

5.11.

POLSKA AKADEMIA NAUK  
ZAKŁAD NEUROPATHOLOGII W WARSZAWIE

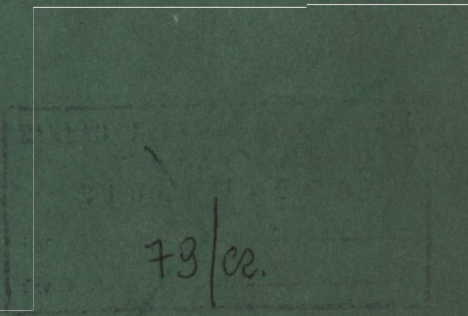


1445  
02/142

ogr. 1

C165

NEUROPATHOLOGIA  
POLSKA A-23



TOM IV

1966

ZESZ. 1

WARSZAWA



<http://rcin.org.pl>

# NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom IV

Styczeń — marzec 1966

Nr 1

Przy współpracy

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

REDAKCJA

Redaktor: *Ewa Osetowska*

Redaktor Działu Ultrastruktury O.U.N.: *Janusz Groniowski*

Redaktor Działu Neuroonkologii: *Adam Kunicki*

Sekretarz: *Miroslaw Mossakowski*

Sekretarz techniczny: *Henryk Wiśniewski*

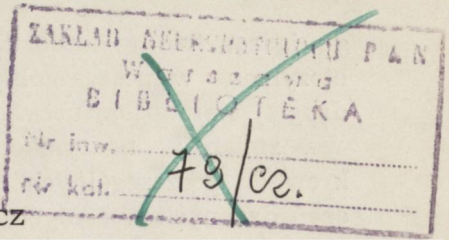
ADRES REDAKCJI

Zakład Neuropatologii Polskiej Akademii Nauk  
Warszawa, ul. Pasteura 3, tel. 22-96-27

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH





DANUTA MARKIEWICZ

BADANIA PORÓWNAWCZE NAD STOPNIEM ZAAWANSOWANIA  
ZMIAN MIAŻDŻYCOWYCH I STWARDNIENIOWYCH  
W NACZYNIACH KRWIONOŚNYCH ZWOJÓW PODSTAWY MÓZGU,  
ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM GAŁKI BLADEJ

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

Praca niniejsza stanowi kontynuację cyklu zapoczątkowanego przez Zakład Neuropatologii PAN (Dąbwska 1963, Dąbwska i wsp. 1964, Mossakowski i wsp. 1964). Bezpośrednim przedmiotem podjętych obecnie badań jest porównanie zmian miażdżycowych i stwardnieniowych w naczyniach zwojów podstawy, mianowicie: w jądrze ogoniastym, łupinie, gałce bladej i we wzgórzu.

Pogłębienie tego tematu wydało się nam istotne z dwóch przyczyn:

1. Jądra podstawy są terenem szczególnie nasilonych zmian naczyniopochodnych, dających bardzo wczesne i przykre objawy kliniczne. Chodzi tu o tak zwany stan zatokowy, powodujący ciężkie psychofizyczne zespoły. Stan zatokowaty niejednakowo często uszkadza zwoje podstawy. Najczęściej widuje się okołonaczyniowe przerzedzenie tkanki w łupinie, następnie w jądrze ogoniastym, dalej we wzgórzu. W całym archiwalnym materiale Zakładu Neuropatologii PAN (około 1000 przypadków naczyniopochodnego uszkodzenia układu nerwowego) nigdy nie stwierdzono typowych zatok w gałce bladej.

2. Z drugiej strony w pobieżnych badaniach rutynowych odnosi się wrażenie, że właśnie w gałce bladej zmiany miażdżycowe i stwardnieniowe naczyń są specjalnie zaawansowane.

Dokładne przebadanie tego stanu rzeczy, jeszcze nie z punktu widzenia wyjaśnienia istoty powstawania stanu zatokowatego, ale stwierdzenie jakiejś wybiórczej predylekcji procesów naczyniowych do układu jednego jądra, wydaje się niezbędnym pierwszym krokiem do dalszych badań nad tą szczególną postacią naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu.

