jamek spostrzegamy nieregularne rozlane obszary guza położone wśród jego utkania komórkowego, wypełnione identyczną płynną treścią, jak opisane przed chwilą „torbielki” (ryc. 25). Opisane przestrzenie „płynowe” zawierają niekiedy w swoim obszarze naczynia krwionośne nagromadzone i zachowane dokoła nich komórki nowotworowe. Pojedyncze komórki nowotworu leżą luźno wśród ściętej substancji białkowej. Niekiedy występują w nich elementy zapalne, znacznie rzadziej komórki żerne. Podobną zawartość, jednak mniej często, można spotkać i w poprzednio opisanych „regularnych” mikrojamkach. Niekiedy również można prześledzić związek drobnych „torbielek” z naczyniami. Zarówno drobne jamki, jak i nieregularne rozlane przestrzenie płynowe, występujące wielokrotnie obok

siebie w tym samym nowotworze, leżą wśród niezmiennego utkania komórkowego nowotworu. Ich ograniczenie stanowi nieznaczne zagęszczenie komórkowe, spowodowane rozsunieniem komórek guza przez gromadzący się płyn. Nierzadko ilość mikrotorbielek wzrasta w sąsiedztwie ognisk martwicy. W pewnych przypadkach (guzy A. 32 i A. 58) obserwowano duże, nieregularne jamy przesiękowe położone wśród pól martwiczych guza. Ilość mikrotorbielek w poszczególnych guzach jest zmienna; występują one niekiedy bardzo licznie, niekiedy znów tylko pojedynczo.

Spostrzeżenia nasze potwierdzają pogląd o przesiękowym mechanizmie powstawania torbieli rzekomych w gwiaździkach. Za teorią tą przemawia dający się niekiedy uchwycić związek „torbieli” z naczyńiami bądź obecność naczyń w świetle „torbieli” oraz równoczesne występowanie mikrotorbielek i nieregularnych, rozlanych przestrzeni przesiękowych.

Obrzęk guza powoduje powstawanie w jego utkaniu różnych rozmiarów jamek. Większe jamy powstają bądź przez łączenie się mniejszych, bądź też przez rozlane gromadzenie się płynu pomiędzy komórkami nowotworu (odpowiada to procesowi określonemu przez Scheinkera (1948) jako „liquefaction” tkanki).

Obecność wielokomorowych przestrzeni torbielowatych sugeruje takie pochodzenie większych jam. Rozpływanie się martwicy poprzez gromadzenie w niej płynu przesiękowego sugeruje możliwość drugiego mechanizmu powstawania torbieli poprzez etap pośredni — martwicy. Mechanizmu tego nie można całkowicie odrzucić, choć zarówno współzależność między nasileniem obrzęku tkanki nowotworowej a istnieniem „torbieli”, jak i niewspółmierność częstości występowania martwic i torbieli w gwiaździkach, wydają się wskazywać na to, że jeżeli mechanizm martwicy wchodzi w ogóle w rachubę, to wielokrotnie rzadziej niż mechanizm przesiękowo-obrzękowy. Jamy śródguzowe o nieregularnych kształtach i zatokowatych brzegach, zawierające w swoich ścianach lub świetle komórki żerne, mogą sugerować morfologicznie pochodzenie pomartwicze. Spostrzeżenia nasze potwierdzają również hipotezę Hardmana stojącego na stanowisku, że w wolnorosnących guzach łagodnych powstają torbiele przez przesiękanie, natomiast w złośliwych przez rozpływanie się tkanki uprzednio martwej. Przyjęcie tego mechanizmu za podstawowy dla powstawania torbieli w gwiaździkach nie wyjaśnia jednak wcale szczególnie częstego ulegania guzów zwyrodnieniu jamistemu. Wydaje się, że i w tym względzie istnieje wybitny związek z unaczynieniem guza. Wolno rosnące gwiaździki są guzami ze skąpą siecią naczyń, tym uboższą, im łagodniejszy typ guza reprezentują. Według Ferensa powolność wzrostu guza sprzyja powsta-

waniu zmian przesiękowych. W wolno, jednak stale progresywnie wzrastającym guzie w pewnym momencie dochodzi do dysproporcji między zapotrzebowaniem na produkty odżywcze i tlen a „wydolnością transportową” jego naczyń. Powstają warunki, w których normalna przemiana tkankowa guza ulega zakłóceniu. Powstają i gromadzą się w tkance produkty tej wadliwej przemiany materii, które oddziałując na ściany naczyń w warunkach niedostatecznego utlenienia powodują zwiększenie jej przepuszczalności i przechodzenie przez nią płynu przesiękowego do tkanki, jego gromadzenie się i powstawanie „torbieli”. Na taki mechanizm zmian drobnojamistych w guzach glejowych wskazują również badania Głuszcza nad stanem naczyń w glejakach. Nieprawidłowa struktura naczyń oraz uszkodzenie ich ściany na skutek zaburzeń metabolizmu tkanki nowotworowej prowadzą do zwiększenia przepuszczalności naczyń i obrzęku tkanki guzowej. W guzach złośliwych o dużej aktywności wzrostowej ten sam niestosunek między możliwościami odżywczymi a zapotrzebowaniem ekspansywnej tkanki przy równoczesnym głębszym zaburzeniu struktury naczyń prowadzi do dalszych zmian wyrażających się powstawaniem martwicy. Komórki nowotworu, otaczające mikrojamkę, giną po części na skutek długotrwałego ucisku gromadzącego się pod pewnym ciśnieniem płynu, po części zaś na skutek upośledzonego odżywiania. Przy gromadzącym się nadal płynie torbiele rzekome ulegają powiększeniu, łączą się w wielokomorowe systemy, tworząc wreszcie dużą pojedynczą jamę.

6. Martwica

Większość autorów jest zdania, że martwica w gwiaździakach występuje bardzo rzadko lub też nie występuje w nich wcale. Natomiast zgodnie z danymi Bucy i Baileya jest ona zjawiskiem pospolitym w gwiaździakach płodowych (*astroblastoma*). Spostrzeżenia moje są zgodne całkowicie z danymi piśmienniczymi, co się tyczy gwiaździaków płodowych, odbiegają od nich w stosunku do pozostałych grup gwiaździaków. Ogniska martwicze w materiale moim są względnie częste, a ich ilość w odsetkach dla poszczególnych typów gwiaździaków przedstawia następujące zestawienie:

<i>A. fibrillare cerebelli</i>	— 1 przypadek	— 10,0%
<i>A. fibrillare cerebri</i>	— 8 przypadków	— 25,8%
<i>A. mixtum</i>	— 3 przypadki	— 37,5%
<i>A. protoplasmaticum</i>	— 10 przypadków	— 50,0%
<i>A. astroblasticum</i>	— 8 przypadków	— 80,0%

Zestawienie to wykazuje równoległość istniejącą między częstością występowania ognisk martwicy a stopniem dojrzałości komórkowej gwiaździaków i nasileniem cech anaplazji. Najmniejszą ilość ognisk martwicy, bo zaledwie w jednym przypadku, spostrzegaliśmy w gwiaździaku włókienkowym mózdzku, a najczęściej (w 8 przypadkach na 10) w gwiaździaku płodowym.

Rozległość ognisk martwicy jest zmienna, niekiedy zajmują one znaczne obszary guza, w innych razach występują w postaci niewielkich, dobrze ograniczonych pól. Czasem mają one postać pojedynczego ogniska, zajmującego część centralną nowotworu, w innych przypadkach są to zmiany drobne, liczne i rozsiane. Cechą wspólną wszystkich ognisk martwicy gwiaździaków jest ich złe odgraniczenie od otaczającej tkanki nowotworowej, nierówność brzegów, a przede wszystkim skrzepowy charakter martwicy. W ani jednym przypadku nie znaleźliśmy martwicy rozplywnej. Spostrzeganie w kilku guzach gromadzenie się ściętego płynu wśród mas martwiczej tkanki sprawia wrażenie rozplywania się martwicy skrzepowej, a nie pól martwicy pierwotnie rozplywnej, stanowiącej zjawisko zwykłe w ośrodkowym układzie nerwowym. Tylko w 4 przypadkach znajdowaliśmy w ognisku martwicy objawy ruchomej rozbiórki mezodermalnej. Również w 4 przypadkach spotkaliśmy mezodermalną włóknistą organizację pól martwicy. Dość często natomiast widywaliśmy zachowane wśród obszarów martwiczych naczynia krwionośne, otoczone utrzymanymi przy życiu komórkami nowotworowymi.

Zwraca uwagę zbieżność w występowaniu ognisk martwicy i rozlanych przesiękań tkankowych oraz mikrojamek. Ani w jednym przypadku nie występowały zagęszczenia komórek nowotworu dokoła ognisk martwiczych. Obserwowano daleko idącą równoległość występowania ognisk martwiczych i zaburzeń w kształtowaniu ścian naczyń krwionośnych. Większość naczyń w przypadkach z martwicą tkanki guzowej wykazuje różnego nasilenia zwłóknienie ścian, a znacznie rzadziej obrzmienie i rozplem śródbłonek naczyń. Zmiany te nasilały się w sąsiedztwie ognisk martwicy. Wydaje się, że istnieje tu pewien układ zamknięty, gdyż zmiany w kształtowaniu ścian naczyń są na pewno jednym z czynników upośledzających odżywienie nowotworu i sprzyjających powstawaniu różnorodnych zmian wstecznych w tkance guzowej aż do jej martwicy. Z drugiej jednakże strony martwica jest również przyczyną występowania wtórnych, rozległych zmian w kształtowaniu sieci naczyniowej guza. Nie znajdowaliśmy w ogóle zakrzepów naczyniowych poza samymi polami martwicy, gdzie występowały one zazwyczaj w naczyniach już martwiczo zmienionych. Wydaje się, że można je uważać za wtórne w stosunku do martwicy tkanki. Uszkodzenie ściany naczynia w polu martwicy jest niewątpliwie czynnikiem sprzyjającym

zakrzepicy. Sprawą do dziś niewyjaśnioną i oczekującą na wytłumaczenie na drodze zapewne badań histochemicznych lub mikrochemicznych jest skrzepowy charakter martwicy w gwiaździakach. Jak wiadomo, martwica skrzepowa w ośrodkowym układzie nerwowym występuje bardzo rzadko. Wydaje się, że w mechanizmie powstawania ognisk martwiczych w gwiaździakach istotną rolę odgrywają dwa czynniki: 1) zaburzenia w przepuszczalności ścian naczyńiowych, zazwyczaj nieprawidłowo ukształtowanych lub wykazujących zmieniony skład chemiczny i enzymatyczny, 2) dysproporcja między zapotrzebowaniem tkanki na produkty odżywcze a „transportowymi” możliwościami naczyń guza. Dysoria (Głuszc) stanowiąca następstwo uszkodzenia ścian naczyń, niedobór produktów odżywczych i gromadzenie produktów metabolizmu tkankowego stanowią zespół czynników odpowiedzialnych za występowanie w gwiaździakach ciężkich uszkodzeń tkanki z martwicą włącznie.

Jeżeli założymy, że obok pierwotnie przesiękowego mechanizmu powstawania torbieli istnieje również możliwość ich rozwoju poprzez pośredni etap martwicy, na co wydaje się wskazywać część mojego materiału z przejawami rozplywania (liquefaction) ognisk martwiczych, to można by przyjąć, że część obserwowanych przeze mnie zmian martwiczych ulegałaby z czasem przeobrażeniu w torbiele. Ponieważ obecny materiał operacyjny jest na ogół „młodszy”, chorzy szybciej niż poprzednio dostają się na stół operacyjny, być może tym między innymi można byłoby tłumaczyć stosunkowo duży odsetek przypadków ze zmianami martwiczymi w moim materiale.

7. Nacieki zapalne w guzie

Nacieki zapalne w guzie lub w jego otoczeniu mają bardzo wyraźny związek z występowaniem w nim ognisk martwiczych. Zależność ta jednak nie wyczerpuje przypadków obecności nacieków zapalnych w gwiaździakach. Nacieki spotykałem w postaci rozlanej lub też ograniczonej do przestrzeni okołonaczyńiowych. W typie pierwszym występowały one jedynie w polach martwicy. Przeważały tu komórki obojętnochłonne, wielojądrzaste ze stosunkowo niedużą domieszką limfocytów. Zdarzało się również, choć rzadko, że całe pole martwicy pokryte było limfocytami. W naszym materiale na 30 guzów z ogniskami martwicy w 14 martwica nacieczona była obficie krwiopochodnymi elementami zapalnymi. Druga grupa zmian zapalnych w gwiaździakach, występująca w postaci różnego nasilenia nacieków okołonaczyńiowych, jest znacznie częstsza i występuje również poza ogniskami martwicy. Ten typ zmian również najczęściej spotykaliśmy w sąsiedztwie ognisk martwiczych.

Niekiedy występowały one wyłącznie w tych okolicach, podczas gdy pozostałe części guza były od nich wolne. W 18 przypadkach mało nasilone nacieki okołonaczyniowe zauważono w guzach bez ognisk martwicy. W porównaniu z pierwszym typem zmienia się charakter komórkowy nacieków. Przeważają tu limfocyty i komórki plazmatyczne. Prawie w ogóle nie występują leukocyty obojętnochłonne. Czasem spotyka się makrofagi. Poza ogniskami martwic i ich sąsiedztwem nie występują w ogóle inne postaci nacieków, jak tylko nacieki okołonaczyniowe (ryc. 26). W jednym przypadku współistniał z guzem ropień mózgu. W pojedynczych przypadkach guzów mózdzku obserwowano domieszkę elementów zapalnych w płynie jamy. Zmiany zapalne w gwiaździakach obserwowano zarówno w materiale pochodzenia biopsyjnego, jak i sekcyjnego.

Wydaje się, że obecność nacieków zapalnych należy uważać za zjawisko wtórne, odczynowe, należące do kategorii zjawisk określanych mianem zapaleń objawowych. Nasilenie zmian naciekowych w ogniskach martwiczych i w ich bezpośrednim sąsiedztwie sugeruje udział produktów rozpadu tkankowego jako czynnika prowokującego naciekanie.

8. Unaczynienie gwiaździaków

Zagadnienie unaczynienia glejaków stanowiło od dawna przedmiot szczególnego zainteresowania neuropatologów nie tylko ze względu na bezpośrednią zależność życiowych procesów tkanki nowotworowej od dostatecznego jej ukrwienia.

Na terenie glejaków w ogóle, a niektórych ich grup w sposób szczególny zaznacza się wybitna zależność od naczyń pewnych diagnostycznie istotnych struktur architektury tkankowej, jak np. typowe dla wyściółczaków rzekomo rozetkowate układy okołonaczyniowe lub też promieniste układy astroblastów w gwiaździaku płodowym. Na materiale glejaków szukano ponadto wyjaśnienia stosunków neuroektodermalno-mezodermalnych, występujących w swoistej formie na terenie ośrodkowego układu nerwowego. Chodziło o ustalenie, czy nowotwór pochodzenia glejowego utrzymuje charakterystyczne dla normalnej tkanki nerwowej rozgraniczenie elementów pochodzenia ekto- i mezodermalnego, czy też na gruncie tkanki nowotworowej rozgraniczenie to zaciera się. Schaltenbrand i Bailey (1927) w stopniu wykształcenia naczyń i ich budowie, w obecności lub braku torebki oponowo-glejowej w naczyniach glejaków oraz w stopniu rozgraniczenia i oddzielenia od siebie elementów łącznotkankowych i neuroektodermalnych utkania guza widzieli wskaźniki jego tkankowej dojrzałości.

W glejakach spotykano ponadto różnego typu zmiany w ukształtowaniu samych naczyń, nie spotykane w innych nowotworach ustroju. W niektórych przypadkach ich intensywność, rozległość i charakter sugerowały autorom potrzebę wyodrębnienia ich w naczyniowo-glejakowe kompleksy nowotworowe w sensie *angioglioma* lub też przynajmniej w swoiste systemy gliowaskularne (Rio Hortega, cyt. za Zülchem). Pewne typy zmian w naczyniach glejaków niektórzy autorzy uważają za znamienne dla ich określonych grup morfologiczno-klinicznych. Np. Eldwige, Penfield i Cone uważają, że cechą swoistą glejaków wielopostaciowych jest występowanie w nich rozplemu śródbłonek naczyń z wtórnym wytwarzaniem gęstej sieci włósniczek w świetle zamkniętego naczynia.

Elsberg i Hare (1932) badali rozmieszczenie zagęszczeń naczyń w glejakach w zależności od typu ich wzrostu. W guzach złośliwych największe zagęszczenia znajdowali oni w częściach obwodowych, gdzie zachodzą najintensywniejsze procesy wzrostowe. Natomiast w glejakach łagodnych o głównie rozprężającym wzroście obszar najintensywniejszego wzrastania i najobfitszego unaczynienia przypada na centralne części guza.

Sachs i Aleksander (1939) uzyskali nieco odmienne wyniki w badaniach tego samego zagadnienia. Wyróżniają oni dwa rozkłady naczyń w guzie: 1) z przewagą zagęszczenia na obwodzie guza i 2) z równomiernym rozrzutem naczyń. Glejaki łagodne charakteryzuje drugi typ rozkładu naczyń. Hardman (1940) rozpatruje podobne zagadnienia, jednakże pod kątem charakteru naczyń znajdujących się w poszczególnych obszarach nowotworu. Tu również zaznaczają się dość wybitne różnice w stosunkach spotykanych w glejakach łagodnych i złośliwych. Na obwodzie tych ostatnich sieć naczyniowa ma niezwykle chaotyczny układ włósniczek. Występują tu liczne grube poskręcane sinusoidy. Ich liczba w części środkowej guza wzrasta kosztem zmniejszenia się liczby prawidłowych naczyń włosowatych. Równocześnie w naczyniach części obwodowej występują zmiany w budowie ich ścian. Dotyczą one zarówno śródbłonek, jak i przydanki. Ku części centralnej zmniejsza się ilość zmian w śródbłonekach. Narastają natomiast zmiany w przydance. Naczynia glejaków łagodnych wg badań Hardmana stanowią przedłużenie sieci kapilarnej tkanki otaczającej, wykazując jedynie znaczne jej zagęszczenie. Występują tu liczne zdwojenia (reduplikacja) kapilarów i ich obfite skręty.

Inni autorzy z kolei zajmują się dokładnie morfologią i genezą różnorodnych struktur naczyniowych w glejakach. Chociaż zmiany w ukształtowaniu naczyń opisywane są głównie w glejaku wielopostaciowym, większość autorów zgodnie podkreśla, że nie są one dla niego wyłączne, a spotkać je można i w pozostałych odmianach glejaków, a nawet niekiedy i w nieglejakowych guzach przerzutowych.

Według Elsberga i Hare zmiany w ukształtowaniu naczyń dają się sprowadzić do kilku zasadniczych grup: 1) zmian w przydance, 2) zmian w śródbłonkach, 3) zmian mieszanych w śródbłonkach i w przydance, 4) zmian w błonie środkowej.

Gough (1940) wyróżnia zmiany okołonaczyniowe, śródnaczyniowe i kłębuszkowe. Zmiany w przydance wg Elsberga i Hare polegają na pomnożeniu ilości komórek i włókien przydanki, prowadzącym niejednokrotnie do znacznego zwężenia światła naczynia.

Zmiany w śródbłonkach wyrażają się rozległym ich bujaniem bądź w kierunku światła naczynia, bądź też w głąb warstwy podśródbłonkowej. Rozplem śródbłonek również prowadzi do zamknięcia światła naczynia. Efekt końcowy dośrodkowego, jak i odśrodkowego bujania *endothelium* jest ten sam, gdyż najczęściej prowadzi do podziału światła naczynia na cały szereg drobnych światel pooddzielanych od siebie wyraźnymi pasmami retikuliny. W niektórych przypadkach równocześnie występują zmiany w przydance i w śródbłonkach. Deery (1932) opisuje zwłóknienie błony środkowej naczyń przy niezmiennym wyglądzie śródbłonek i przydanki, przy czym podkreśla szczególną częstość występowania tych zmian w gwiaździkach. Obok poprzednio wymienionych zmian w glejakach, zwłaszcza wielopostaciowych, występują swoiste twory naczyniowe po raz pierwszy opisane przez Stroebe'go (cyt. wg Zülcha i Tootha — 1912) jako „glomelular Multiplikatione”, a opisane dokładnie w pracach Deery'ego (1932) i Scherera (1933, 1936) jako kłębki naczyniowe (Gefässknäuel). Są to wg Scherera uszypułowane twory naczyniowe, składające się z naczyń włosowatych z wybitnie rozrastającym się śródbłonkiem. Twory te z bardzo nieznaczną zawartością elementów retikuliny, nie odgraniczone od otaczającego guza, powstają na skutek gwałtownego bujania ograniczonych odcinków naczynia włosowatego. Dzieje się to pod wpływem bardzo silnych impulsów wzrostowych, których charakteru autor bliżej nie określa. Przy dalszym rozwoju kłębki ulegają zwłóknieniu; wytwarza się obfita retikulina przydanka. W następnych etapach wśród kłębka pojawiają się liczne komórki nowotworowe, tak że w końcu powstają opisywane przez Scherera zespoły gliowaskularne, „węzły nowotworowe”, składające się z elementów kłębka wymieszanych z komórkami nowotworowymi. Szypuła kłębka składa się z dwóch naczyń — na wzór kłębuszka nerkowego: doprowadzającego i odprowadzającego i odchodzi od tętniczki lub naczynia przedwłosowatego. Ten rodzaj zmian naczyniowych stanowiący wg Gougha odmianę najbardziej swoistą dla *glioblastoma multiforme* spotykano w pojedynczych przypadkach również i w guzach łagodniejszych, np. w gwiaździkach mózdzku lub gąbczaku biegunowym.

Ponadto w glejakach spotyka się różnorodne zaburzenia w normalnej strukturze naczyń w postaci uwypukleń tętniakowych lub dużych cienkościennych przestrzeni jamistych, odgrywających niewątpliwą rolę w patogenezie krwotoków w guzach glejowych (Bailey i Cushing, Scherer).

Zwraca uwagę fakt występowania różnorodnych zmian w naczyniach w zależności od obszarów guza i zmian w jego utkaniu komórkowym. Szczególne nasilenie zmian w strukturze morfologicznej naczyń nowotworu spostrzega się w obszarach okalających ogniska martwicy (Scherer, Deery, Hardman, Zülch, Bertha (1939 i 1956), Bertrand i współaut. (1960), Głuszczyk (1963). Spotyka się w nich liczne zmiany o charakterze teleangiektazji oraz wszystkie powyżej opisane zaburzenia w strukturze naczyń. Z wielką regularnością spotyka się tu szczególnie mocno wykształcone szerokie wały naczyniowe z tworami pętłowatymi i kłębuszkowatymi (Penfield, Zülch (1939).