Przeprowadzone badania obejmują dwie części. W pierwszej zajęto się szczegółową oceną zaawansowania zmian stwardnieniowych i miażdżycowych w odniesieniu do naczyń reprezentowanych na terenie dane-



go jądra, według kalibru. Następnie zestawiono porównawcze wyniki otrzymane w poszczególnych układach zwojów podstawy. W części drugiej starano się uchwycić związek pomiędzy stopniem zaawansowania zmian w naczyniach wyjściowych podstawy, doprowadzających krew do poszczególnych zwojów, a stanem zmian miażdżycowych naczyń drobnych w samych zwojach. Ze względów technicznych użyto do obu części pracy odrębnego materiału mózgowego.

Wyniki dla każdej części oparte są jednak na przebadaniu takiej samej ilości przypadków — po 50 mózgow dla każdego zagadnienia. Ze względu na dość dużą jednolitość materiału (stale obserwowano ten sam typ zmian) ilość ta wydała się nam wystarczająca. W przekonaniu tym umocniły nas także badania „epidemiologiczne” ośrodka warszawskiego, gdzie wyniki otrzymane dla pierwszej setki przypadków były bardzo zbliżone do wyników otrzymanych później na materiale 6-ciokrotnie większym.

#### MATERIAŁ I METODA

Do pierwszej części materiału wybrano z bieżących sekcji Zakładu Neuropatologii PAN 50 przypadków mózgow kobiet (39) i mężczyzn (11), w wieku od 34 do 89 lat, zmarłych najczęściej z powodu rozmiękania (28) lub krwotoku mózgowego (15). Najliczniej reprezentowane były grupy od 61 do 70 lat i od 71 do 80 lat i w sumie stanowiły ponad połowę tej części materiału. Każdy mózg przebadany rutynowo w całości i zaopatrzony w podstawową dokumentację kliniczną, ogólną sekcijną i protokół z badania mikroskopowego.

Z mózgow utrwalonych w formolu i pokrojonych w płaszczyźnie czołowej metodą Spielmeijera pobierano do celów pracy dwa, trzy bloki obejmujące:

- |                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| 1) głowę jądra ogoniastego i łupinę | I poziom   |
| 2) gałkę bładą, łupinę i wzgórze    | II poziom  |
| 3) wzgórze                          | III poziom |

Materiał zatopiono w parafinie. Preparaty z każdego poziomu wykonywano w seriach nieciągłych i barwiono metodą Heidenhaina dla dokładnego określenia topografii, następnie hematoksyliną — eozyną, metodą van Gieson — orceina, metodą van Gieson, metodą Griedley'a względnie metodą Foota. Preparaty oglądano pod lupą, oceniano topografię naczyń, znaczone ją na schematach, następnie pod mikroskopem dokonywano klasyfikacji według kalibru (przy pomocy okularu mikrometrycznego f-my Zeissa) oraz oceniano stopień nasilenia zmian stwardnieniowych. Wyniki nanoszono na schematy odpowiadające poziomom badanych wyinków jąder podstawy.

Zróżnicowania wielkości naczyń dokonywano przy pomocy figur geometrycznych: małym kołem oznaczono naczynia o średnicy 0—25 mik., trójkątem równoramiennym naczynia o średnicy 25—150 mik., kwadratem naczynia o średnicy 150—500 mik. i dużym kołem naczynia powyżej 500 mik. (patrz schemat). W celu odróżnienia stopnia zaawansowania zmian wprowadzono dodatkowe oznaczenia: naczynia z najcięższymi zmianami zamalowano w całości na kolor czarny, ze



zmianami średniego stopnia oznaczono krzyżykiem, z lekkim stopniem uszkodzenia pojedynczą poziomą kreską, a naczynia bez zmian pozostawiono wolne wewnątrz konturów umownie przyjętych figur geometrycznych.

W poszczególnych kalibrach przyjęto jako przeciętną do oceny mikroskopowej następujące liczby naczyń, mniej więcej stałe dla poszczególnych struktur anatomicznych:

- 1) dla kalibru 0—25 mik. — 15 naczyń
- 2) dla kalibru 25—150 mik. — 7 naczyń
- 3) dla kalibru 150—500 mik. — 3 naczynia albo tyle, ile być w preparacie
- 4) dla kalibru ponad 500 mik. — wszystkie znalezione w preparacie.