Zmiany te uważane są za część składową ogólnego odczynu tkanki mezenchymalnej na rozpad tkanki nowotworowej. Występowanie analogicznych obszarów zagęszczeń naczyń w otoczeniu jam rzekomotorbielowych jest zupełnie naturalne, jeżeli uwzględni się fakt, że większość tych jam w glejakach złośliwych powstaje na drodze rozplywania się ognisk martwicy. Drugim obszarem intensywnych zmian w naczyniach są części graniczne guza, zwłaszcza w glejakach złośliwych. W pasie brzeżnym *glioblastoma* spotyka się najbardziej nieregularnie ukształtowaną, rozlaną, a wielokrotnie patologicznie zmienioną sieć kapilarną. Scherer opisywał występowanie w tym obszarze, a właściwie jeszcze w nienowotworowym pasie granicznym, szerokiego wału naczyń, zawierającego czasem liczne kłębuszki naczyniowe z wybitnie zaznaczonymi zmianami w śródbłonkach.

Bogate uzupełnienie dotychczasowych wiadomości o strukturze naczyń w glejakach stanowią morfologiczne, histochemiczne i enzymatyczne badania Głuszczyka (1963).

Wszyscy autorzy opisując zmiany w naczyniach glejaków wspominają również i o gwiaździakach, jednakże większość z nich podkreśla, że są one guzami o umiarkowanej ilościowo sieci naczyniowej (Scheidtger 1955), a swoiste twory naczyniowe opisują w nich raczej sporadycznie (Zülch (1939), Gough, Bertha). Wyjątek w tym względzie stanowią spostrzeżenia Bertranda i Mannena (1960). Również nasze obserwacje odbiegają nieco od ogólnie przyjętych w tej dziedzinie poglądów.

Przyjął się pogląd, że gwiaździak dojrzały, a w pewnym stopniu płodowy są guzami ubogonaczyniowymi, a przynajmniej guzami o umiarkowanej sieci naczyniowej. Badania naszego materiału, potwierdzając w zasadzie tę tezę, wykazują jednak również dość znaczne odstępstwa od tego. Jeżeli za podstawę do określenia przyjmujemy cztery umowne

stopnie zagęszczenia naczyń: sieć uboga, umiarkowana, średnioobfita i obfita (dalszym określeniem byłyby bogata i bardzo bogata), to na naszym materiale 59 przypadków należy zaliczyć do dwóch ostatnich grup, podczas gdy dwie pierwsze typowe wg dotychczasowych opinii — obejmują 21 przypadków, tj. mniej niż 1/3 całego materiału. Oczywiście, bogactwo naczyń gwiżdżiaków jest zupełnie innego rzędu wielkości niż np. glejaków wielopostaciowych. W naszym materiale zachowany zostaje znany stosunek między obfitością naczyń a stopniem niedojrzałości guza. Ilustruje to następujące zestawienie:

Na 10 guzów mózdzku (gwiżdżiak włókienkowy) 9 ma umiarkowaną sieć naczyńową, a 1 zdecydowanie ubogą, gdy już na 31 gwiżdżiaków włókienkowych półkul mózgu 9 zaliczyliśmy do obficie unaczynionych, a tylko 10 do ubogo- i umiarkowanie unaczynionych. Dla gwiżdżiaków protoplazmatycznych proporcje te przesuwają się jeszcze bardziej na korzyść wzrastającego bogactwa naczyniowego, tak więc na 20 guzów 13 zawiera się w grupie obficie i średnio unaczynionej, gdy na inne grupy przypada tylko 6 guzów. W gwiżdżiaku płodowym na ogólną liczbę 10 przypadków wszystkie zamykają się w bogatszych grupach. Sieć naczyńowa gwiżdżiaków charakteryzuje się na ogół równomiernym rozłożeniem we wszystkich częściach rosnącego nowotworu. Nie stwierdziliśmy podkreślanego przez Elsberga i Hare oraz Hardmana specjalnego zagęszczenia sieci naczyniowej do części centralnej guza. Teza Elsberga w odniesieniu do gwiżdżiaków jest o tyle niesłuszna, że jeżeli najwyższa aktywność wzrostowa, a w związku z tym i największa obfitość naczyń w nowotworach łagodnych (rozprężająco wzrastających) przypada na ich części centralne, to nie możemy zapominać, że gwiżdżiak mimo niewątpliwych cech histologicznej łagodności jest guzem o wzroście typowo naciekającym.

W połowie naszych przypadków, poza ogólnie równomiernym rozłożeniem sieci naczyniowej, spotykaliśmy pewne obszary jej odcinkowych zagęszczeń. Najczęściej, bo w 1/4 przypadków były to zagęszczenia około ognisk martwicy lub też około jam rzekomotorbielowych. Obszary te charakteryzuje ponadto występowanie różnorodnych zaburzeń w ukształtowaniu ścian naczyń oraz nasilenie w tych odcinkach włóknistego odczynu łącznotkankowego. W nieznacznym odsetku przypadków pola zagęszczeń naczyń występują na obwodzie guza, na jego przejściu w tkankę zdrową, nie tworząc jednak granicznych wałów naczyniowych charakterystycznych wg Elsberga, Deery i Scherera dla glejaków złośliwych. Podobne zagęszczenie sieci naczyń występuje w obrębie rozsianych ognisk anaplastycznych nowotworów.

Daje się zauważyć również niewątpliwa zależność stopnia unaczynienia guza od obfitości sieci naczyniowej podłoża, na którym rozwija się no-

wotwór. Z zasady części guza rozwijające się w obrębie formacji szarych wykazują obfitszą sieć naczyńniową. Jeszcze wyraźniej zaznacza się to przy przerastaniu guzem opon miękkich. Istnieje również pewna zależność w tym względzie od utkania guza, tak więc w gwiaździakach mieszanym z reguły bogatsze unaczynienie znajduje się w części guza zbudowanej z ostrocytów plazmatycznych.

Zmiany w ukształtowaniu naczyń gwiaździaków możemy w zależności od części naczynia, której one dotyczą, podzielić na zmiany łącznotkankowe, śródbłonkowe oraz mieszane. Oczywiście, podział jest sztuczny i nie oddaje wiernie stanu faktycznego, gdyż zmiany żadnej z tych grup nie występują oddzielnie, a zawsze prawie nakładają się na siebie. Poza tym pozostaje jeszcze grupa zmian wprawdzie rzadkich, ale mieszczących się jednak w ramach tego podziału. Podobne trudności nastęrcza próba podziału zmian naczyńniowych w gwiaździakach na procesy postępujące i wsteczne. Trudności te są tego samego rzędu co przy podziale pierwszym, tym bardziej że związek niektórych procesów wstecznych z wytwórczymi jest tak ścisły, że trudno je od siebie oddzielić, jak np. zeszkliwienie ścian naczyń od ich uprzedniego zwłóknienia.

Dla jasności jednak spostrzegane zmiany w naczyniach uszeregowalem w następujące grupy:

Z m i a n y w y t w ó r c z e

Zmiany wytwórcze nieswoiste:

- 1 — zwłóknienie ścian naczyń,
- 2 — rozplem i aktywacja śródbłoneków.

Zmiany wytwórcze swoiste:

- 1 — kapilaryzacja przydanki,
- 2 — kapilaryzacja światel naczyńniowych lub błony wewnętrznej,
- 3 — wytwarzanie kłębuszków naczyńniowych,
- 4 — wytwarzanie konwolut naczyńniowych.

Z m i a n y w s t e c z n e:

- 1 — szkliwienie ścian naczyń,
- 2 — zwapnienia ścian naczyń,
- 3 — martwica ścian naczyń.

I n n e z m i a n y w n a c z y n i a c h:

- 1 — rozszerzenie naczyń — teleangiektazje,
- 2 — naczyniakowatość jamista w guzie.

Z a b u r z e n i a w k r ą ż e n i u :

- 1 — zakrzepy,
- 2 — zmiany w przestrzeniach okołonaczyniowych (Virchowa-Robina).

Zmiany włókniste

Najczęstszą postacią zmian w obrazie naczyń w moim materiale jest zwłóknienie ścian naczyń (ryc. 27). Proces włóknienia obejmuje bądź poszczególne warstwy ściany naczynia, bądź też całą jej szerokość. Najczęściej i w stopniu największym dotknięta bywa przydanka, która w przypadkach znacznego zwłóknienia ma ponadto niekiedy dość znaczne rozluźnienie swojego utkania, prowadzące do jej blaszkowatego rozwarstwienia. W niektórych przypadkach znacznemu zwłóknieniu przydanki towarzyszyło zwłóknienie i pogrubienie oponowej pochewki naczynia, oddzielonej od samej przydanki poszerzoną przestrzenią Virchowa-Robina, a obecnej wg Schaltenbrandta i Baileya (1927) w naczyniach większości glejaków łagodnych. Zmianę tę udało się spostrzec tylko w tych razach, gdy mieliśmy do czynienia z poszerzeniem przestrzeni V-R., na skutek gromadzenia się w niej płynu przesiękowego lub komórek nacieku zapalnego.

Zwłóknienie dotyczyć może również wyłącznie wewnętrznej błony naczynia przy niezmienionych jego pozostałych warstwach (ryc. 28). W tych przypadkach, w stanach bardziej zaawansowanych otrzymaliśmy obrazy przypominające kiłowe zmiany heubnerowskie, polegające na tym, że naczynie przybiera postać grubościennego kanału z nieproporcjonalnie wąskim światłem. W innych przypadkach zwłóknienie obejmowało całą grubość ściany naczynia. Jest to właściwie najczęstsza postać zmian. W zmienionych naczyniach niejednokrotnie trudno jest zresztą wyróżnić poszczególne ich warstwy. Widzi się wówczas jedynie gruby włóknisty pierścień.

Zaawansowanie zmian chorobowych tego typu miało bardzo szeroką skalę: od obrazów nieznacznego pogrubienia ściany naczynia pozostającego bez wpływu na szerokość jego światła, poprzez średnio zaawansowane zmiany, prowadzące do zwięzienia przekroju światła, aż do całkowitego jego zamknięcia. Niekiedy można było zauważyć grube pasma łącznotkankowe z zawartymi w nich małymi światłami, w których jedynie liniorny układ śródbłonek świadczył o tym, że stanowiły one pozostałość po zarośniętym w większej części świetle. W innych znów razach nie znajdowaliśmy nawet resztkowego światła, a jedynie pojedyncze komórki śródbłonne leżące w grubym pasmie włóknistym świadczyły o jego naczyniowym pochodzeniu. Zmiany włókniste spotykaliśmy w naczyniach

różnego kalibru. Dotyczyły one zarówno mniejszych i większych naczyń tętnicznych oraz żylnych, jak również naczyń przedwłosowatych i włosowatych. Zdecydowanie przeważały w większych naczyniach, gdzie były częstsze i intensywniejsze. Częstość ich występowania i ich nasilenie maleją proporcjonalnie ze zmniejszaniem się kalibru naczyń. Spotykaliśmy również obrazy niewątpliwego włóknienia kapilarów w postaci typowej dla procesów stwardnieniowych (Opalski, 1949). Również w zależności od charakteru naczyń zmieniał się i charakter jakościowy zwłóknień. W przypadku naczyń włosowatych zwłóknienie wyrażało się zwiększeniem ilości włókien retikuliny o różnym nasileniu, podczas gdy w naczyniach większych przeważała zawartość dojrzałego kolagenu, wybarwiającego się w barwieniu wg Van Gieson. W naczyniach większych włókna retikuliny gromadziły się jedynie w dość wąskim pasie bezpośrednio podśródbłonkowym oraz w szerszym i luźnie utkanym obwodzie przydanki. Zmiany włókniste naczyń występujące w większości naszych przypadków, bo w 60 na 79 opisanych, mają na ogół równomierne rozłożenie w poszczególnych częściach guza. Zaznaczało się jedynie ich nasilenie i zagęszczenie w otoczeniu martwicy lub „torbieli”. Zwłaszcza ich związek z pierwszymi jest uderzający.

Zwłóknienie naczyń uważane jest przez większość autorów (Bailey (1932), Bailey i Bucy, Zülch, Scheidigger (1955) za zmianę typową dla gwiaździaków płodowych. Ci sami autorzy podkreślają spokojny, niezmienny charakter naczyń gwiaździaków dojrzałych. W naszym materiale zwłóknienie dotyczyło równie często naczyń gwiaździaków płodowych, jak i dojrzałych, przy czym intensywność zmian przeważa w pierwszych. Jednakże nawet w najłagodniejszej grupie gwiaździaków (gwiaździak włóknienkowy mózdzku) na ogólną liczbę 10 guzów w 8 spostrzegano różnego stopnia zwłóknienie naczyń, w gwiaździakach włóknienkowych półkul — w 23 na 31, w protoplazmatycznych — w 13 na 20, a płodowych — w 10 na 10. W wyżej wymienionej kolejności wzrastała również intensywność zmian. Zmiany włókniste naczyń występowały bądź samodzielnie, bądź w skojarzeniu z innymi zmianami w strukturze naczyniowej. Najczęściej współprzebiegały z objawami pobudzenia śródbłonnków, przy czym skojarzenie to dotyczyło częściej małych lub średnich naczyń. Towarzyszyły im niekiedy inne zmiany, zarówno postępujące, jak i wsteczne. Skojarzenie rozplemu tkanki włóknistej i śródbłonnków prowadziło w pewnej części przypadków do powstawania swoistych, opisanych poniżej formacji naczyniowych.

Pobudzenie i rozplem śródbłonnków

Drugą co do częstości postacią zmian w naczyniach spotykanych w gwiaździakach są obrazy pobudzenia — przerostu i rozplemu śródbłon-

ka naczyń. Podobnie jak zwłóknienie mogą one dotyczyć zarówno naczyń większych, jak i mniejszych. Wydaje się jednak, że istnieje tu stosunek odwrotny niż przy zwłóknieniu, tzn. częstość ich występowania i intensywność rośnie proporcjonalnie do zmieszania się kalibru naczyń. Zmiany te występują bądź w naczyniach zwłókniałych bądź też w zupełnie niezmiennych. Nasilenie zmian wykazuje różnego stopnia zaawansowanie. Najłżejsze zmiany polegają na pobudzeniu śródbłonek, bez ich rozrostu. Komórki śródbłonna stają się grubsze, bardziej pękate, soczyste, ich jądro jaśniejsze, bardziej zaokrąglone. W barwieniach przeglądowych, a nawet w niektórych impregnacjach wyraźnie wybarwia się ich jasna, lekko kwasochłonna cytoplazma. Następnym etapem zaawansowania zmian w śródbłonkach guza jest ich znaczny rozplem powodujący w lżejszych przypadkach zwężenie światła, w cięższych — ich całkowite zamknięcie, które wg Scherera nigdy nie jest zupełne, tak że zawsze zachowany jest przepływ krwi. W niektórych przypadkach intensywność rozplemu śródbłonek była tak duża, że tworzyły one lite, pozbawione światła pasma i gniazda śródbłonkowe. Zmiany w śródbłonkach opisywane przez licznych autorów (Gough, Deery, Scherer) jako typowe dla glejaka wielopostaciowego spotykaliśmy w naszym materiale, podobnie jak Bertrand i współaut., dość często, jednak nieproporcjonalnie rzadziej niż zwłóknienie. Spostrzegaliśmy je w 48 przypadkach, przy czym jedynie w 28 był rozplem śródbłonek, w pozostałych zmiany ograniczały się do ich pobudzenia i przerostu. Zmiany te występowały w sposób rozsiany. Zagęszczenia ich przypadały na obszary około ognisk martwicy i około „torbieli”.

Rozplem śródbłonek stwierdzaliśmy również niejednokrotnie na obwodzie guza, w jego przejściu w tkankę zdrową, podczas gdy włóknienie w tych obszarach było raczej rzeczą niespotykaną.

Zgadza się to ze spostrzeżeniami Hardmana, Elsberga i in. Fakt ten można by interpretować dwojako: bądź jako wyraz większej ogólnej aktywności wzrostowej guza, a więc i jego naczyń na obwodzie, bądź też jako przejaw swoistego pobudzenia naczyń tkanki niezmiennych, przylegającej do guza, a następnie wciągniętej w jego obręb w miarę wzrastania nowotworu. Zakładaliśmy wówczas ten sam mechanizm, który wysuwa Scherer dla wyjaśnienia powstawania kłębuszków naczyniowych. Na korzyść tego mechanizmu świadczyłyby spostrzeżenia dotyczące guza A. 58 (gwiazdziaak płodowy), w którym nowotwór dochodził do warstwy brzeżnej kory, zachowując zupełnie nietkniętą oponę miękką. Zjawiskiem uderzającym było znaczne pobudzenie śródbłonek naczyń włosowatych opony w jej częściach przylegających do guza. Ich śródbłonki są tak znacznie obrzmiałe, że przypominają nabłonek kostkowy, a przekroje naczyń — przekroje cewek gruczołowych (ryc. 29). Zmiany

te określiłem jako gruczołowate obrazy naczyń. W pobudzonym śródbłonku naczyń stwierdzaliśmy niejednokrotnie pojedyncze formy podziałowe.

Przerost i rozplem śródbłonek naczyń występował najczęściej w gwiaździakach płodowych (8 na 10 przypadków) i gwiaździakach protoplazmatycznych — (11 na 20) oraz nieoczekiwanie — we włókienkowych gwiaździakach mózdzku, co, być może, stoi w związku z częstym w nich występowaniem zmian torbielowatych (9 na 10). W gwiaździakach płodowych spotykaliśmy skrajne postaci rozplemu śródbłonkowego, gdzie naczynia reprezentowane były przez lite pasma i gniazda śródbłonek, otoczone zazwyczaj niewielką ilością włókien retikuliny. W gwiaździakach mózdzku rozplem śródbłonek spostrzegaliśmy zarówno w normalnych naczyniach, jak również w tej postaci zmian naczyń, którą określaliśmy jako konwoluty naczyń.

Kapilaryzacja światła naczyń

Bardzo ściśle z rozplemem śródbłonek wiąże się występowanie innej postaci zmian w naczyniach gwiaździaków, postaci znacznie rzadszej, występującej tylko w niewielkim odsetku przypadków.

Chodzi tu o następujący obraz mikroskopowy: światło stosunkowo dużego naczynia wypełnione jest w całości rozrastającym się śródbłonkiem. Pomiedzy jego komórkami znajdują się rozrzucone małe jamki zawierające niekiedy elementy krwi i sprawiające wrażenie małych światel naczyń wewnątrz dużego naczynia (ryc. 30). Obraz ten jeszcze plastyczniej przedstawia się w impregnacjach sposobem Perdrau'a i Fota. Widzimy wówczas światło dużego naczynia najczęściej z prawidłowo zachowaną błoną sprężystą wewnętrzną, podzielone na cały szereg mniejszych światel przez przebiegające w różnych kierunkach pasma włókien retikuliny, niekiedy już uległych kolagenizacji. Zmiany tego typu opisywali Gough w glejaku wielopostaciowym, a Penfield, Cone i Eldwige uważali je za typowe dla glejaka wielopostaciowego. W naszym materiale spotykałem je w 6 przypadkach. Po jednym razie w gwiaździaku włókienkowym mózgu, mieszanym i płodowym oraz trzykrotnie w gwiaździaku protoplazmatycznym. Nie spotykałem ich w gwiaździakach mózdzku. W większości przypadków występowały one w sąsiedztwie ognisk martwicy w obrębie okołomartwiczego wału naczyniowego. Zmiany te nazwałem kapilaryzacją światła naczynia w odróżnieniu od rekanalizacji wiążącej się z istnieniem zakrzepu w świetle naczynia. Pochodzenie tych zmian do dziś jest sporne. Jedni autorzy (Scherer, Deery) uważają je za kapilaryzację błony wewnętrznej naczynia, związaną z jej przerostem i bardzo znacznym zwięzieniem lub w ogóle zamknięciem pierwotnego

światła naczynia. Inni (Gough) widzą w nich kapilaryzację naczyń wypełnionego śródbłonkiem. Pochodzenie włókien retikuliny w pasmach dzielących światło pierwotnego naczynia zarówno Deery, jak i Gough wiąże ze zdolnością śródbłonka do wytwarzania włókien retikuliny. Na podstawie moich obserwacji mechanizm ten wydaje się bardziej prawdopodobny niż ewentualna organizacja i rekanalizacja zakrzepu, która — negowana całkowicie przez Scherera i Deery'ego — wydaje się jednak wchodzić, przynajmniej w pewnych przypadkach, w rachubę. Jej obraz morfologiczny jest zupełnie inny od opisanego. Ryc. 31 przedstawia typowy obraz rekanalizowanej skrzepliny wypełniającej naczynie w gwiaździaku włóknistym. Widzimy, że wnętrze naczynia wypełnione jest młodą tkanką łączną. W barwieniu wg Perdrau'a widoczna jest delikatna siateczka włóknista, wśród której stwierdza się różnej wielkości światła nowo powstałych naczyń. W przypadkach określanych przeze mnie jako kapilaryzacja naczyń, ilość tkanki łącznej jest znacznie mniejsza, jej pasma uwidaczniają się dopiero w barwieniach na włókna, natomiast całość światła pierwotnego naczynia wypełniona jest komórkami bujającego śródbłonka (ryc. 30).

Kapilaryzacja przydanki

Zmianą ściśle spokrewnioną w swoim charakterze z opisaną powyżej jest zjawisko nazwane przez Scherera kapilaryzacją przydanki naczyniowej (*Adventitiakapilarysation*).

Zmiany te dostrzegałem w 7 przypadkach, w tym w większości w gwiaździakach włóknistych mózgu (4 przypadki), po jednym natomiast w gwiaździakach: protoplazmatycznym, mieszanym i astroblastycznym. Nie spotykałem ich w guzach mózgu. Zmiany dotyczyły wyłącznie naczyń dużych o silnie zwłókniałych ścianach, gdzie przydanka osiągała szczególnie duże rozmiary. W tych razach spotykaliśmy nieregularne układy drobnych włóknistych światła w obrębie zwłókniałej przydanki (ryc. 32). Światła te w większości przypadków były puste, a tylko w jednym zawierały elementy krwi. Naczynka te układają się nieregularnie lub też wianuszkowato dokoła zwężonego zazwyczaj pierwotnego światła naczynia. Proces ten, stojący w niewątpliwym związku ze znacznym zwłóknieniem przydanki, polega — jak nam się wydaje — na poszerzeniu lub równoczesnym poszerzeniu i bujaniu istniejących *vasa vasorum*. Stanowi on mechanizm wyrównawczy w stosunku do znacznego zgrubienia ściany naczyniowej. Wydaje się, że trudno dopatrywać się związku tych naczyń z głównym światłem naczyniowym, jakkolwiek autor ich pierwszego opisu uważa je za przejaw bujania śródbłon-

ków w głąb ściany naczyń. Deery podkreśla, że nawet na skrawkach seryjnych nie udało mu się wykazać ich związku z głównym naczyńcem. Poza tym bujanie śródbłonka w głąb przydanki w naczyńcach z nieuszkodzoną błoną sprężystą wewnętrzną i prawidłowo zachowaną błoną środkową wydaje się mało prawdopodobne.

Naczyniowe formacje kłębuszkowe

Następną grupę zjawisk w układzie naczyniowym gwiaździaków stanowią opisane przez Scherera formacje kłębuszkowe. Według naszych obserwacji ten typ zmian występuje stosunkowo często w gwiaździakach. W naszym materiale stwierdziliśmy je w 13 przypadkach, w tym zdecydowanie przeważały one w gwiaździakach protoplazmatycznych (6 guzów), w 3 przypadkach dotyczyły one natomiast gwiaździaków włóknienkowych mózgu i mózdzku, w jednym gwiaździaka płodowego. Pętle naczyniowe, jak się wydaje, stanowiące formę przejściową do kłębuszków naczyniowych, spotkałem tylko 4 razy i to każdorazowo równocześnie z wykształconymi już kłębuszkami. Kłębuszki występowały zarówno w postaci typowych wianuszkowatych układów dokoła ściany większego naczynia (ryc. 33), jak również jako luźno leżące z odchodzącymi od nich w wielu kierunkach naczyniami włosowatymi (ryc. 34). Kłębuszki te cienką szypułką łączą się z większym naczyniem tętnicznym lub włosowatym. Stanowią one swoisty przejaw bujania naczyń, polegającego na odcinkowym znacznym pobudzeniu naczynia włosowatego, które wskutek wzrostu na tym odcinku ulega spętleniu. Kłębuszek zawiera silnie pobudzone śródbłonki oraz delikatną siateczkę retikuliczną. Każdorazowo spotykałem dość dużo elementów włóknistych, głównie o charakterze retikulicznym, wchodzących w skład tych tworów. Kłębuszki występowały w większości w obrębie zagęszczeń naczyniowych, okalających ogniska martwicy lub jamy rzekomo torbielowe. Nie spotykaliśmy ich natomiast na przejściu w tkankę zdrową — co szczególnie podnosi Scherer, wysuwając zresztą na tej podstawie przypuszczenie, że są one wyrazem odczynu układu naczyniowego tkanki na rozwijający się nowotwór. Wspomniana już uprzednio skłonność do występowania ich na granicy martwicy i torbieli wskazuje na ich odczynowy charakter. Obok jednak tego wpływu istnieje niewątpliwie zależność od rodzaju samego guza i stopnia jego dojrzałości. Wyrazem tego jest stosunkowo znaczna ich ilość w gwiaździaku protoplazmatycznym, niewątpliwie mniej dojrzałej grupie gwiaździakowej. Ich występowanie poza glejakami wielopostaciowymi opisywali ponadto Zülch i Bertha (1939) zgodnie jednak podkreślając ich względną typowość dla tego pierwszego.

Konwoluty naczyńiowe

Ostatnią zmianą tej grupy są swoiste formacje, które określiłem mianem konwolutow naczyńiowych. Ich obraz morfologiczny polega na występowaniu drobnych cienkościennych naczyń położonych w małych skupieniach, otoczonych wspólną osłonką łącznotkankową. Ilość światel wchodzących w skład pojedynczego zespołu waha się w granicach od 2 do 6. Kaliber wszystkich naczyń jednego zespołu jest na ogół tego samego rzędu. Czasem, bardzo rzadko tylko, zdarzają się większe odchylenia. Są to na ogół naczynia cienkościenna, bez bujania śródbłonnków i zwłóknień (ryc. 35). Natomiast otoczka łącznotkankowa obejmująca wspólnym pierścieniem ten zespół naczyńiowy ma niekiedy cechy wyraźnego przerostu. Twory te uwidaczniają się szczególnie dobrze w barwieniach na retikulinę (ryc. 36). Przypominają one nieco obrazy konwolutow naczyńiowych opisywanych przez Cerlettiego i Opalskiego (cyt. za Opalskim), a powstających w wyniku zanikania mięszu tkanki nerwowej. Różnią się jednak od nich obecnością wspólnej osłonki łącznotkankowej. Wydają się raczej odpowiadać zmianom opisywanym przez Hardmana, jako zdwojenie (reduplikacja) naczyń oraz ich spętenie, występującym w sposób typowy w glejakach łagodnych. Zmiany tego typu opisuje Głuszcz pod nazwą naczyń satelitowych. Powstawanie ich może być związane z nierównomiernym wzrostem samego naczynia i jego osłonki oponowej, która pozostając niejako w tyle powoduje to, że zawarte w niej naczynie ulega spęteniu, rozszerzając ją na danym odcinku. Oczywiście, hipoteza taka nie wyjaśnia w całości mechanizmu ich powstawania, rozstrzygające w tym względzie byłoby badanie preparatów nastrykiwanych. Zmiany te ustępują pod względem częstości uprzednio opisanym, jednakże nie stanowią zjawiska specjalnie rzadkiego. Spotykałem je w 10 przypadkach, w tym w połowie w gwiaździankach włókienkowych mózdzku, w połowie zaś w gwiaździankach protoplazmatycznych mózgu.

Zmiany wsteczne

Następną grupę zmian stanowiły zmiany wsteczne ścian naczyń, występujące w postaci: zeszkliwienia, zwapnień lub martwicy.

Szkliwienie ścian naczyń

Stosunkowo najczęściej spotykaną zmianą tej grupy było zeszkliwienie naczyń. Sprawa z zasady dotyczyła naczyń uprzednio zwłókniałych, jakkolwiek obejmowała ona również naczynia uprzednio niezmienione. Zmiany występowały w naczyniach różnego kalibru, częściej jednak

zaatakowane były naczynia średniej wielkości. Często widywało się w tym samym przypadku zwłóknienie dużych naczyń i równoczesne szkliwienie mniejszych. W większości guzów istniała wyraźna równoległość w nasileniu tych obu procesów. Nasilenie zmian pod względem ich rozległości i intensywności wahało się dość znacznie. W materiale moim zeszkliwienie naczyń występowało w 12 przypadkach, mniej więcej w jednakowym stopniu we wszystkich grupach gwiaździakowych z przewagą mózgowych gwiaździaków włókienkowych.

Zwapnienia ścian naczyń

Zwapnienia ścian naczyń stanowią zjawisko znacznie rzadsze. Obejmują one zarówno naczynia włosowate, jak i większe naczynka tętnicze (ryc. 37). Spotykałem je zarówno w naczyniach nie zdradzających żadnych poprzedzających zmian patologicznych, jak i w takich, których ściana uległa którejś z wyżej opisanych zmian, najczęściej zwłóknieniu lub zeszkliwieniu. Jako zasada, zwapnienia naczyń dotyczyły tych przypadków, w których w tkance guza występowały pozanaczyniowe złogi wapnia. Ten typ zmian stwierdziłem w 5 guzach: 2 razy w gwiaździaku włókienkowym mózgu, 2 w gwiaździaku włókienkowym mózdzku i 1 raz w gwiaździaku płodowym. Podobnie, jak we wszystkich dotychczas opisanych zmianach nasilenie ich występowało w związku z procesami martwiczymi tkanki. Zwapnienie naczyń polegało każdorazowo na odkładaniu się w przydanie naczynia drobnych koncentrycznie zbudowanych kulek wapniowych. Nie zauważyłem natomiast jednolitego rozległego zwapnienia ściany naczyniowej.

Martwica ścian naczyń

Ostatnią i najrzadszą grupę zmian wstecznych w naczyniach gwiaździaków stanowią procesy martwicze. Ogólnie naczynia tej grupy guzów charakteryzuje stosunkowo znaczna wytrzymałość na działanie czynników uszkodzających. W dużych ogniskach martwic lub polach rozplywania tkanki guzowej przez długi czas widać zachowane naczynia, co najwyżej nieznacznie zwłókniałe, otoczone grubym pierścieniem zachowanych w ich bezpośrednim sąsiedztwie komórek nowotworowych. Niekiedy tylko w obrębie ognisk martwicy obok zachowanych naczyń spotyka się naczynia martwe stanowiące mało wyraźne, jednorodnie kwasochłonne pierścienie. Twory te nierzadko wypełnia całkowicie skrzeplina. W jednym tylko przypadku widziałem zmiany martwicze

naczyń gwiaździków w niezmienionej tkance nowotworowej. Dotyczyło to gwiaździka płodowego z niezmiernie rozległymi ogniskami martwicy.

Inne zmiany w naczyniach gwiaździków

Trzecią grupę zmian naczyniowych w gwiaździkach, właściwie również postępujących, ale ze względu na swoją swoistość wydzielonych w odrębne ugrupowanie, stanowią zmiany o charakterze teleangiektazji oraz jamistych tworów naczyniakowatych. Są to zmiany niezmiernie rzadkie, ale ważne ze względu na to, że mogą one w sposób decydujący wpływać na przebieg sprawy nowotworowej, warunkując występowanie krwotoków do guza. W badanym materiale mieliśmy jeden przypadek krwotoku do guza. W nowotworze tym o typowym utkaniu gwiaździka włókienkowego, w pobliżu brzegu dużego ogniska krwotocznego stwierdzono ostro ograniczony twór przypominający swoim wyglądem naczyniak jamisty. Składał się on z gęsto obok siebie ułożonych naczyń włosowatych i przedwłosowatych, przylegających bezpośrednio do siebie lub też oddzielonych od siebie cienkimi beleczkami, zbudowanymi z tkanki łącznej bądź też z utkania guza. Niekiedy po kilka sąsiadujących ze sobą naczyń łączyło się w małe twory wielokomorowe. Naczynia na ogół o szerokich światłach, cienkościenne z prawidłowymi śródbłonkami. Część z nich wypełniona krwią, pozostałe puste (ryc. 38). W bezpośrednim sąsiedztwie opisywanego tworu jamistego stwierdza się smugowate zacieki krwawe w obrębie utkania guza. W pasmie oddzielającym naczyniak od brzegu ogniska krwotocznego stwierdza się obfitą sieć zwapniałych naczyń włosowatych.

Interpretacja tego przypadku nastęrcza duże trudności. Oczywiście, można by przyjąć już uprzednie istnienie tego typu wrodzonego zaburzenia w ukształtowaniu naczyń mózgu i jego wtórne nacieczenie przez rozwijający się nowotwór. Interpretację taką utrudnia fakt, że komórki nowotworu znajdują się w bardzo ścisłym związku z utkaniem naczyniaka, leżąc w beleczkach oddzielających od siebie jego poszczególne elementy. Wydaje się, że raczej mamy tu do czynienia z wtórną zmianą naczyniakowatą w guzie, trudno powiedzieć na ile przyczynowo i genetycznie związaną z guzem. Nic jednak nie upoważnia do przyjęcia możliwości mieszanego rozplemu nowotworowego glejowo-łącznotkankowego w znaczeniu *angioglioma*.

Wydaje się, że zmiany naczyniakowate należy na podstawie ich obrazu morfologicznego potraktować jako zaburzenie o cechach wadliwości rozwojowej, a nie nowotworu. Tego rzędu zmiany w naczyniach o znacznie mniejszym nasileniu występują niekiedy w gwiaździkach

w postaci teleangiektazji. W naszym materiale występowały one w 3 przypadkach (1 — gwiaździak włókienkowy mózgu, 1 — mózdzku oraz 1 — gwiaździak mieszany). Zmiany polegały tu na występowaniu cienkościennych, zatokowatych, wielokomorowych tworów naczyniowych, składających się jakby z kilku zespolonych ze sobą światel naczyniowych, których ścianki działowe częściowo lub całkowicie zanikły. Nie występuje w nich rozplem śródbłonek, jak również ściany ich zawierają tylko nieznaczną ilość elementów włóknistych. Występowały one zazwyczaj na obwodzie guza, na granicy jego utkania i tkanki niezmięnionej (dwukrotnie na granicy opon). Ich znaczenie dla ewentualnych zmian krwiotocznych w gwiaździakach podkreśla szczególnie mocno Scheidigger, uważając je za typowe dla tzw. *glioma apoplecticum*.

Zmiany teleangiektyczne różnią się zasadniczo od opisanego powyżej tworów naczyniakowatego, wydaje się jednak, że mają one wspólne tło genetyczne, o charakterze zaburzenia rozwojowego.

Zmiany zakrzepowe w gwiaździakach

W związku ze zmianami naczyniowymi w gwiaździakach omówić należy zjawiska, które wprawdzie zaburzeniami naczyniowymi w pełnym słowa znaczeniu nie są, jednakże wykazują z nimi bardzo ścisły związek. Chodzi mianowicie o zakrzepy. Obecność zakrzepów do niedawna uważana była za cechę typową glejaków wielopostaciowych, uzasadniającą częste w nich zmiany zwyrodnieniowe. Dziś — mimo to, że nie jesteśmy skłonni przypisywać im roli jedyne go czy zasadniczego czynnika odpowiedzialnego za występowanie ognisk martwicy w tej grupie glejaków ani też uważać ich za zmianę rodzajowo typową, niemniej zdajemy sobie sprawę, że poza *glioblastoma multiforme* występują one niezmiernie rzadko. W naszym materiale spotykałem je w 7 przypadkach, wyłącznie w gwiaździakach mózgu, zarówno plazmatycznych, włókienkowych, jak i mieszanych. Ich występowanie bardzo wyraźnie wiązało się ze zmianami w ścianach naczyń, głównie o charakterze martwicy naczyń. Widywałem je rzadziej w związku ze zmianami włóknistymi, szklistymi lub z kapilaryzacją przydanki. We wszystkich przypadkach skrzepliny znajdowały się w stadium organizacji, niezależnie od tego, czy były to zmiany przyścienne, czy też całkowicie zamykające światło naczynia. W części przypadków występowało udroźnianie skrzepliny (ryc. 31).

Możliwość powstawania zakrzepicy w naczyniach uprzednio zmienionych jest bardzo duża, ponieważ zwężenie światła naczyniowego przez rozplem elementów ściany powodujące zwolnienie prądu krwi i wią-

żące się równocześnie ze zmianami w wyściełającym naczynie śródbłonku sprzyja powstawaniu zakrzepicy. Wydaje się, że tym należy tłumaczyć uderzającą częstość zmian zakrzepowych w naczyniach położonych wśród ognisk martwicy lub na ich pograniczu.

Przestrzenie okołonaczyniowe w naczyniach gwiaździków

Ostatnim wreszcie zagadnieniem związanym z naczyniami gwiaździków jest sprawa obecności i ukształtowania w nich przestrzeni okołonaczyniowej i związanej z nią osłonki łącznotkankowej naczyń mózgu i jego guzów. Według Schaltenbranda i Bailey'a (1927) naczynia łagodnych glejaków mózgu oddzielone są od właściwego ektodermalnego utkania guza osłonką oponowo-glejową. Rozwój tej osłonki jest tym wyraźniejszy, im większe są właściwości włóknienkotwórcze komórek glejowych guza. W przypadkach znacznej niedojrzałości komórek nowotworu brak jest osłonki naczyniowej. Gwiaździki należące do glejaków łagodnych posiadają tę osłonkę. W naszym materiale właściwie we wszystkich przypadkach spostrzegaliśmy jej obecność, jedynie kłębuszki naczyniowe były jej pozbawione. Szczególnie wyraźnie uwidaczniała się ona przy poszerzeniu przestrzeni Robina-Virchowa przez gromadzący się w nich przesiek bądź przez komórki nacieku. Równie wyraźnie widoczna była w przypadkach konwolutów naczyniowych. Przy poszerzeniu przestrzeni Robina-Virchowa spostrzegano się liczne przebiegające przez nią włókienka retikulino-owe, tworzące w jej świetle mniej lub bardziej zbitą siateczkę włóknistą, w której oczkach gromadził się płyn lub komórki. W bardzo licznych przypadkach od zewnętrznej powierzchni osłonki naczyniowej w obręb guza wnikały cienkie włókna łącznotkankowe, ginące w nim po krótkim przebiegu.

9. *Pozanaczyniowe elementy mezodermalne w gwiaździkach*

Elementy mezodermalne w gwiaździkach wiążą się ściśle z ich naczyniami. Ściany naczyń są podstawowym źródłem włókien łącznotkankowych w guzach neuroektodermalnych. Drugim ich źródłem w guzie bywa opona miękka, oczywiście tylko w przypadku jej nacieczenia przez guz. Większość autorów interesujących się tym zagadnieniem, zresztą tylko marginesowo, zaprzecza istnieniu łącznotkankowej siatki zrębowej w guzach glejowych. Uważają oni, że włókniste elementy łącznotkankowe ograniczają się do przestrzeni bezpośrednio przynaczyniowych i związane są z przydanką naczyń bądź też ich osłonką oponową.

nową. Jedyne Scherer opisał dwa przypadki, w których w guzach glejakowych znalazł obecność gęstej sieci retikulinojowej, oddzielającej od siebie gniazda komórek nowotworu. Jakkolwiek w jednym z nich nie potrafił on wykazać związku tej sieci z naczyniami, jednakże mówi o tym związku, uzależniając obfitość łącznotkankowej siatki włóknistej od stopnia unaczynienia guza, a przede wszystkim od zawartości naczyń w zajęтым przez guz obszarze tkanki nerwowej. Obok Scherera podobne siatkowate struktury łącznotkankowe opisywali Rio Hortega (cyt. za Zülchem), Singer i Seiler (1933). Obecność sieci łącznotkankowej w guzach ektodermalnych wg Schaltenbranda i Baileya ma świadczyć o niewydolności komórek pochodzenia ektodermalnego guza do ograniczenia wzrostu mezenchymy. W normalnych warunkach ograniczenie to odbywa się na drodze wytwarzania granicznej okołonacyniowej błony glejowej. W tych razach, gdy glejak, zwłaszcza słabiej zróżnicowany, nie jest w stanie wytworzyć tej błony, mezenchyma buja nieograniczenie pomiędzy elementy mięszone guza. Większość autorów, w tej liczbie Penfield, Bailey i Cushing, Roussy, Lhermitte i Oberling, Bucy i Gustafson, Alpers i Rowe oraz Zülch uważają, że wszelkie włókniste elementy łącznotkankowe są reparacyjnymi tworamii bliznowatymi, wypełniającymi ubytki po rozpadzie tkanki guzowej. Nasilenie bliznowatych zmian łącznotkankowych świadczy o niewydolności naprawczej gleju nowotworowego i występuje głównie w tych przypadkach, gdy elementy komórkowe guza nie wytwarzają włókienek glejowych. Jedyne najbardziej zróżnicowane glejaki włóknienkowe są w stanie wypełniać ubytki tkankowe na drodze bliznowacenia glejowego. We wszystkich innych glejakach proces ten odbywa się przy udziale tkanki łącznej. Gwiaździak zgodnie z przedstawionymi wyżej założeniami jako guz stosunkowo wysoko zróżnicowany zachowuje w swoim utkaniu wyraźne rozgraniczenie elementów ekto- i mezodermalnych. Włókniste elementy łącznotkankowe występują w kilku postaciach. Po pierwsze, jako świeża organizacja mezodermalna ognisk martwicy. W tych razach widzimy typowy obraz organizacji z bujaniem młodych naczyń włosowatych i fibroblastów, z wyraźnym udziałem komórek żernych oraz z wytwarzaniem delikatnej siatki włókien retikulinojowych. W starych ogniskach spostrzeżać można ponadto znaczną ilość włókien kolagenowych, których tylko pojedyncze pasma występują w ogniskach młodszych. Mimo stosunkowo często obserwowanych ognisk martwicy w gwiaździakach ilość świeżych procesów organizacyjnych występujących w nich jest niewspółmiernie mała. W całym naszym materiale obrazy świeżej organizacji mezodermalnej spotkałem zaledwie w 4 przypadkach, w tym dwukrotnie w gwiaździaku protoplazmatycznym, po jednym razie w gwiaździaku włóknienkowym mózgu i gwiaździaku płodowym. Stosunkowa rzadkość

ich występowania, być może, tłumaczy się obecnością wtórnych zmian rozplywnych w ogniskach martwicy, prowadzących do powstawania jam. W tych przypadkach, gdy procesy organizacyjne w ogniskach martwicy postępują, a czas trwania sprawy chorobowej jest dostatecznie długi — w guzie powstają rozległe bliznowate ogniska łącznotkankowe. Pola te zbudowane są z obfitej zbitej siatki włóknistej, z przewagą grubych pasm kolagenowych i mniejszą ilością włókien retikuliny. Tkanka bliznowata zawiera stosunkowo dużą ilość niekiedy grubościennych naczyń, wykazujących czasami różnorodne nieprawidłowości w ich budowie i rozmieszczeniu. Pobudzona tkanka łączna od ognisk bliznowatych rozrasta się niekiedy znacznie, wnikając grubymi wypustkami w obręb zachowanych części guza (ryc. 39), dzieląc go następnie na nieregularne zraziki. Takie rozległe obszary bliznowate są jednak w gwiaździakach zjawiskiem rzadkim. O wiele częściej występują one w glejakach wielopostaciowych, a zwłaszcza w guzach naświetlanych promieniami X (Davis, Martin, Podberg, Anderson, Bertha).

W naszym materiale znalazłem je tylko w 4 przypadkach. Wydaje się, że nie można ich powstawania tłumaczyć wyłącznie niewydolnością naprawczą gleju nowotworowego, a przede wszystkim brakiem zdolności wytwarzania włókien glejowych. W naszych przypadkach występowały one i w dobrze zróżnicowanych gwiaździakach włókninkowych. Wchodzą tu w rachubę niewątpliwie czynniki leżące w różnicach chemicznych samej tkanki martwiczej, których wyjaśnienia należałoby prawdopodobnie szukać na drodze badań biochemicznych. Tym sposobem moglibyśmy prawdopodobnie znaleźć wyjaśnienie rzadkości organizacji mezodermicznej w ogniskach martwicy w glejakach, a znacznie częstszego rozplywania się tych ognisk i powstawania w ich miejscu jam. Równocześnie prawdopodobnie moglibyśmy otrzymać odpowiedź na pytanie, dlaczego większość ognisk martwicy w gwiaździakach ma charakter martwicy skrzepowej, niezwykle rzadkiej na terenie ośrodkowego układu nerwowego.

W wielu gwiaździakach spotyka się żywy odczyn mezodermalny na obwodzie pól martwicy i „torbieli”. Zjawisko to opisywali w swoich pracach zarówno Deery, jak i Scherer, obydwoj w odniesieniu do glejaków złośliwych. Podobne twory opisywał również Hardman. Proces ten polega na powstawaniu w obrębie pasa granicznego martwicy, w zachowanej tkance guzowej, rozległego pola bujania naczyń i intensywnej produkcji włókien łącznotkankowych (ryc. 40). Obfita sieć naczyniowa tego obszaru ma wyraźną skłonność do przerostu ścian, do tworzenia różnorodnych nieprawidłowych struktur, takich jak kłębki naczyniowe, kapilaryzacja przydanki i światła i in. Równocześnie spotyka się tu różnokierunkowy, nieuporządkowany układ włókien łącznotkankowych,

których sieć głównie retikulinoza tworzy obfite mostki między naczyniami, jak również zbite graniczne błony włókniste (fot. 41). Intensywność tych zmian wykazuje bardzo dużą rozpiętość. Obok nieznacznych zagęszczeń naczyniowo-włóknistych spostrzec można szerokie pola bliznowate z obfitymi pasmami łącznotkankowymi wnikającymi z jednej strony do ogniska martwicy, z drugiej zaś — w obręb zachowanej „zdrowej” tkanki guzowej. Zresztą nie zawsze zauważa się tworzenie opisanego wału mezodermalnego, częstokroć bowiem spotykamy jedynie zwiększoną zawartość naczyń z pojedynczymi retikulinozami mostkami łączącymi. Około martwicy rozplem mezodermalny w gwiaździakach jest zjawiskiem częstym. W naszym materiale obserwowaliśmy go w 11 przypadkach, przy czym stosunkowo najrzadziej i najmniej intensywnie występował w gwiaździakach włóknienkowych mózdzku, najczęściej zaś w gwiaździaku protoplazmatycznym. Rozplem naczyń i włóknistej tkanki łącznej dokoła „torbieli” jest rzadszy i z zasady mniej intensywny. Widzieliśmy go tylko w 4 przypadkach, i to głównie w gwiaździakach włóknienkowych. Intensywność zmian nie osiągała nigdy stopnia spotykanego przy ogniskach martwicy, tak że właściwie nigdy nie można było mówić o prawdziwym wale mezodermalnym dokoła torbieli.

Zjawisko to, interpretowane przez Scherera jako reakcja zastępcza mezodermy uzależniona od wspomnianej niewydolności odczynowej gleju, wydaje się stanowić niewątpliwy odczyn reparacyjny, obronny, dla którego rolę bodźca spełnia prawdopodobnie działanie produktów rozpadu, znajdujących się w ogniskach martwicy. Jest to zjawisko w gruncie rzeczy zupełnie odmienne od innych obrazów spostrzeganych w przypadku martwicy w ośrodkowym układzie nerwowym. Wysuwane analogie z powstaniem ognisk rozmięknieniowych w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym z wyraźnym odczynem mezodermalnym przy braku reakcji glejowej są bardzo ograniczone, gdyż w chorobie Wilsona mamy bujanie naczyń w obręb ogniska martwiczego, a znacznie mniej dokoła niego. Jest to zjawisko raczej analogiczne do bujania mezodermalnego na obwodzie wzrastającego guza, opisywanego przez Scherera w niektórych glejakach wielopostaciowych. I w jednym i w drugim przypadku mamy do czynienia z odczynem tkanki otaczającej na „ciało obce”, jakim jest niewątpliwie dla guza ognisko martwicy. Udział w nim tkanki łącznej zależy prawdopodobnie bardziej od właściwości biologicznych mezenchymy niż od niewydolności glejowej. Tkanka łączna — jak wiemy z innych terenów ustroju — bierze zawsze udział w ograniczaniu i odizolowaniu od podłoża wszystkich tych zmian, które w stosunku do niego mogą odegrać rolę ciała obcego. Wydaje mi się, że można tu szukać pewnych analogii z torebką odczynową ropnia czy wągra.

Trzeci typ zmian łącznotkankowych w gwiazdziakach stanowi sieć włóknista w częściach brzeżnych guza, występująca w tych razach, gdy dochodzi do zajęcia opony przez proces nowotworowy. Widzimy w tych przypadkach różnej szerokości pas guza, położony na jego obwodzie, gdzie komórki nowotworu rosną w gniazdach otoczonych pasmami włókien oponowych. Szerokość tego pasa imitującego zresztą niekiedy torebkę guza jest zmienna. W tych guzach, gdzie nowotwór naciekał nie tylko opony miękkie, lecz przechodził również na oponę twardą, uzyskane obrazy mogły naśladować guz pochodzenia oponowego. Obszary te obok zawartości elementów włóknistych charakteryzuje ponadto znaczne bogactwo naczyń. Inwazja guza w obręb opon w gwiazdziakach nie jest zjawiskiem tak rzadkim, jakby na pozór można było przypuszczać (Amyot, 1943). W naszym materiale widzieliśmy ją w 8 przypadkach, przy czym prawie zawsze w gwiazdziaku włóknienkowym, zarówno mózgu, jak i mózdzku. Inwazję guza do opony twardej spostrzegliśmy w 2 przypadkach. W niektórych przypadkach prześledzić można było drogę przejścia gwiazdziaka w obręb opony. W tych razach spostrzegano się znaczne pogrubienie i nacieczenie beleczek oponowych, przebiegających w przestrzeni podpajęczynówkowej, niewidocznych w warunkach normalnych, a uwidaczniających się dopiero dzięki ich nacieczeniu (ryc. 14).

W innych razach spostrzegano nieco odmienne obrazy. Guz wnikający w obręb opony rozwija się nadal w niej, przechodząc na odcinki opon położone nad niezmiennymi i nienacieczonymi częściami kory. W zrazikach położonych pod nacieczonymi guzami oponami znajduje się w tych razach jedynie zmiany wtórne, wywołane przez ucisk tkanki. Rozwijające się w oponie komórki gwiazdziakowe zachowywały swój morfologiczny charakter z typową skłonnością do grupowania się w gniazda o nieco wirowatych układach, przypominających nieco guzy oponowe.

Obecność łącznotkankowych elementów włóknistych w utkaniu gwiazdziaków naciekających opony, jak słusznie podkreśla Zülch, nie jest w ścisłym znaczeniu mezenchymą guza. Jest to element genetycznie obcy guzowi, wtórnie wciągnięty w jego utkanie.

Niekiedy jednak można zauważyć zjawisko odmienne, polegające na tym, że od opony w obręb guza wnikają pasma tkanki łącznej, towarzyszące z zasady naczyniom. W niektórych przypadkach pasma te powodują podział guza na cały szereg mniejszych ugrupowań. Guz sprawia wówczas wrażenie budowy zrazikowej, oczywiście, tylko na przestrzeni ograniczonej do najbliższego sąsiedztwa opony. Pasma te zazwyczaj zawierają naczynia krwionośne, choć w niektórych nie udało się stwierdzić ich obecności. Być może, w tych razach chodzi albo o wrastanie

bardzo zwłókniałych naczyń, dających na przekrojach złudzenie litych pasm, albo też mamy tu do czynienia z mostkowatym wyrastaniem pewnych odcinków guza ponad powierzchnię pozostałej części półkuli, co na przekroju daje obraz otoczonych tkanką łączną obszarów nowotworowych. Wydaje się jednak, że mamy tu do czynienia z inwazją mezenchymy w obręb guza, po uprzednim przerwaniu przez wrastającą do opony guz granicznej błony glejowej.

Ostatnią wreszcie formą występowania włókien łącznotkankowych w gwiaździaku są delikatne włókienka retikulinowe pochodzenia przydankowego. Włókienka te zazwyczaj bardzo delikatne, nieliczne i krótkie wnikają na niewielkiej przestrzeni w obręb mięszu guza. Obecność tego rodzaju tkanki łącznej w glejakach odnotowywał Deery w swojej pracy o glejakach wielopostaciowych. Włókienka te bądź gubią się w mięszu guza, bądź też przy większych zagęszczeniach naczyniowych tworzą delikatne mostki międzynaczyniowe. Zmiany te w małym nasileniu bez wytwarzania mostków łączących widzieliśmy w 24 przypadkach, z mniej więcej jednakową częstością we wszystkich rodzajach gwiaździaków. Obecność mostków międzynaczyniowych spotykaliśmy w 10 przypadkach, również bez wyraźnego uprzywilejowania którejkolwiek odmiany gwiaździaka. Zmiany te, podobnie jak wszystkie dotychczas opisane, występowały najczęściej w otoczeniu ognisk martwicy, jednakże spotykaliśmy je i zupełnie niezależnie od nich czasami w wyraźniejszym związku z zagęszczeniem sieci naczyń.

10. Komórki i włókna nerwowe w utkaniu guza

Obecność elementów pierwotnego mięszu nerwowego w guzach pochodzenia glejowego jest zjawiskiem powszechnie znanym i pospolitym. Gwiaździaki jako guzy o stosunkowo łagodnym, a równocześnie rozlegle naciekającym typie wzrostu stanowią ten rodzaj glejaków, w którym istnieją stosunkowo największe możliwości długotrwałego zachowania elementów utkania mózgu. Istnieje wyraźna zależność między stopniem złośliwości guza a ilością zachowanych komórek i włókien nerwowych — w proporcji odwrotnej — im złośliwszy guz, tym mniejsza w nim zawartość włókien i komórek podłoża i tym intensywniej zaznaczają się w nich zmiany wsteczne (Zülch, Shirota (1957). Spośród elementów nerwowych najwrażliwsze na obecność guza są komórki nerwowe, które spozstrzegać można wg większości autorów (Bucy i Gustafson, Zülch, Eldwige i współaut.) jedynie w obwodowej części guza, i to zazwyczaj w postaci zmienionej. Eldwige i współautorzy oraz Scherer (1940) podkreślają formę okołoneurocytarnego wzrostu guza jako typową dla niektórych grup glejaków, a zwłaszcza tzw. *astrocytoma diffusum*. Scherer

uważa nawet, że wzrost okołoneurocytarny może występować w korze lub innej formacji szarej wolnych poza tym od nacieku nowotworowego. Mówi on wówczas o „przedwczesnym wzroście okołoneurocytarnym”, w przeciwstawieniu „późnemu wzrostowi okołoneurocytarnemu” występującemu w formacjach nacieczonych nowotworem.

Włókna nerwowe są bardziej wytrzymałe na obecność naciekającego nowotworu. Osłonka mielinowa ulega stosunkowo szybkiemu uszkodzeniu, tak że spotykamy ją jedynie w częściach brzeżnych guza (Guillain, Bertrand i Gruner (1945), Kernohan i współaut., Bucy i Gustafson), i to częściej już w postaci rozpadłej. Włókna osiowe natomiast można spotkać niekiedy w centralnych częściach naciekającego nowotworu, z tym że w częściach obwodowych mogą być zupełnie niezmienione z zachowanym typowym układem i przebiegiem. Posuwając się ku środkowi spotyka się coraz obficie elementy zwyrodnienia i rozpadu włókien osiowych. Stosunkowo znaczna oporność włókien nerwowych na naciekający wzrost nowotworu jest przyczyną zaznaczającego się w wielu przypadkach formatywnego wpływu układów włóknistych podłoża na strukturę tkankową nowotworu (układy okołopęczkowe, wśródpęczkowe i śródwłókiennkowe wg Scherera 1938). Spostrzeżenia moje w zarysach pokrywają się z wyżej przedstawionymi danymi. Obecność zachowanych komórek nerwowych w guzie spotykaliśmy jednakowo często, jak i włókien nerwowych, z tym jednak, że komórki reprezentowane były w mięszu guza jedynie przez pojedyncze elementy. Obrazy satelitozy nowotworowej dokoła zachowanych niezmienionych komórek nerwowych spotykaliśmy jedynie w 4 przypadkach, w tym 3 razy w *astrocytoma fibrillare*, a 1 raz w *astrocytoma mixtum*. Każdorazowo zmiany te występowały na obwodzie guza. Ilość zachowanych komórek nerwowych jest zmienna, waha się od pojedynczych w dużym obszarze guza do dość rozległych bogato neurocytarnych pól gwiazdziakowych. Z zasady w części centralnej guza występowały tylko pojedyncze komórki nerwowe, ilość ich zagęszczała się w częściach obwodowych. Stopień uszkodzenia komórek nerwowych był również zmienny. Obok neurocytów zupełnie prawidłowych występowały tylko cienie komórkowe. Niekiedy spotyka się stłuszczenie i zwyrodnienia wodniczkowe neurocytów. Neurofibrille wykazują mniejszą wrażliwość niż ziarnistości Nissla. W głębokich częściach guza można było spotkać komórki z prawidłowymi włókienkami (ryc. 42), podczas gdy w tych samych warunkach występowało zawsze uszkodzenie tigroidu.

Niezmiernie interesująco przedstawia się zachowanie elementów komórkowych kory mózdzku w gwiazdziakach. Na ich przykładzie można wykazać znaczne różnice w oporności poszczególnych komórek nerwowych na nowotworowy czynnik uszkodzający. We wszystkich przypad-

kach, w których stwierdzaliśmy zachowane komórki nerwowe, obserwowaliśmy nacieczenie warstwy ziarnistej mózdzku przez nowotwór. Komórki jej wykazywały stosunkowo dobrze zachowane prawidłowe cechy. Zachowywały one również postać litych pasm komórkowych odpowiadających prawidłowej warstwie ziarnistej. Jediną oznaką jej uszkodzenia było rozrzedzenie jej utkania. Komórki Purkinjego natomiast są bardzo wrażliwe na działanie czynnika uszkadzającego. W mięszu guza występowały one jedynie w postaci nielicznych cieni komórkowych lub też ich nadbarwliwych obkurczonych fragmentów. Zmiany tego typu występowały w nich wówczas, gdy guz zatrzymując swój wzrost na warstwie ziarnistej nie obejmował swoim zasięgiem komórek Purkiniego, które leżały w pasie brzeżnym tkanki okołonowotworowej. Ilość zachowanych włókien nerwowych w utkaniu gwiaździaków jest znacznie większa. W wielu guzach występują one bardzo licznie, przy zupełnie zresztą prawidłowym ich obrazie morfologicznym, przynajmniej w części obwodowych. Niekiedy można prześledzić wszystkie stadia przejścia od prawidłowo ukształtowanego aksonu poprzez stan wrzecionowatego lub paciorkowatego obrzęku, fragmentację, aż do całkowitego jego kulistego lub pyłkowatego rozpadu (ryc. 43). Nasilenie się zmian zwyrodnieniowych zwiększa się w kierunku części centralnej nowotworu. Równocześnie zmniejsza się ilość zachowanych aksonów. Oczywiście, spotyka się przypadki, gdzie już na obwodzie nowotworu występują tylko nieliczne fragmenty rozpadłych włókien osiowych i odwrotnie — w części centralnej prawidłowo zachowane pasma włókien nerwowych. Zależność częstości utrzymania włókien nerwowych od typu gwiaździaka przedstawia się podobnie jak dla komórek nerwowych.

Mimo ilościowej równoległości zmian nie w każdym przypadku z zachowanymi komórkami nerwowymi obserwowaliśmy utrzymane włókna i odwrotnie. Charakterystyczna jest natomiast zależność między intensywnością uszkodzenia mięszu nerwowego i stopniem niedojrzałości guza. Im guz złośliwszy, tym uszkodzenie mięszu układu nerwowego jest większe i rozleglejsze.

Czynnikiem zasadniczym w zanikaniu i uszkodzaniu elementów nerwowych w guzie obok wpływu mechanicznego ucisku jest niedobór środków odżywczych, a przede wszystkim tlenu. Równoległość masywności uszkodzenia poszczególnych elementów parenchymy nerwowej z ich wrażliwością na głód tlenowy wydaje się potwierdzać to przypuszczenie.

АСТРОЦИТОМЫ МОЗГА И МОЗЖЕЧКА

Содержание

На основании литературных данных и собственного материала, состоящего из 79 астроцитом мозга и мозжечка автор разбирает отдельные элементы морфологии этой группы опухолей. Основным намерением автора было проанализировать те факторы, которые обуславливают морфологическую картину опухолей, которые наряду с полиморфной глиобластомой является наиболее частой нейроэктодермальной опухолью.

Исследуемый материал распределили по трем основным группам: астроцитомы волокончатые, безволокончатые, смешанные. Основным классификационным критерием считали способность неоплазматической клетки к образованию глиевых волокон. Волокончатые астроцитомы подразделяются на две локализационные группы, а безволокончатые астроцитомы — на две гистологические группы: протоплазматические и плодовые астроцитомы, которые до сих пор большинством авторов рассматривались как отдельный вид глиом.

В последующих главах автор разбирает отдельные элементы морфологической структуры опухолей, а именно — цитологическую структуру опухоли, дегенеративные изменения неоплазматических клеток, появление гигантских клеток и родственных образований, наличие кальцификаций и волокон Розенталя, кистозных образований, некротических очагов, воспалительных инфильтраций в опухоли; разбирает васкуляризацию астроцитом, участие в несосудистой соединительной ткани в морфологической структуре опухоли и поведение автохтонических клеточных и фиброзных элементов нервной ткани в структуре опухолей.

Автор приходит к выводу, что морфологическая картина астроцитом зависит от совокупности факторов, из которых самыми важными являются: а) специфические гистиоформативные способности и тип ее роста, б) вид строения, обуславливающей образование т.наз. вторичных тканевых структур, в) регрессивные изменения происходящие в неоплазматической ткани, г) состояние сосудов и связанной с последними внесосудистой соединительной ткани.

Автор детально анализирует значение всех вышеупомянутых факторов, причем обращает особое внимание на вопросы клеточных и тканевых дегенераций опухоли и на вопрос васкуляризации опухоли.

При клеточных дегенерациях автор особо тщательно представляет вопрос тучных глиевых клеток — т.наз. гемистоцитов. По мнению автора они представляют собой вид специфической дегенерации глиевых клеток, которая с морфологической точки зрения сходна с гиалинизацией. Эти изменения свойственны не только дифференцированным астроцитам, но и их молодым формам — астробластам. Наиболее распространенной формой тканевых дегенераций астроцитом является кавернозное перерождение. Патомеханизм этого перерождения в астроцитомах неизвестен. Однако следует предполагать, что наиболее правдоподобным является васкулярно-экссудативный механизм. Кроме этого механизма существует повидимому путь образования каверны через посредственную фазу некроза ткани. Исходным пунктом обоих изменений является диспропорция между потреблением быстро растущей опухоли питательных веществ и транспортными возможностями довольно бедной сосудистой сети опухоли.

Самая обширная часть работы посвящается вопросу васкуляризации опухоли. Автор рассматривает количественные соотношения васкуляризации, обусловленные видом опухоли, ее локализацией в мозге, степенью тканевой дифференциации опухоли и вторичными изменениями происходящими в опухоли, прежде всего такими, как кавернозный распад либо некротические очаги. Автор подает анализу характер сосудистых изменений, разделяя их на два основных вида — прогрессирующие и регрессирующие, с участием изменений дистрофического порядка. В группе пролиферативных изменений обращается внимание на неспецифические изменения — например фиброзная гипертрофия сосудистой стенки и пролиферация эндотелия и специфические, среди которых автор выделяет капилляризацию адвентиции, капилляризацию просвета сосуда либо интимы, образование сосудистых клубочков и т.наз. сосудистых конволутов. В группе регрессивных изменений автор выделяет гиалинизацию сосудистой стенки, их калцификацию и сосудистый некроз. К группе изменений дистрофического порядка зачислены наблюдаемые в структуре астроцитом телеангиектазии и ангиоматозные изменения. Далее автор занимается соотношением элементов экто и мезодермального происхождения в астроцитомах. Изоляция эктодермальных элементов в астроцитомах сохранена так как в нормальной нервной ткани, с тем однако, что ее степень уменьшается пропорционально прогрессии тканевой анаплазии опухоли. Астроцитомы не обладают собственными соединительнотканными фиброзными элементами. Элементы мезодермального происхождения появляются здесь прежде всего как репараторный фактор, в виде мезодермальной организации очагов распада. Часто наблюдаются реактивные фиброзно-сосудистые накопления на границе очагов распада и больших кистозных полостей.

Соединительнотканые элементы мягких оболочек появляются в опухоли в случае его инвазии в пределы оболочек.

В структуре опухолей весьма часто попадают сохраненные автохтонические элементы нервной ткани. Наиболее податливыми на влияние повреждающих факторов являются миелиновые оболочки, а наиболее резистентными — осевые волокна нервных клеток.

Автор подчеркивает, что ввиду многообразия факторов, складывающихся на морфологическую картину опухоли, при оценке ее биологических свойств, нельзя опираться исключительно на ее морфологии, но следует учитывать всю совокупность клинко-морфологической картины совместно со сроком развития опухоли.

M. J. Mossakowski

ASTROCYTOMAS OF THE BRAIN AND CEREBELLUM

Summary

On the basis of data from literature and personal observations in 79 cases of cerebral and cerebellar astrocytoma, the author discusses various aspects of their morphology. The main aim of the work was to analyse the factors influencing the morphological picture of astrocytomas, which besides multiple glioblastomas, are the most common neuroectodermal tumors of the brain.

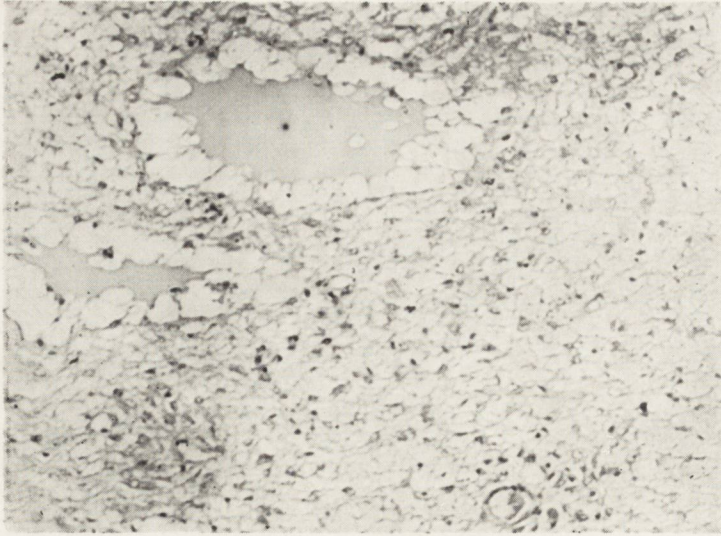
The studied material was classified into three main groups; fibrillary, afibrillary, and mixed astrocytomas. The ability of the neoplastic cell to produce fibrils has

been accepted as the fundamental criterion of classification. The fibrillary astrocytomas were collected in two localization groups: cerebral and cerebellar; and the afibrillary ones were divided into two histologic groups: protoplasmic astrocytoma and astroblastic astrocytoma, the latter being considered as a separate group of gliomas. In the successive sections the author discusses the main elements of the morphological structure of the tumors, namely: cellular structure of neoplasm, degenerative changes of the neoplastic cells, occurrence of giant cells and similar cellular formations, calcium deposits and Rosenthal fibers, cystic degeneration, necrosis, inflammatory changes, vascularization of the tumors, the role of extravascular connective tissue and behavior of the autochthonous cellular and fibrillar elements of the nervous tissue within the tumor. The author concludes that the morphologic picture of astrocytomas was influenced by various factors, the most important of which were: a. specific histioformative properties of neoplastic tissue and type of growth, b. type of the tumors background, influencing the occurrence of so-called secondary tissue structures, c. degeneration of the neoplastic tissue, d. vascularization of the tumors and changes occurring in the neoplastic blood vessels and in extravascular connective tissue.

The author discusses in detail the role of the above factors, especially the problem of cellular and tissue degeneration and vascularization of tumors. In the first group, the discussion is devoted mainly to so-called gemistocytes, which in the author's opinion represent a form of cellular degeneration typical of astrocytic cells. This type of changes, being closely related to hyalinization, occurred very often not only in well differentiated astrocytes, but also in their immature forms called astroblasts. The most common type of tissue degeneration in astrocytomas was cystic degeneration. The pathogenic mechanism of this has been not clarified yet. However, it seems that a transudative mechanism is most common. In addition, there is another mechanism leading to cystic formation through the stage of tissue necrosis. Both types of changes are based on the discrepancy between the tissue needs for the nutritional materials and transport capacity of the quantitatively and qualitatively insufficient vascular network of the tumor.

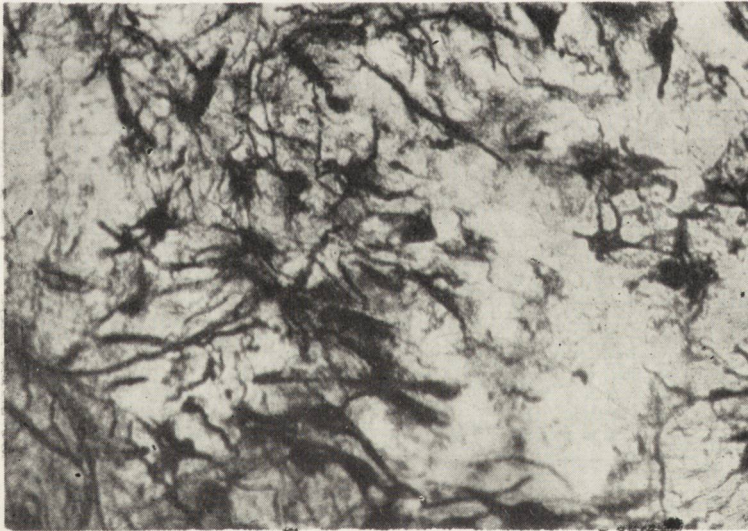
The largest part of the paper is concerned with the problem of tumor vascularization. The author discusses the quantitative aspects of the vascularization depending on the cellular type of the tumor, the primary local condition of vascularization of the invaded region, the degree of neoplastic tissue differentiation, and secondary changes occurring in tumor such as cystic degeneration or necrosis. Subsequently, the author analyses the morphologic changes occurring in the tumor blood vessels, dividing them into two fundamental groups, namely, progressive and regressive. In the group of progressive processes the author describes non specific changes such as fibrous hypertrophy of the vascular walls and proliferation of vascular endothelium, and specific changes among which adventitial capillarization, capillarization of the vascular lumina and intima, formation of capillary glomeruli and vascular convolutes were the most significant. Blood vessel wall hyalinization, calcification and vascular necrosis are discussed in the group of regressive changes.

In addition the author discusses a group of changes which are malformations in their nature, represented by teleangiectatic and angiomatous formations. The relations between neuroectodermal and mesodermal elements in astrocytomas are discussed separately. The isolation of the ectodermal tissue typical of normal nervous tissue is maintained in astrocytomas, but its degree diminishes gradually with increasing anaplasia of the tumor. There were no "own" connective tissue



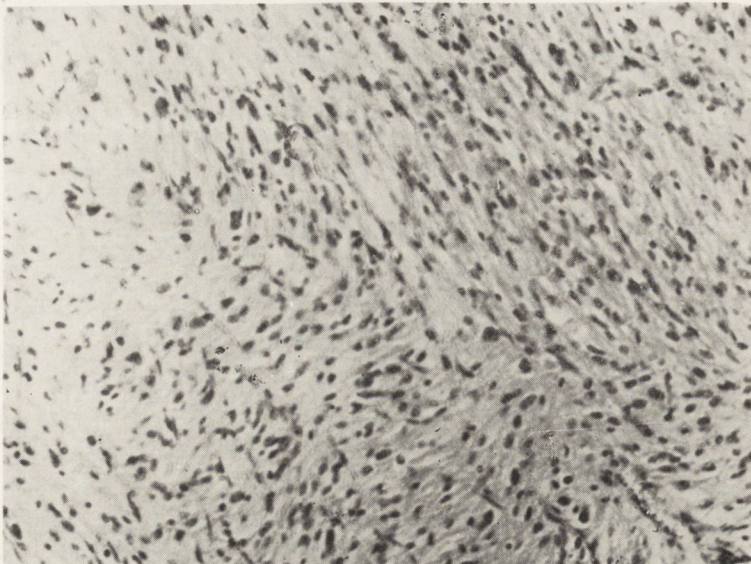
Ryc. 1. Gwiaździak włókienkowy mózdzku. Widoczna rozrzedzona wskutek obrzęku siateczkowa struktura guza oraz drobne jamki wypełnione płynem prześciękowym. Komórki nowotworu nieliczne. Hematoksylina — eozyna. Pow. 175 X.

Fig. 1. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. The reticular structure of the tumor is rarefied as a result of edema, with small cavities filled with transudate. Sparse tumor cells. Hematoxylin — eosin. Magn. X 175.



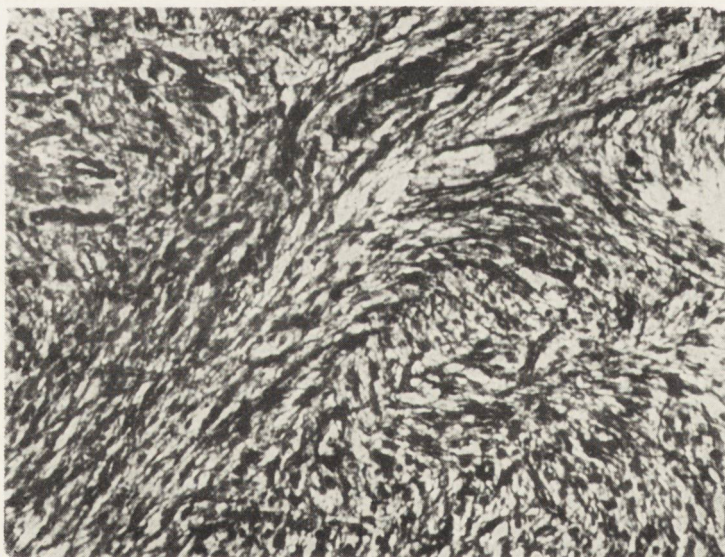
Ryc. 2. Gwiaździak włókienkowy mózdzku. Wyimpregnowane strocyty guza z długimi nieregularnymi wypustkami. Cajal. Pow. 330 X.

Fig. 2. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Impregnated astrocytes with long irregular processes. Cajal. Magn. X 330.



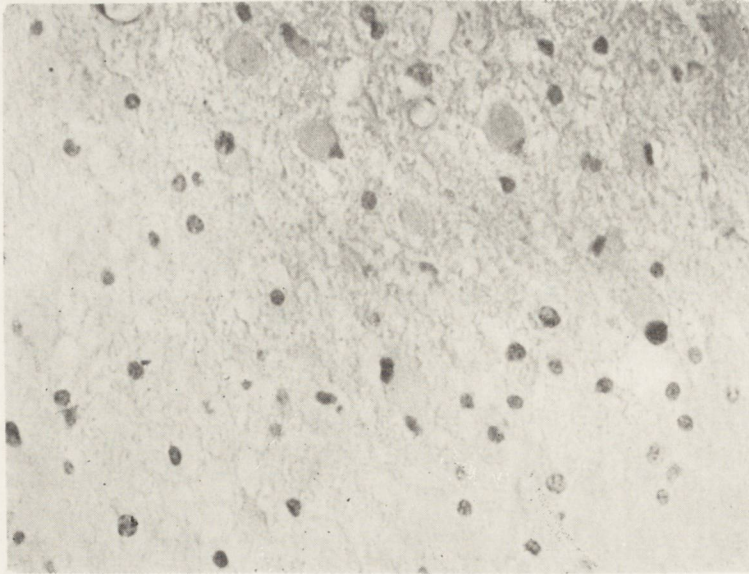
Ryc. 3. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Część włosieniowata guza, pasmowate „pseudoglandularne” układy komórek. Hematoksylina — eozyna. Pow. 175 X.

Fig. 3. Fibrillary astrocytoma of the brain, partly piloid, strand-like arrangement of the cells. Hematoxylin — eosin. X 175.



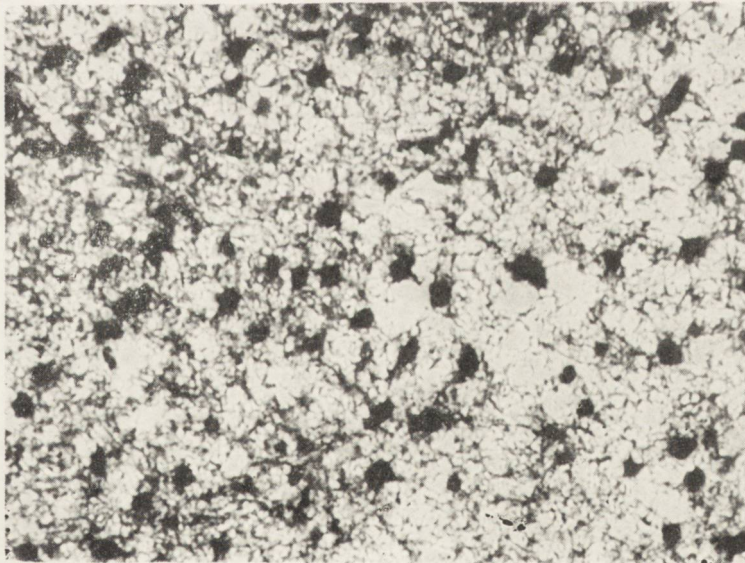
Ryc. 4. Gwiaździak włókienkowy, częściowo włosieniowaty. Te same co na rycinie 3 układy komórkowe w impregnacji Cajala. Pow. 200 X.

Fig. 4. Fibrillary astrocytoma, partially piloid. The same arrangement of the cells as in Fig. 3. Cajal. Magn. X 200.



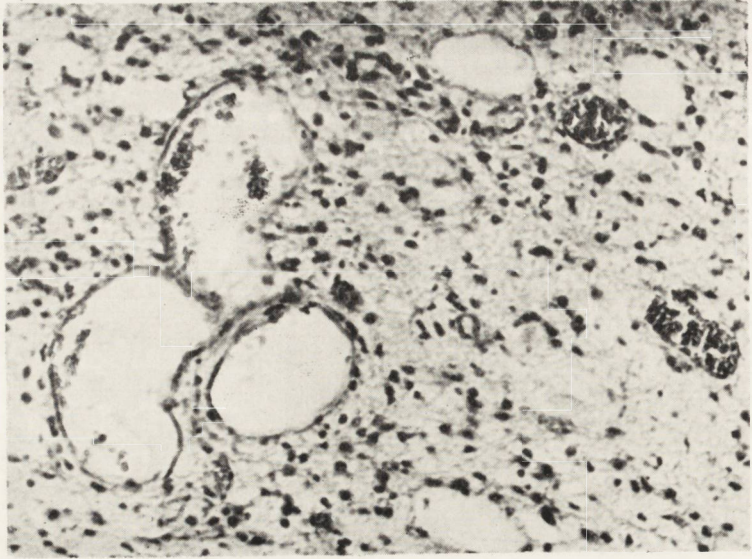
Ryc. 5. Gwiaździak włóknikowy. Guz ubogokomórkowy. Zwraca uwagę przewaga dużych, szklistych komórek tucznych. Hematoksylina — eozyna. Pow. 200 X.

Fig. 5. Fibrillary astrocytoma with scanty cells. Predominance of large hyaline gemistocytes. Hematoxylin — eosin. Magn. X 200.



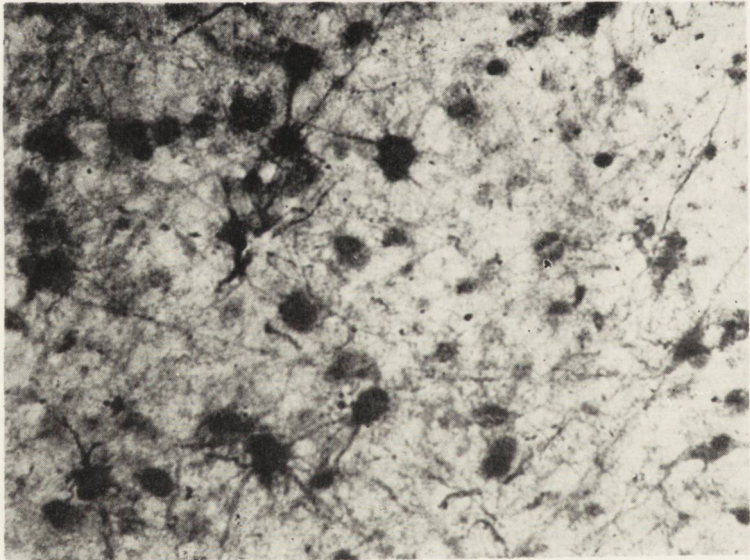
Ryc. 6. Gwiaździak włóknikowy mózgu z bardzo znaczną ilością gemistocytów. Wyimpregnowane komórki tuczne. Cajal. Pow. 200 X.

Fig. 6. Fibrillary astrocytoma of the brain with numerous gemistocytes. Impregnated gemistocytes. Cajal. Magn. X 200.



Ryc. 7. Gwiaździak protoplazmatyczny. Guz ubogokomórkowy. Zwracają uwagę duże cienkościenne naczynia guza (zatokowaty typ naczyń). Hematoksylina — eozyna. Pow. 175 X.

Fig. 7. Protoplasmatic astrocytoma with scanty cells. Large thinwalled blood vessels in the tumor (sinusoidal type). Hematoxylin — eosin. Magn. X 175.



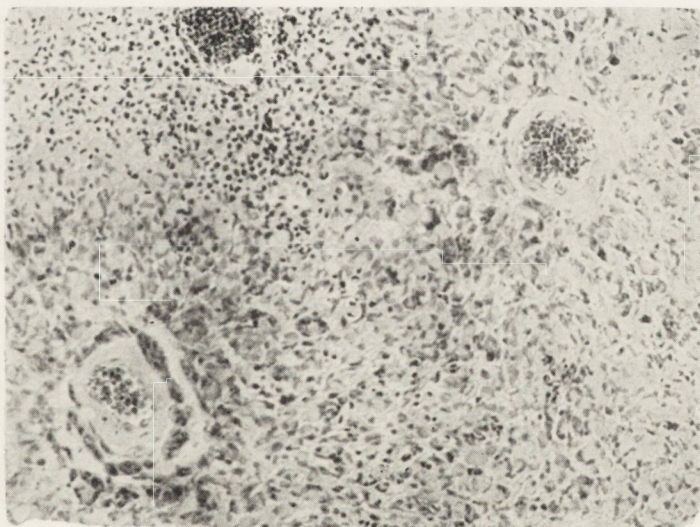
Ryc. 8. Gwiaździak protoplazmatyczny. Wyimpregnowane astrocyty nowotworu z dużym ciałem komórkowym i cienkimi krótkimi wypustkami. Cajal. Pow. 330 X.

Fig. 8. Protoplasmatic astrocytoma. Impregnated tumor astrocytes with large cell bodies and thin, short processes. Cajal. Magn. X 330.



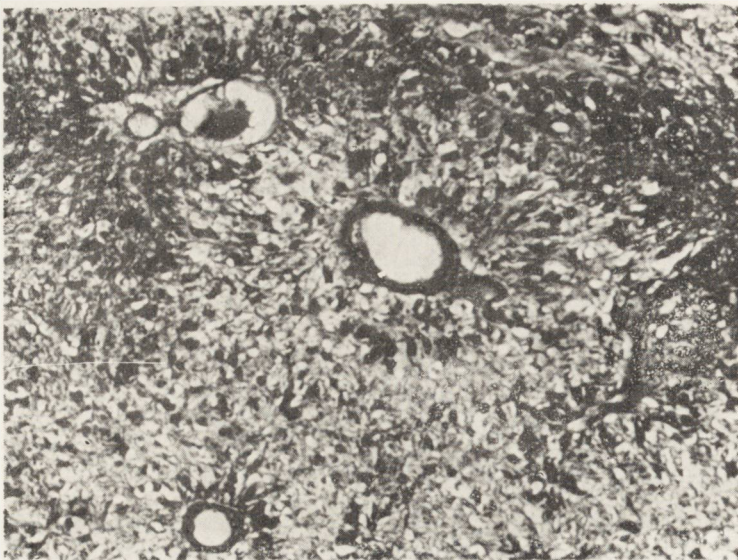
Ryc. 9. Gwiaździak protoplazmatyczny. Wyimpregnowane komórki nowotworu układają się dokoła naczynia. Cajal. Pow. 200 \times .

Fig. 9. Protoplasmatic astrocytoma. Impregnated tumor cells arranged around a blood vessel. Cajal. Magn. \times 200.



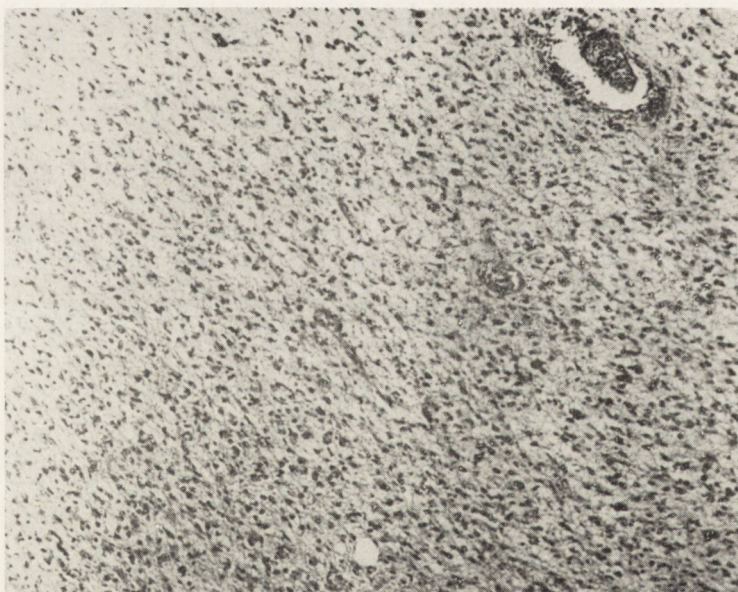
Ryc. 10. Gwiaździak płodowy. Widoczne okołonaczyniowe układy komórek nowotworowych. Śródbłonki naczyniowe pogrubiłe. W lewym polu preparatu martwica nacieczona jednojądrzastymi komórkami zapalnymi. Liczne tuczne komórki glicyrowe. Hematoksylina — eozyna. Pow. 175 \times .

Fig. 10. Astroblastoma. Perivascular grouping of tumor cells. Thick vascular endothelia. In the left part of the preparation necrosis infiltrated by mononuclear inflammatory cells. Numerous gemistocytes. Hematoxylin — eosin. Magn. \times 175.



Ryc. 11. Gwiaździak płodowy. Wyimpregnowane okołonaczyniowe układy astroblastyczne. Cajal. Pow. 200 \times .

Fig. 11. Astroblastoma. Impregnated perivascular astroblastic groups. Cajal. Magn. $\times 200$.



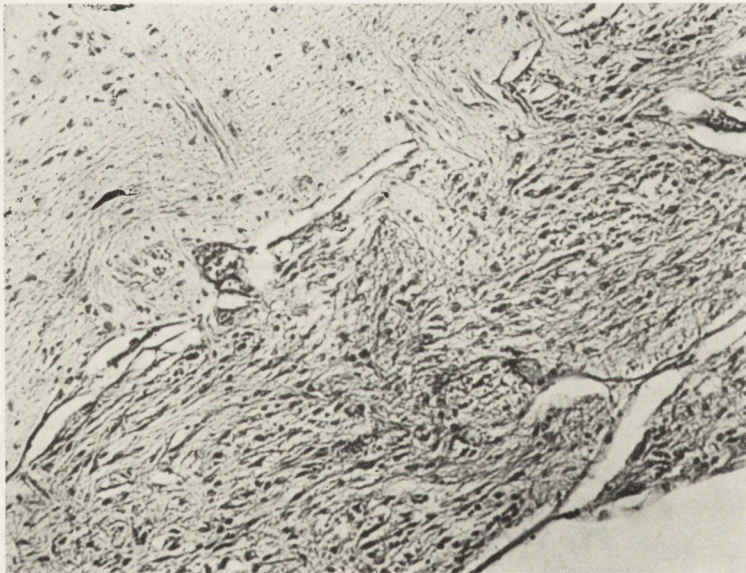
Ryc. 12. Gwiaździak mieszany. Przejście części włóknkowej w protoplazmatyczną. W tej ostatniej komórki guza większe i bardziej zagęszczone. Hematoksylina — eozyna. Pow. 85 \times .

Fig. 12. Mixed astrocytoma. Transition from the fibrillary to the protoplasmatic part. In the latter, the tumor cells are larger and more densely packed. Hematoxylin — eosin. Magn. $\times 85$.



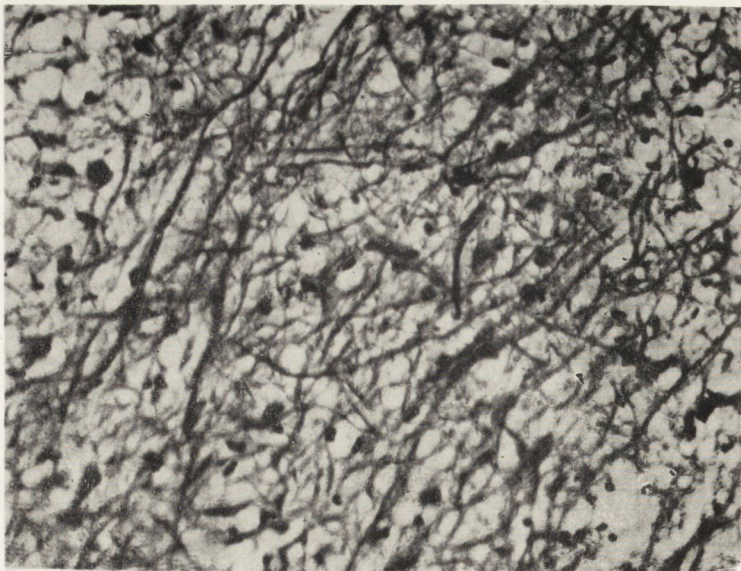
Ryc. 13. Gwiaździak mieszany. Wyimpregnowane astrocyty nowotworu w części protoplazmatycznej guza. Cajal. Pow. 175 \times .

Fig. 13. Mixed astrocytoma. Impregnated tumor astrocytes in the protoplasmatic part of the tumor. Cajal. Magn. \times 175.



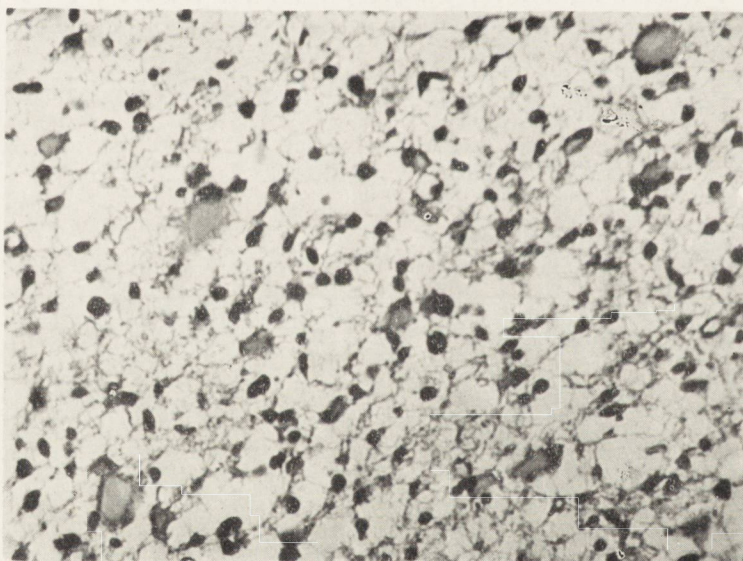
Ryc. 14. Gwiaździak włóknienkowy mózgu. Inwazja guza w obręb opon miękkich. Zmieniony kształt komórek nowotworu. Widoczne mostki oponowe. Hematoksylina — eozyna. Pow. 150 \times .

Fig. 14. Fibrillary astrocytoma of the brain. Invasion of the pia mater by the tumor. Altered shape of the tumor cells. Meningeal bridges. Hematoxylin — eosin. Magn. \times 150.



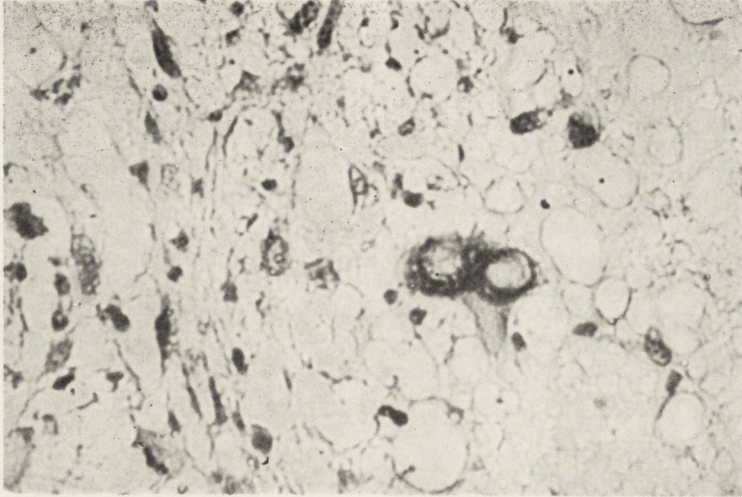
Ryc. 15. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Komórki włosieniowate guza. Bielschowsky. Pow. 175 X

Fig. 15. Fibrillary astrocytoma of the brain. Piloid tumor cells. Bielschowsky. Magn. X 175



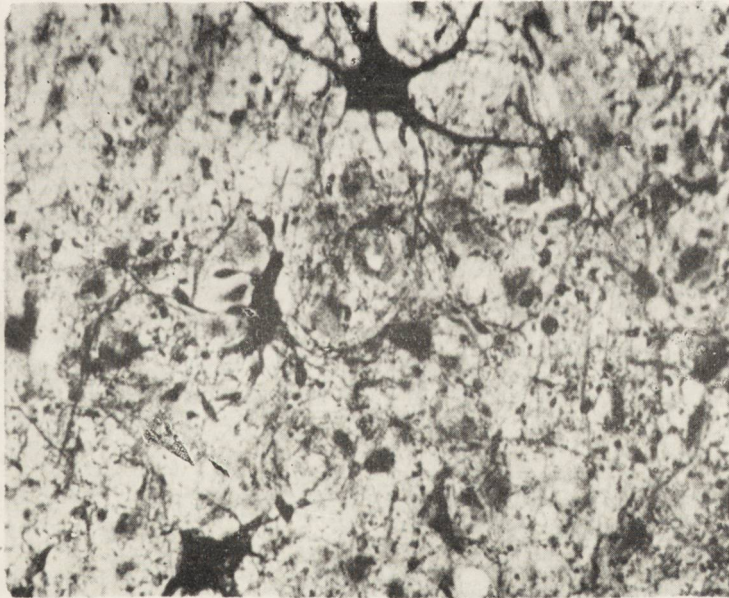
Ryc. 16. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Komórki tuczne glejowe z odśrodkowo-położonymi jądrami i wyraźnie szklistą protoplazmą. Zwraca uwagę centralne przejaśnienie protoplazmy i jej obwodowe zagęszczenie. Hematoksylina — eozyna. Pow. 220 X.

Fig. 16. Fibrillary astrocytoma of the brain. Gemistocytes with excentric nuclei and distinctly hyaline protoplasm. The central lucidity of the protoplasm and its peripheral condensation are striking. Hematoxylin — eosin. Magn. X 220



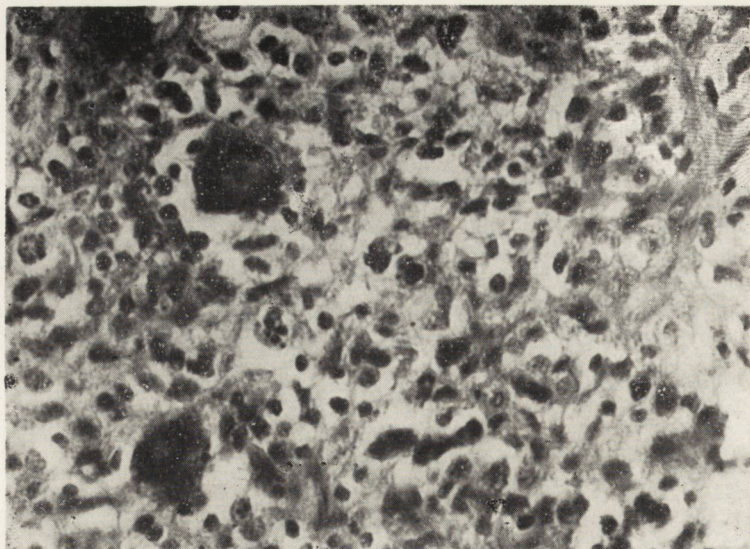
Ryc. 17. Gwiaździak mieszany. Dwujądrzysta komórka olbrzymia z dużymi wodniczkami wypełniającymi jądra komórkowe. Znaczny obrzęk tkanki guzowej odpowiadający stadium „liquefaction” Scheinkera. Hematoksylina — eozyna. Pow. 330 X.

Fig. 17. Mixed astrocytoma. Binucleated giant cell with large vacuoles filling the cell nuclei. Marked edema of the tumor tissue, corresponding to the stage of liquefaction according to Scheinker. Hematoxylin — eosin. Magn. X 330.



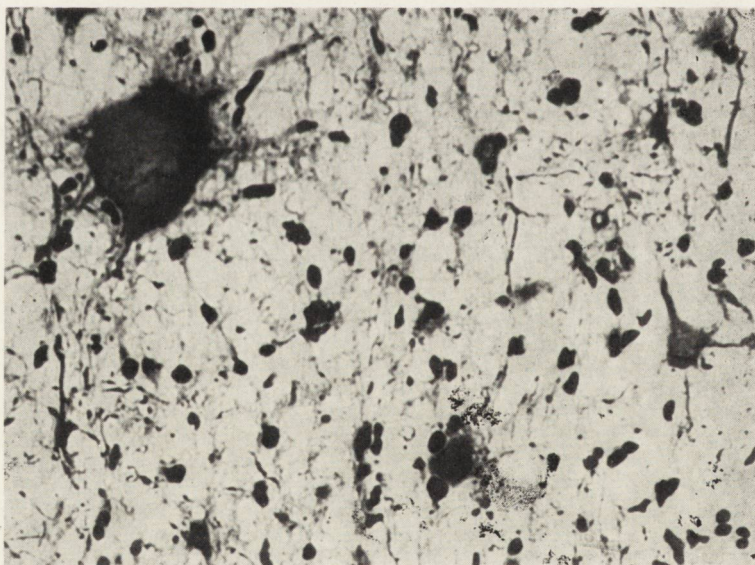
Ryc. 18. Gwiaździak włóknisty mózdzku. Obrazy klasmatotendrozy. Ziarnisty rozpad wypustek astrocytu nowotworowego. Środkowa komórka wykazuje bulawkowate zgrubienie wypustek i ich kuliste fragmenty niezwiązane z komórką. Cajal. Pow. 330 X.

Fig. 18. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Clasmatotendrosis. Granular breakdown of the processes of the tumor astrocyte. A central cell shows club-like thickening of the processes and their spherical fragments unconnected with the cell. Cajal. Magn. X 330.



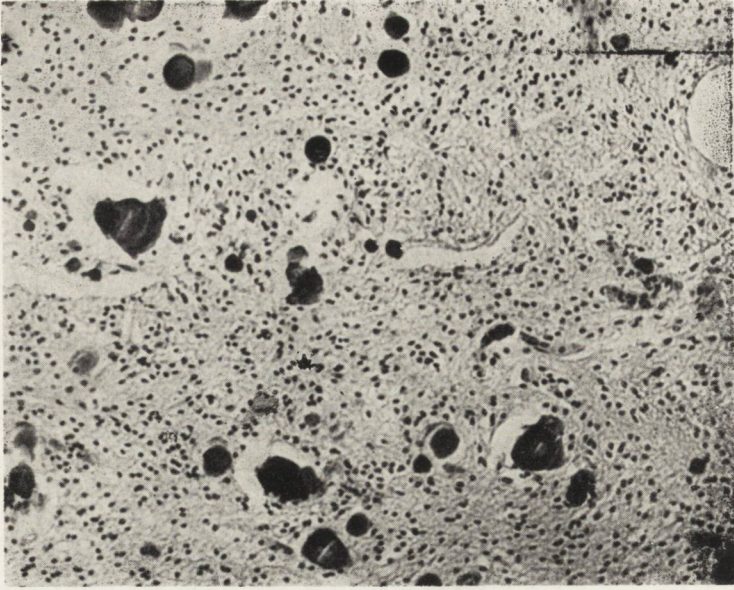
Ryc. 19. Gwiaździk płodowy. Komórki olbrzymie i ziarnisty rozpad (Kariorrhexis) jąder komórek nowotworowych. Hematoksylina — eozyna. Pow. 330 ×

Fig. 19. Astroblastoma. Giant cells and granular breakdown (karyorrhexis) of the nuclei of the tumor cells. Hematoxylin — eosin. Magn. × 330.

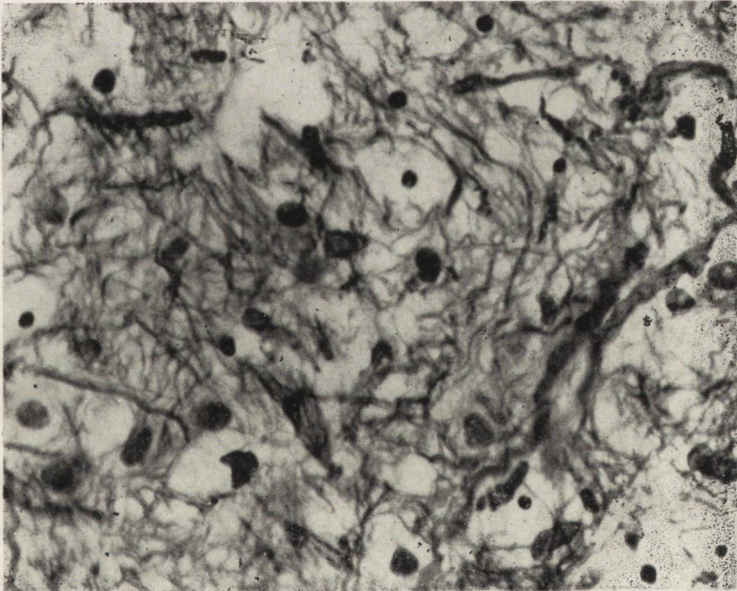


Ryc. 20. Gwiaździk włóknkowy mózgu. Przerosła olbrzymia komórka tuczna. Bielschowsky. Pow. 330 ×.

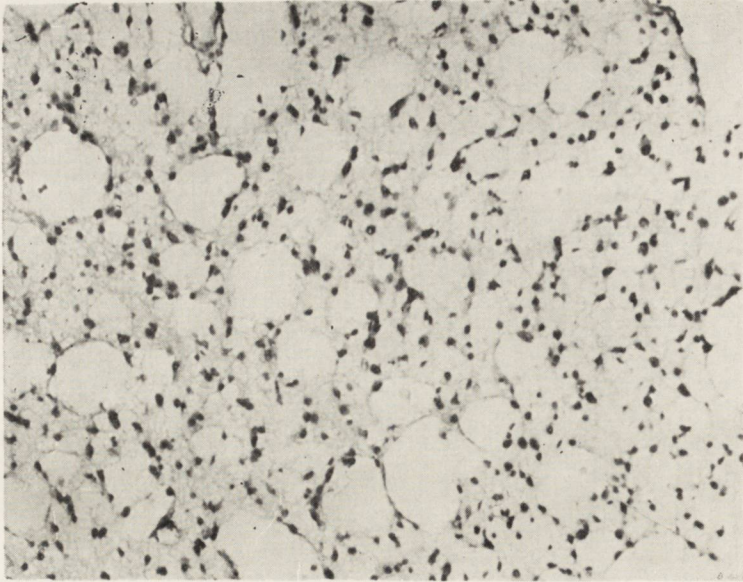
Fig. 20. Fibrillary astrocytoma of the brain. Hypertrophic gemistocyte. Bielschowsky. Magn. × 330.



Ryc. 21. Gwiaździak włóknienkowy mózdzku. Obfite grudki wapniowe rozsiane wśród ubogokomórkowego tkanina nowotworu. Hematoksylina — eozyna. Pow. 120 X
Fig. 21. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Numerous calcium grains scattered in the sparsely cellular tumor tissue. Hematoxylin — eosin, Magn. X 120.

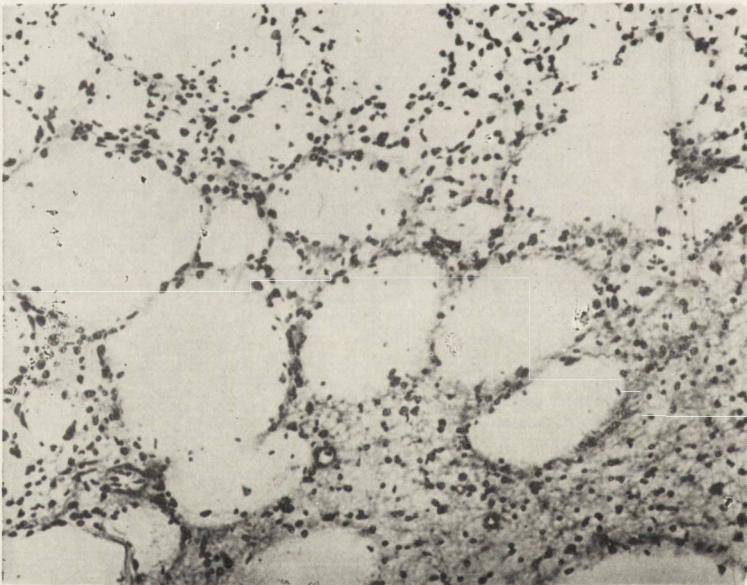


Ryc. 22. Gwiaździak włóknienkowy. Włókna Rosenthala. Bielschowsky. Pow. 330 X.
Fig. 22. Fibrillary astrocytoma. Rosenthal fibers. Bielschowsky. Magn. X 330.



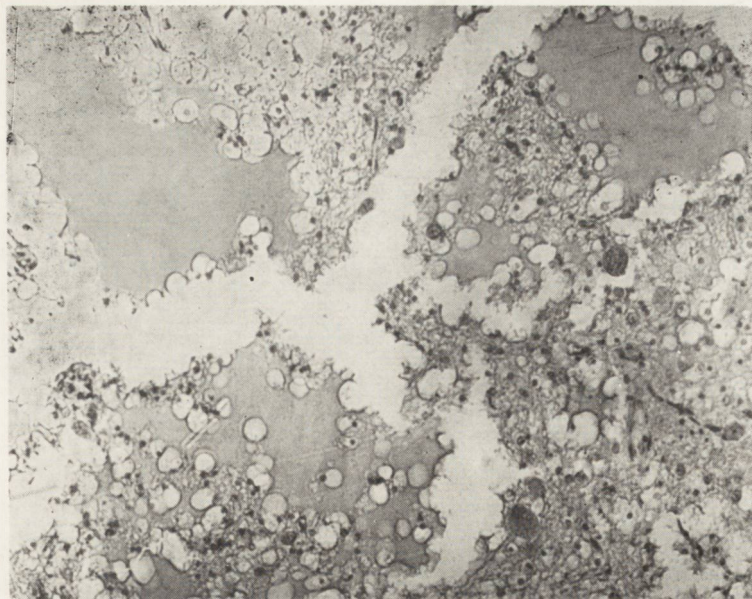
Ryc. 23. Liczne drobne torbielki w utkaniu gwiazdźziaka włóknistego. Hematoksy-
lina — eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 23. Numerous small cysts in fibrillary astrocytoma. Hematoxylin — eosin.
Magn. X 150.



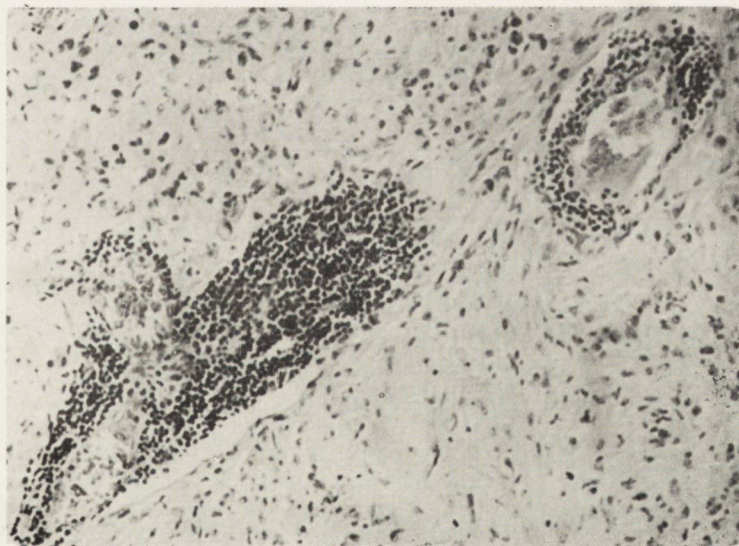
Ryc. 24. Gwiaździak włóknienkowy. Liczne puste jamki torbielkowe guza, różnej
wielkości, niekiedy oddzielone od siebie jednowarstwowym pokładem komórek
nowotworowych. Bielschowsky. Pow. 120 X.

Fig. 24. Fibrillary astrocytoma. Numerous empty cyst cavities in the tumor, of
various size, in some places separated by a single layer of tumor cells. Biel-
schowsky. Magn. X 120.



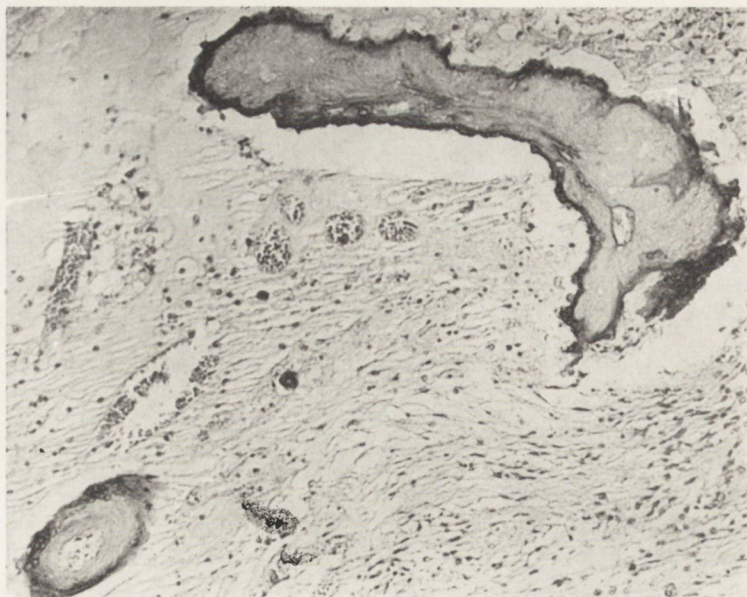
Ryc. 25. Gwiaździak protoplazmatyczny. Łączenie się mniejszych przestrzeni przesiękowych w guzie prowadzi do rozległego upłynnienia (liquefaction) tkanki nowotworu. Hematoksylina — eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 25. Protoplasmatic astrocytoma. Fusion of smaller transudate-filled spaces in the tumor leads to extensive liquefaction of the tumor tissue. Hematoxylin — eosin. Magn. X 150.



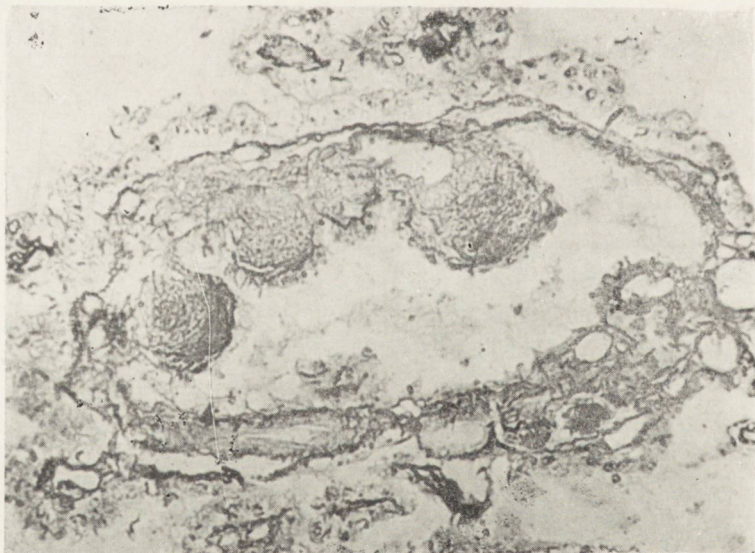
Ryc. 26. Gwiaździak mieszany. Limfocytarne nacieki okołonaczyniowe w utkanu guza. Hematoksylina — eozyna. Pow. 135 X.

Fig. 26. Mixed astrocytoma. Perivascular lymphocytic infiltration in the tumor. Hematoxylin — eosin. Magn. X 135.



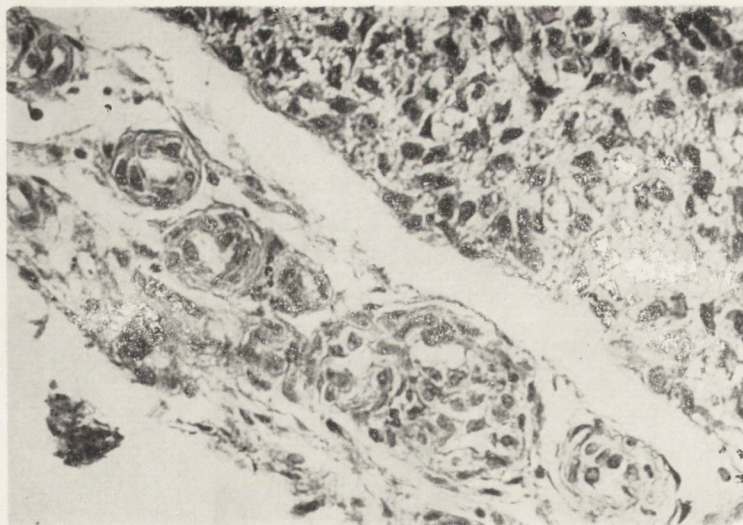
Ryc. 27. Gwiaździak włókienkowy mózdzku. Bardzo znaczne zwióknienie ścian naczyń oraz zwapnienie. Większe naczynie ma prawie zupełnie zarośnięte światło. Hematoksylina — eozyna. Pow. 150 X.

Fig. 27. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Marked fibrosis and calcification of the vascular walls. Large blood vessel on the right with completely obliterated lumen. Hematoxylin — eosin. X 150.



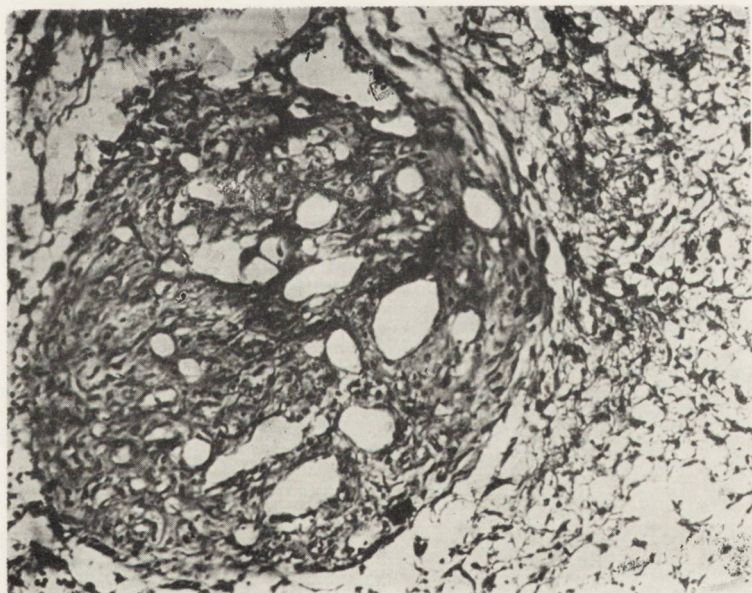
Ryc. 28. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Ograniczony rozplm elementów błony wewnętrznej prowadzący do powstawania brodawek śródnaczyńnych. Foot. Pow. 135 X.

Fig. 28. Fibrillary astrocytoma of the brain. Circumscribed proliferation of the intimal elements leading to the formation of intravascular papillae. Foot. Magn. X 135.



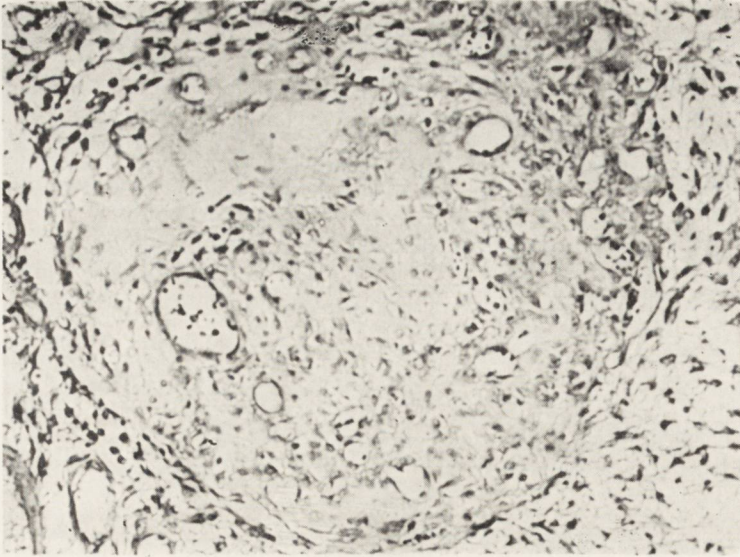
Ryc. 29. Gwiaździak płodowy. Opona miękka położona nad guzem zawiera liczną naczyń z wybitnie pogrubiałymi śródbłónkami. „Gruzołowate przekroje naczyniowe”. Hematoksylina — eozyna. Pow. 220 X.

Fig. 29. Astroblastoma. The pia mater over the tumor contains numerous blood vessels with thickened endothelia. „Gland-like” cross sections of the blood vessels. Hematoxylin — eosin. Magn. X 220.

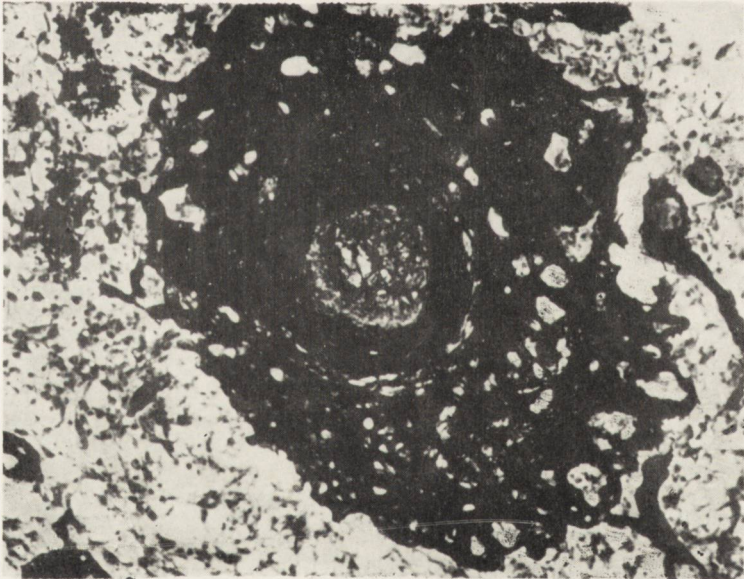


Ryc. 30. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Kapilaryzacja światła śródbłónkowo obliterowanego naczynia. Bielschowsky. Pow. 150 X.

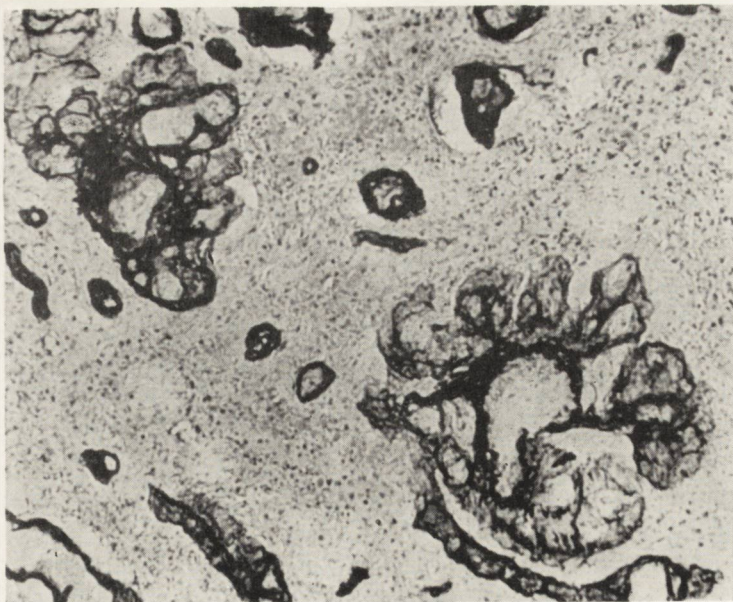
Fig. 30. Fibrillary astrocytoma of the brain. Capillarization of the lumen of a blood vessel obliterated by endothelium. Bielschowsky. Magn. X 150.



Ryc. 31. Gwiaździak włóknkowy mózgu. Zamykający światło naczynia zakrzep zorganizowany z jego wtórną rekanalizacją. Hematoksylina — eozyna. Pow. 330 X.
Fig. 31. Fibrillary astrocytoma of the brain. Organized thrombus obliterating the blood vessel undergoing recanalization. Hematoxylin — eosin. Magn. X 330.

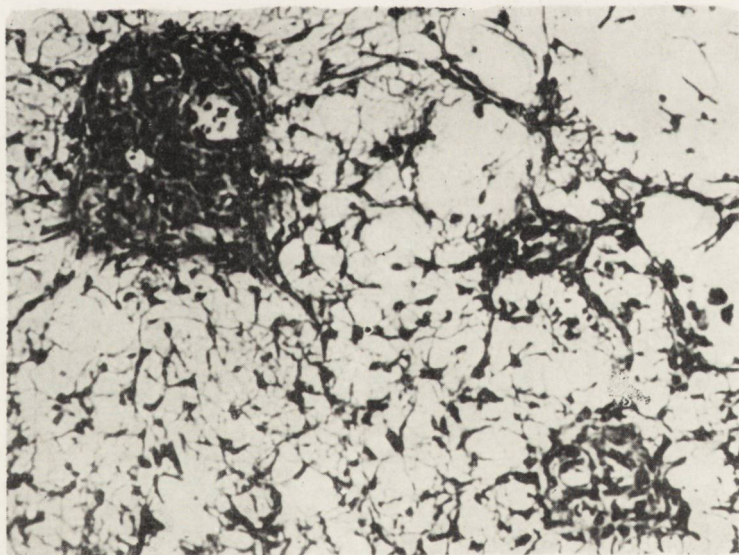


Ryc. 32. Gwiaździak włóknkowy mózdzku. Kapilaryzacja przydanki zwłókniałego naczynia. W świetle naczynia zorganizowana skrzeplina. Perdrau. Pow. 135 X.
Fig. 32. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Capillarization of the adventitia of fibrotic blood vessel. Organized thrombus in the vessel. Perdrau. Magn. X 135.



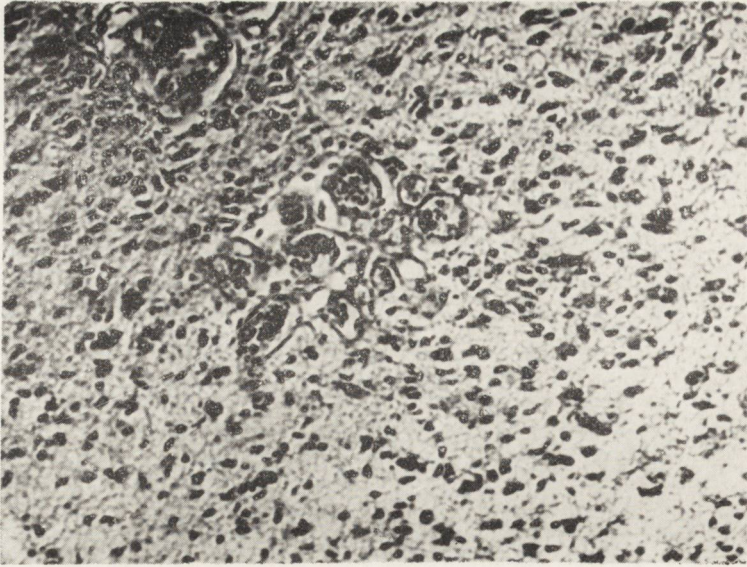
Ryc. 33. Gwiaździak włókienkowy mózdzku. Naczyniowy twór kłębuszkowaty. Odchodzące od większego naczynia drobne kłębuszki naczyniowe tworzą wianuszek dokoła niego, łącząc się z nim za pomocą cienkiego naczynia doprowadzającego. Perdrau. Pow. 150 \times .

Fig. 33. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Glomerular vascular structure. The small blood vessels arising from the larger one in the form of glomeruli form a wreath around it and communicate with it through a thin afferent blood vessel. Perdrau. Magn. $\times 150$.



Ryc. 34. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Kłębuszki naczyniowe w utkaniu gwiaździaka włókienkowego. Bielschowsky. Pow. 135 \times .

Fig. 34. Fibrillary astrocytoma of the brain. Vascular glomeruli in the fibrillary astrocytoma. Bielschowsky. Magn. $\times 135$.



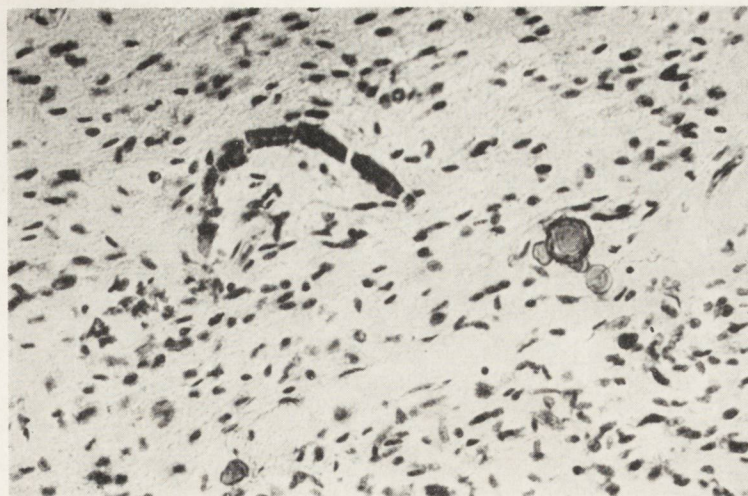
Ryc. 35. Gwiaździak protoplazmatyczny. Małe konwoluty naczyniowe. Hematoksylina — eozyna. Pow. 165 X.

Fig. 35. Protoplasmatic astrocytoma. Small convoluted blood vessels. Hematoxylin — eosin. Magn. X 165.



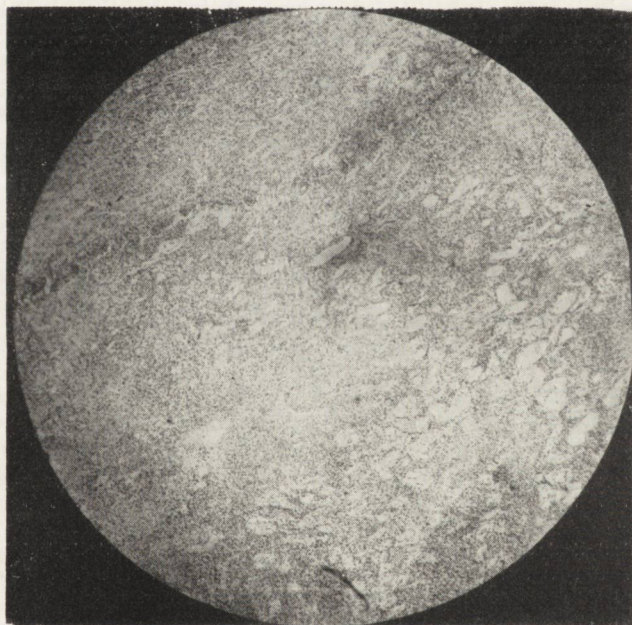
Ryc. 36. Gwiaździak włóknienkowy mózdzku. Konwoluty naczyniowe. Zespół drobnych naczyń krwionośnych otoczonych wspólną torebką łącznotkankową. Foot. Pow. 165 X.

Fig. 36. Fibrillary astrocytoma of the cerebellum. Convoluted blood vessels. A group of small blood vessels surrounded by a common connective-tissue capsule. Foot. Magn. X 165.



Ryc. 37. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Zwapniałe naczynia włosowate nowotworu oraz swobodnie leżące grudki wapnia. Nissl. Pow. 200 \times .

Fig. 37. Fibrillary astrocytoma of the brain. Calcified capillary vessel in the tumor, and freely lying calcium granules. Nissl. $\times 200$.



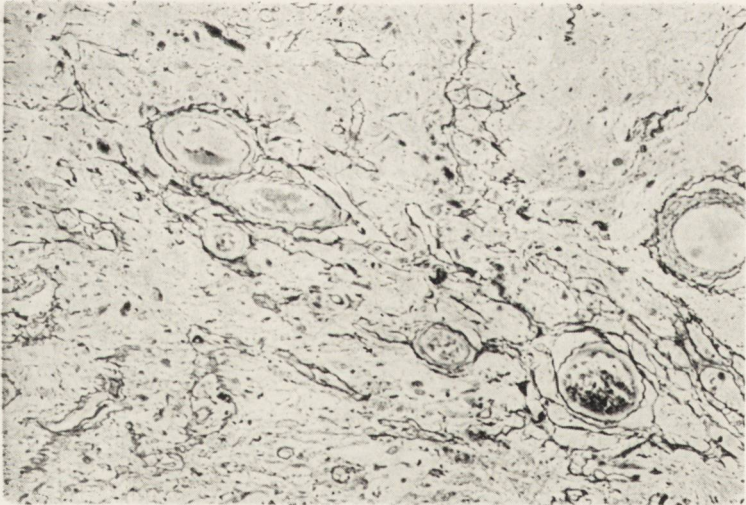
Ryc. 38. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Twór naczyńniakowaty w obrębie utkania gwiaździka włókienkowego. Pomiędzy cienkościennymi naczyniami beleczki utkania komórkowego nowotworu. Nissl. Pow. 20 \times .

Fig. 38. Fibrillary astrocytoma of the brain. An angiomatous structure in the fibrillary astrocytoma. Trabeculae of tumor tissue among the thin-walled blood vessels. Nissl. Magn. $\times 20$.



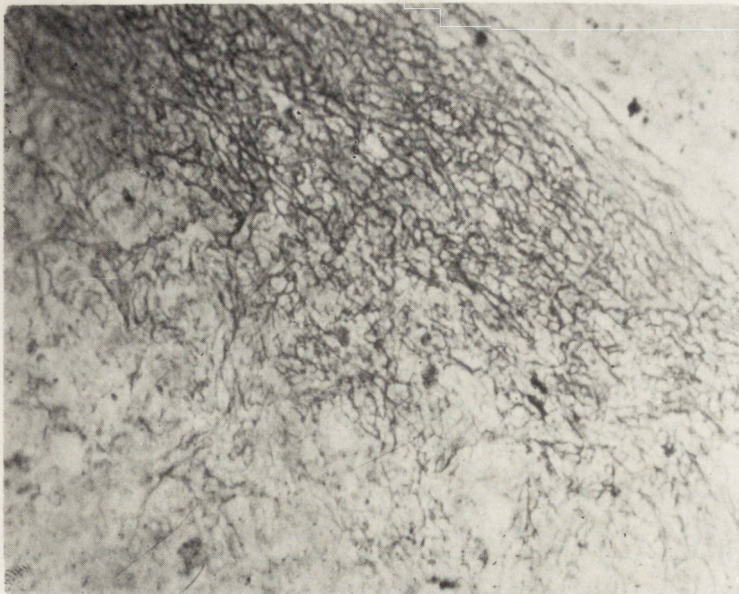
Ryc. 39. Gwiaździatek płodowy. Rozległe włókniste obszary bliznowate wśród tkanina guza. Pasma włókniste rozdzielają utkanie nowotworu na nieregularne rzekome zraziki. Perdrau. Pow. 200 X.

Fig. 39. Astroblastoma. Extensive fibrous scars in the tumor. Fibrous strands separate the tumor tissue into irregular pseudobubbles. Perdrau. Magn. X 200.



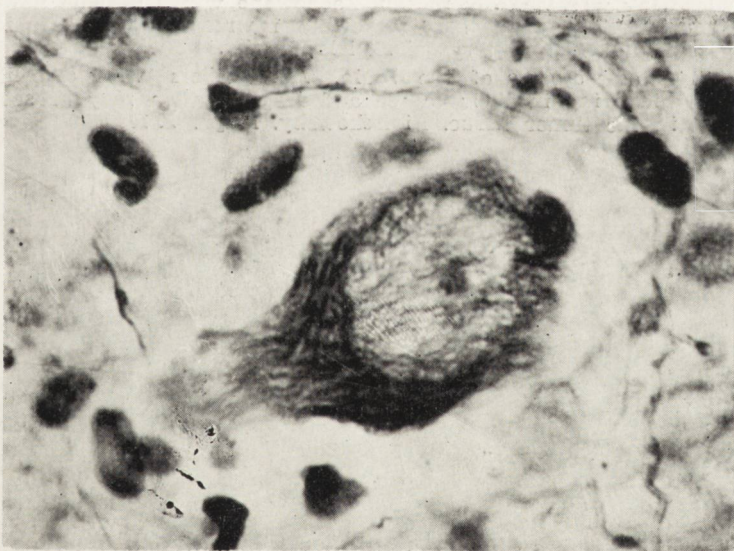
Ryc. 40. Gwiaździatek włóknienkowy mózgu. Włóknisto-naczyniowy wał okołomartwiczy. Foot. Pow. 150 X.

Fig. 40. Fibrillary astrocytoma of the brain. Fibro-vascular wall around a necrotic focus. Foot. Magn. X 150.



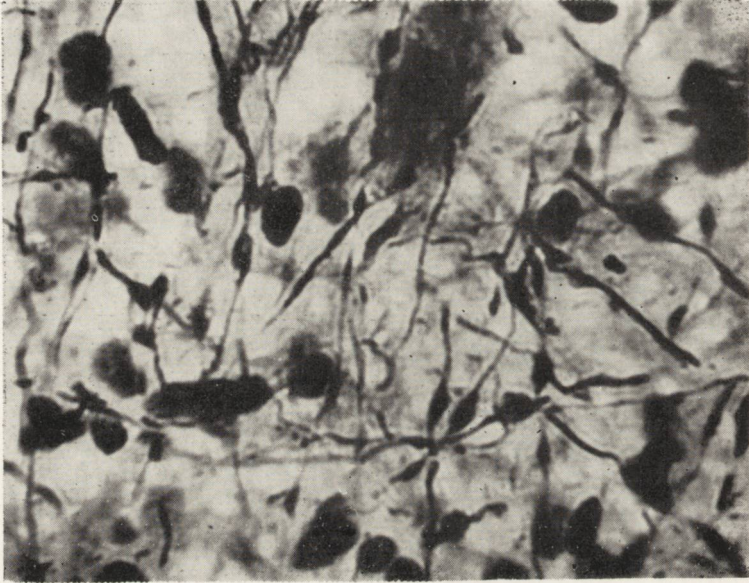
Ryc. 41. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Retikuliny wał okołomartwicy. Foot.
Pow. 120 X.

Fig. 41. Fibrillar astrocytoma of the brain. Reticulin wall around a necrotic focus.
Foot. Magn. X 120.



Ryc. 42. Gwiaździak włókienkowy mózgu. Zachowana wśród utkrania nowotworowego komórka nerwowa z dobrze utrzymanymi neurofibrillami. Bielschowsky.
Pow. 1000 X (imersja).

Fig. 42. Fibrillary astrocytoma of the brain. A nerve cell with distinct neurofibrills in the tumor tissue. Bielschowsky. Magn. X 1000 (immersion oil).



Ryc. 43. Gwiaździak włóknkowy mózgu. Zachowane wśród utkania nowotworowego włókna osiowe, wykazujące buławkowate i wrzecionowate zgrubienia na przebiegu i fragmentaryzację. Bielschowsky. Pow. 1000 X.

Fig. 43. Fibrillary astrocytoma of the brain. Axial fibers with club-like and spindle-shaped thickening in their course and fragmentation may be seen lying in the tumor tissue. Bielschowsky. Magn. X 1000.

fibers in astrocytomas. Mesodermal fibers occurred here as substitutive elements in the form of mesodermal organization of the tissue breakdown foci. The fibro-vascular walls on the border of cysts and necrotic foci were relatively common. Connective tissue of meningeal origin occurred in the tumors in those cases in which the neoplasm invaded leptomeninges. Spared autochthonous nervous tissue elements were commonly seen within neoplastic tissue. The myelin sheath seems to be the most sensitive to the noxious influence of the tumor, while the axon cylinders were most resistant. The neurons occupy an intermediate position.

In the conclusion, the author points out that the evaluation of tumor biological properties should not be based exclusively on its morphology as morphological picture of the tumor is influenced by a great number of various factors. The full clinico-pathological picture should be taken into consideration especially with respect to the time factor.

PIŚMIENNICTWO

1. Abbot K. H., Glass B.: Intracranial extracerebral (leptomeningeal) glioma. *Excerpta Medica*. VIII. Congress Number, 1955, 786.
2. Alpers B. J.: Origin and development of giant cells in gliomas. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1935, 25, 281—298.
3. Alpers B. J., Rowe: The Astrocytomas, *Amer. J. of Cancer*, 1937, 30, 1—18.
4. Amyot R.: Menigeal gliomatosis secondary to intramedullary glioma. *J. Neurol. Psychiat.* 1943, 49, 583—597.
5. Arseni C.: Quelques observations sur la problème de la classification des tumeurs cérébrales. *Revue neurol.* 1957, 96, 409—421.
6. Bailey P., Cushing H.: A classification of tumours of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Lippencott. Philadelphia, 1926.
7. Bailey P.: Histologic diagnosis of tumours of the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1932, 27, 1290—1297.
8. Bailey P., Bucy P. C.: Astroblastoma of the brain. *Acta Psychiat. Neurol.* 1930, 5, 439—461.
9. Bergstrand H.: Über Gliom in den Grosshirnhemisphaeren, *Virchows Archiv Path. Anat. Physiol.* 1933, 287, 797—822.
10. Bertha H.: Beitrag zur Morphologie der Gefässverteilung bei Hirntumoren. *Zeitsch. g. Neurol. und Psychiat.*, 1939, 167, 593—601.
11. Bertha H.: Zur Gefässmorphologie bei Hirntumoren. *Acta Neurochirurgica (Vien)*, 1956, Supl. 3, 181—186.
12. Bertrand I., Mannen H.: Étude des reactions vasculaires dans les astrocytomes. *Rev. Neurol.* 1960, 102, 1—19.
13. Bland J. O. W., Russell D. S., Canti R. G.: Tissue culture of gliomata. Cinematographic demonstration. *Internat. Cancer Research Congress. Brussels 1936/1937*, 2, 250—256.
14. Brzustowicz R., Kernohan J.: Cell rests in the region of the fourth ventricle: 1. Their site and incidence according to age and sex; 2. Histologic and embryologic consideration; 3. Their relationship to the development of gliomas. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1952, 67, 585—611.
15. Buckley R. C.: Tissue culture studies of glioblastoma multiforme. *Am. J. Path.* 1929, 5, 467.

16. Bucy P. C., Gustafson W. A.: Structure, nature and classification of the cerebellar astrocytomas. *Am. of Cancer*, 1939, 35, 327—353.
17. Burstone M. S.: Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasms. Academic Press. New York, 1962.
18. Carmichael: Cerebral gliomata. *J. Path. Bacteriol.*, 1931, 31, 493—510.
19. Chason J. L., Landers J. W., Gonzales J. E., Brueckner G.: Respiratory enzyme activity of human gliomas. A slide histochemical study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, 22, 471—478.
20. Choróbski J.: Guzy śródczaszkowe, PZWŁ, Warszawa 1949.
21. Colmant H. J.: About malignity of so called gliomas of corpus callosum. *Excerpta Medica Ser. VIII, Neurology and Psychiatry. Congress Number 1955, VIII, 794—796.*
22. Courvill C. B.: Cell types in gliomas. Their relationship to normal neurohistogenesis. *Arch. Path.* 1930, 10, 649—657.
23. Cox L. B., Cranage M. L.: Studies on the tissue culture of intracranial tumors. *J. Path. Bacter.* 1937, 36, 273—286.
24. Cumings N. J.: The chemistry of the cerebral cysts. *Brain* 1950, 73, 244.
25. Cushing H.: Experiences with the cerebellar astrocytomas. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1931, 51, 129—204.
26. Cypkin I.: K problemie malignisacji astrocytom. *Waprosy neurochirurgii* 1955, 1, 172—181.
27. Davis J., Martin J., Podberg F., Anderson R. K.: A study of 182 patients with verified astrocytoma, astroblastoma and oligodendroglioma of brain. *J. Neurosurg.*, 1950, 7, 299—312.
28. Deery E. M.: Some Features of glioblastoma multiforme. *Bulletin of the Neurological Institute of New York*, 1932, II, 157—193.
29. Dublin W. B.: *Fundamentals of Neuropathology*. Ch. Thomas, Springfield, 1954.
30. Earle K. M., Reutschler E. H., Snodgrass S. R.: Primary intracranial neoplasms. Prognosis and classification of 513 verified cases. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1957, 16, 321—331.
31. Elsberg Ch. A., Haare C. C.: The blood supply of the gliomas. *Bulletin of the Neurological Institute of New York*, 1932, II, 2, 210—246.
32. Elwidge A. R., Marliner-Coll A.: Long-term follow up of 106 cases of Astrocytoma 1928—1939. *J. of Neurosur.*, 1956, 13, 230—243.
33. Elwidge A., Penfield W., Cone W.: The gliomas of the central nervous system. A study of two hundred and ten verified cases. *Res. Publ. Assoc. Ner. Ment. Dis.* 1935, 16, 107—181.
34. Ewing J.: *Neoplastic diseases*. Saunders Philadelphia, 1922.
35. Ferens E.: *Klasyfikacja naczyniaków układu nerwowego centralnego*. Wrocławskie Towarzystwo Naukowe, Wrocław, 1951.
36. Friede R. L.: Nachweis von succinodehydrogenase in Biopsien von menschlichem Hirngewebe. *Virchows Arch. Path. Anat.* 1959, 332, 216—224.
37. Gabryel P.: Ocena złośliwości nowotworów mózgu w obrazie fazowokontrastowym i fluorescencyjnym. *Neuropatologia Polska*, 1963, 2, 209—223.
38. Glees P.: *Neurogia, Morphology and Function*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1955.
39. Globus J. H.: Umwandlung gutartiger Gliome in bösartige. *Z. Neurol.* 1931, 134, 325—352.

40. Głuszczyk A.: Badania histologiczne i histochemiczne glejaków mózgu ze szczególnym uwzględnieniem ich zrębu naczyniowego. Łódzkie Tow. Nauk. Łódź 1963.
41. Głuszczyk A.: Cechy histologiczne niedojrzałych glejaków nadnamiotowych (glioma immaturum). *Patologia Polska*, 1963, 14, 329—343.
42. Głuszczyk A.: Disseminate cerebral gliomatosis with fibrillary degeneration of the glia and with Rosenthal fibres. *Acta Neuropathologica* (w druku).
43. Gough J.: The structure of the blood vessels in cerebral tumours. *J. Path. Bacteriol.*, 1940, 51, 23—28.
44. Greenfield J. G.: The pathological examination of forty intracranial tumors. *Brain*. 1919, 42, 29—38.
45. Guillain G., Bertrand I., Gruner J.: *Les gliomes infiltrés du tronc cérébral*. Masson, Paris, 1945.
46. Gullatta F., Kreutzberg G. W.: Comparative studies on Oxydoreductases in Gliomas and their tissue cultures. *Folia Histochem. Cytochem.* 1963, 1. (Supl. 1), 198—199.
47. Hardman J.: The angioarchitecture of Gliomas. *Brain*, 1940, 63, 91—118.
48. Henschen F.: Tumoren des Zentral Nervensystems und seiner Hüllen. Handbuch der spez. path. Anat. Hist. O. Lubarsch. F. Henke, R. Rössle. Springer. Berlin, 1955.
49. Van der Horst L.: Application of the field theory to gliomata. *J. of Neuro-path. Exp. Neurology*, 1955, 14, 367—375.
50. Hugosson R., Kallen B.: Studies of gliomas in tissue culture using time lapse cinematography. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1960, 19, 449—466.
51. Kernohan J. W., Adson A. W.: Simplified classification of gliomas. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1949, 24, 71—75.
52. Kernohan J. W., Sayre G. P.: Tumours of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1952.
53. Kersting G.: Die Ordnung der Hirngeschwülste und ihr Verhalten in vitro. *World Neurol.* 1961, 2, 406—415.
54. Koenig H.: Nucleic acid histochemistry of normal and abnormal glia. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.*, 1962, 21, 229—231.
55. Kunicki A., Stefanicka-Wiechowa A.: Phase contrast microscopy in the diagnosis of central nervous system tumors. *Acta Medica Polona* 1961, 7, 211—216.
56. Kunicki A., Stefanicka-Wiechowa A.: Glejaki podnamiotowe w obrazie fazowo-kontrastowym. *Neuropatologia Polska* 1963, 2, 199—208.
57. Kunicki A.: Uwagi na temat morfologicznych podstaw oceny złośliwości glejaków mózgu. *Neuropatologia Polska* 1963, 2, 189—197.
58. Lanhosek M.: *Der feinere Bau des Nervensystems*. Berlin, 1895.
59. Levy L. F., Elwidge A. R.: Astrocytoma of the brain and spinal cord. Review of 176 cases. *J. Neurosurg.* 1956, 13, 413—443.
60. Ley A., Ley A. Jr., Guitart J. M., Oliveras C.: Surgical management of intracranial gliomas. *J. Neurosurg.* 1962, 19, 365—374.
61. Linell E. A.: The malignancy of astrocytoma in the cerebral hemisphaeres. *Exc. Med. Neurology and Psychiatry.* 1955, 796.
62. Lotmar O.: Beiträge zur Histologie des Glioms. *Hist. Arb. Grosshirnrinde.* 1918, 6, 433—447.

63. Lumsden C. E.: Observation of the morphogenesis and growth rate of astrocytic gliomas in tissue culture. *Exc. Med. Neurology and Psychiatry*. 1955, 9, 792—794.
64. Luse S.: Electron microscopic studies of brain tumors. *Neurology* 1960, 10, 881—905.
65. Mabon R. F., Svien H. I., Adson A. W., Kernohan J. W.: Astrocytoma of the cerebellum. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1950, 64, 74—88.
66. Mossakowski M. J.: The activity of succinic dehydrogenase in glial tumors. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1962, 21, 137—146.
67. Müller W.: Änderung des Gewebscharakters nicht radikal operierter Gliome. *Z. Neurol.* 1963, 148, 469—477.
68. Müller W., Ojak E. M.: Über das Vorkommen von Mitochondrien in Hirntumoren. *Dtsch. Zeitsch. Nervenheilk.* 1960, 180, 668—694.
69. Naidoo D.: Gemistocytic astrocytoma. Cytological observations on the rate of hydrolysis of some phosphoric esters. *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinavica*, 1955, 30, 499—506.
70. Nasu H., Müller W.: Über die topische Verteilung einiger hydrolytischer und oxydativer Enzyme im Oligodendroglioma u. seiner umgel. *Internat. Symposium on Enzymic Activity of the Central Nervous System*. Göttenborg, 1962.
71. Nasu H., Müller W.: Enzymhистоchemische Untersuchungen in Gliomen. *Dtsch. Zeitsch. Nervenheilk.* 1964, 186, 67—86.
72. Olivecrona H.: Die Gliome der Grosshirnhemisphaeren. *Dtsch. Zeit. Nervenheilk.*, 1932, 128, 1—44.
73. Opalski A.: *Histopatologia układu nerwowego*. PZWL, Warszawa, 1949.
74. Opalski A.: Influence de la cysticerose sur la formation de tumeurs cérébrales. *Ann. d'Annt. Path.* 1959, 4, 43—62.
75. Ostertag B.: Zur Malignität der Glioma. *Excerpta Medica*. VIII. *Neurology and Psychiatry*. 1955, VIII, 792.
76. Ostertag B. *Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse*. Fischer, Jena 1936.
77. Penfield W.: *Cytology and cellular pathology of the nervous system*. P. Hoeber, New York, 1932.
78. Penfield W.: The classification of gliomas and neuroglia cell types. *Arch. Neur. Psychiat.* 1931, 26, 745—753.
79. Pomerat C. M., Costero I.: Normal and Neoplastic brain in timelapse Cinematography. *Proc. 2nd Internat. Congress Neuropath.* London 1955, 629.
80. Raimondi A. J., Mullan S., Evans J. P.: Human brain tumors. An electron microscopic stud. *J. Neurosurg.* 1962, 19, 731—735.
81. Russel D. S., Bland J. O. W.: Study of gliomas by the method of tissue culture. *J. Path. Bacteriol.* 1933, 36, 273—289.
82. Russel D. S., Bland J. O. W.: Further notes on the tissue culture of gliomas with special reference to Bailey's spongioblastoma. *J. Path. Bacteriol.* 1934, 39, 375—380.
83. Russel D. S., Rubinstein L. J.: *Pathology of tumors of the nervous system*. Arnold, London, 1959 (1963).
84. Roussy G., Lhermitte J., Cornil L.: Essai de classification des tumeurs cérébrales. *Ann. d'Anat. path.* 1924, 1, 333—378.

85. Roussy G., Oberling C.: Histologic classification of tumors of the central nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1932, 27, 1281—1290.
86. Sachs A. L., Alexander L.: Vascular pattern of certain intracranial neoplasms. Studies with benzidine stain. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1939, 42, 44—66.
87. Schaffer K.: Beiträge zur Histopathologie der protoplasmatischen Neurologia. *Zeitsch. ges. Neurol. Psychiat.* 1918, 38, 85—110.
88. Schaltenbrand G., Bailey P.: Die perivaskuläre Pialembran des Gehirns. *J. f. Psychologie und Neurol.* 1927, 35, 199—278.
89. Scheidigger S.: The vascularisation of gliomas. *Exc. Medica VIII. Neurology and Psychiatry. Congress Number 1955*, 8, 796—797.
90. Scheinker J. M.: *Neurosurgical Pathology.* Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1948.
91. Scherer H. J.: Die Bedeutung des Mesenchyms in Gliomen. *Virchows Archiv. Path. Anatomie und Phys.* 1933, 321—340.
92. Scherer H.: Gliomestudien III. Angioplastische Gliome. *Virchows Archiv.* 1936, 294, 823.
93. Scherer H. J.: Structural development in gliomas. *Am. J. of Cancer* 1938, 34, 333—351.
94. Scherer H. J.: The form of growth in gliomas and their practical significance. *Brain.* 1940, 63, 1—35.
95. Schiffer D.: Considerazioni sub problema della degenerazione maligna degli astrocitomi. *Minerva Neurochirurgica.* Torino, 1959.
96. Schiffer D., Sibour F., Vesco C.: Les calcifications dans les tumeurs cerebrales. *World Neurol.* 1961, 12, 1069—1082.
97. Shirota S.: Nerve fibers remaining in gliomas of the cerebrum and pons. *Folia Psychiat. Neurol. Japonica*, 1957, 11, 274—294.
98. Simon Th.: Das Spinnenzellen- und Pinselzellengliom. *Virchows Arch.* 1874, 61, 80—100.
99. Singer L., Seiler J.: Untersuchungen über die Morphologie der Gliome. *Virchows Archiv. Path. Anat. Physiol.* 1933, 287, 823—897.
100. Spielmayer W.: *Histopathologie des Nervensystem.* Springer, Berlin, 1922.
101. Stefanicka-Wiechowa A.: Wstępne spostrzeżenia nad morfologią gleju normalnego i nowotworowego. *Neuropatologia Polska* 1964, 4, 239—243.
102. Teltscharow L., Zülch K. J.: Das Astrocytom des Grosshirns vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. *Arch. f. Psychiat. u. Zeitsch. Neurol.* 1948, 179, 691—722.
103. Thurel R.: L'Evolution kystique des tumeurs cerebral. *Semain des Hopitaux de Paris* 1953, 29, 12—16.
104. Tooth H. H.: Some observations on the growth and survival period of intracranial tumors. *Brain.* 1912, 35, 61—108.
105. Viale G. L., Ibba F. M., Andreussi L. G., Ibba G., Viale E.: Ferment Histochemische Untersuchungen über die Tumorzellen des Nervensystems in Hinsicht auf ihren verschiedenen Differenzierungsgrad. 1. Cholinesterasen; 2. Dehydrogenases; 3. Phosphorylases. *Folia Histochem. Cytochem.* 1963, 1 Supl. 1, 190—194.
106. Waggoner R. W., Löwenberg K.: A clinicopathologic study of astrocytomas. *J. Neurol. Psychiat.* 1937, 38, 1209—1223.
107. Willis S. W.: *Pathology of tumours.* Butterworth, London, 1953.

108. Zülch K. J.: Die Gefäßversorgung der Gliome. Zeitsch. ges. Neurol. Psychiat. 1939, 167, 585—592.
109. Zülch J. K.: Über das Sog. Kleinhirnaströcytom. Virchows Archiv. 1940, 307, 222—252.
110. Zülch J. K., Christensen E.: Pathologische Anatomie der Raumbeengenden Intrakraniellen Prozesse, w Handbuch der Neurochirurgie. H. Olivecrona, W. Toennis. Springer, Berlin, 1956.

Nadesłano: 28.II.1964 r.

Adres autora: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

ANNOUNCEMENT

The Presiding Board of the Society of Polish Neurologists announces that the Committee of Awards of the Society at a meeting on December 17, 1964, has awarded the following prizes for papers and communications on neuropathologic subjects published or read at meetings during the academic year 1963/64. The members of the Commission were Prof. Dr. Z. Kuligowski, Assoc. Prof. Dr. H. Nielubowicz and Assoc. Prof. Dr. S. Stefanko, with participation of members of the Society's Presiding Board, Chairman Prof. Dr. E. Osetowska and Secretary Dr. M. J. Mossakowski.

I. Three equal awards for the best publications on neuropathology have been awarded to:

1. J. Dymecki, M. D., adjunct of the Psychoneurological Institute in Pruszków, for the paper entitled: 'Character and localization of vasculogenic foci in the cerebellum and changes in the cerebellar arterial system'; published in 'Neuropatologia Polska', 1964, 2, Vol. 1.

2. J. Kałuży, M. D., adjunct of the Laboratory of Neurosurgical Pathology of the Polish Academy of Sciences in Cracow, for the paper entitled: 'Dynamics of cerebral morphologic lesions under the influence of mechanical trauma'; published in 'Neuropatologia Polska' 1963, 1, Vol. 1.

3. J. Kulczycki, M. D., adjunct of the Neurological Clinic of the Pomeranian Medical Academy, for the paper entitled 'Types and morphologic analysis of primary and secondary hemorrhages in the brain stem'; published in 'Neuropatologia Polska' 1964, 2, Vol. 1.

II. Two equal awards for the best communications read at scientific sessions of the Society of Polish Neuropathologists to:

1. D. Markiewicz, physician (Lublin), doctorant at the Department of Neuropathology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw, for the report entitled 'A case of Fahr's disease presenting unusual pathologic changes'.

2. I. B. Zelman, M. D., adjunct of the Department of Neuropathology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw, for the report entitled 'Contemporary views on the pathomorphology and pathogenesis of Hallervorden-Spatz disease'.

III. An award for the best-documented report presented at a scientific session of the Society of Polish Neuropathologists to:

1. K. Jankowski, M. D., adjunct of the Psychiatric Clinic of the Medical Academy in Warsaw, for the documentation of a report entitled 'Pathomorphology of lesions in the central nervous system in the course of poisoning with Imipramine'.

SPIS TREŚCI

X H. Wiśniewski: Badania nad przepuszczalnością bariery: krew—mózg, krew — płyn mózgowo-rdzeniowy i płyn mózgowo-rdzeniowy — mózg dla białek w warunkach fizjologicznych oraz bariery krew — mózg dla albumin w obrzęku mózgu	1
X E. Osetowska, H. Wiśniewski, Z. Wróblewska-Mularczyk: Topografia zmian tkankowych a umiejscowienie wirusa w kleszczowym zapaleniu mózgu	35
M. Dąbska, Z. Kraśnicka, R. Michałowicz: Hydranencephalia w przypadku toksoplazmozy wrodzonej	49
K. Dziubiński: Nagłe wodogłowie wywołane „samotnym” wągrem komory IV mózgu	59
M. Dąbska, S. Kasperek: Syringo-hydropyelia	65
A. Głuszcz: Patomorfologia ośrodkowej postaci choroby Recklinghausena — na podstawie analizy własnego przypadku	71
H. Szydłowska: Próby zastosowania metod statystycznych do oceny złośliwości guzów gleju podporowego	89
H. Kroh: Wpływ podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej na wzrost prze- szczepialnych guzów mózgu	105
H. Szydłowska: Zastosowanie metody Papanicolaou w barwieniu niektórych guzów ośrodkowego układu nerwowego	125
M. J. Mossakowski: Gwiaździki mózgu i mózdzku	131