Liczby te pozostają w stosunku proporcjonalnym do ilości bezwzględnej obserwowanych naczyń. Pewne trudności napotymano przy ocenie 3 i 4 grupy tętnic na terenie gałki bladej i wzgórze, ponieważ występowały one w mniejszej ilości. Poza stanem naczyń badano również na terenie poszczególnych zwojów podstawy stopień i charakter uszkodzenia naczyniopochodnego tkanki nerwowej. Odnotowano obecność ognisk martwicy, krwinkotoków, jam okołonaczyniowych i obrzęku tkanki nerwowej. Starano się prześledzić nasilenie i charakter różnego typu uszkodzeń tkankowych w odniesieniu do kalibrów naczyń i struktur anatomicznych. Dla każdego typu zmian naczyniopochodnych przyjęto dwa stopnie uszkodzenia według rozległości ognisk i częstości ich występowania.

### *Kryteria oceny stopnia uszkodzenia ścian naczyniowych*

W klasyfikacji zmian stwardnieniowych i miażdżycowych opierano się na następujących wytycznych:

- 1) Naczynia o średnicy 0—25 mik.

Pierwszy stopień.

Hematoksylina — eozyna — bez zmian (ryc. 1),

van Gieson — orceina — bez zmian,

van Gieson — bez zmian,

Griedleys — niewielki rozplem włókien srebrochłonnych (ryc. 2).

Drugi stopień.

Hematoksylina — eozyna — pomnożenie elementów, komórkowych w ścianie naczynia (ryc. 3),

van Gieson — orceina — bez zmian,

van Gieson — pojedyncze włókno kolagenowe w ścianie naczynia,

Griedleys — wyraźny rozplem włókien srebrochłonnych (ryc. 4).

Trzeci stopień.

Hematoksylina — eozyna — pogrubienie ściany naczynia, rozplem elementów komórkowych, doprowadzający niekiedy do zamknięcia światła naczynia (ryc. 5),

van Gieson — orceina — bez zmian,

van Gieson — pęczki lub pasemka włókien kolagenowych w miejscu naczyń,

Griedleys — wyraźny rozplem włókien srebrochłonnych (ryc. 6).

2. Naczynie o średnicy 25—150 mik.

Pierwszy stopień.

Hematoksylina — eozyna — nieznaczne pogrubienie (ryc. 7) ściany naczyniowej, rozplem elementów komórkowych w przydatce i mięśniówce,



van Gieson — orceina — miejscowe lub rozlane zmiany barwliwości w błonie sprężystej wewnętrznej. Często również lokalne jej rozwarstwienie (ryc. 8),  
 van Gieson — rozplem włókien kolagenowych w przydance i mięśniówce,  
 Griedleys — rozplem włókien srebrochłonnych w przydance i mięśniówce (ryc. 9).

#### Drugi stopień.

Hematoksylina — eozyna — pogrubienie ściany naczynia, czasami wyraźne zwięźlenie światła, zanik elementów komórkowych. Rozlany lub miejscowy zanik mięśniówki, pogrubienie przydanki,  
 van Gieson — orceina — zaawansowane zmiany barwliwości i rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej, czasami miejscowy jej rozpad.  
 van Gieson — rozplem włókien kolagenowych w przydance i prawie całej mięśniówce,  
 Griedleys — rozplem włókien srebrochłonnych w przydance i mięśniówce.

#### Trzeci stopień.

Hematoksylina — eozyna — zatarcie budowy warstwowej naczynia, całkowite zwłóknienie, szkliwienie lub odkładanie się złogów pseudowapnia. Obecność nacieków mezodermalnych, okołonaczyniowe drobne ogniska martwicy,  
 van Gieson — orceina — podwójne lub wielokrotne rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej, ogniskowo jej rozpad,  
 van Gieson — całkowite zwłóknienie ściany naczynia.  
 Griedleys — grube o nieregularnym przebiegu włókna srebrochłonne zachowane jeszcze w przydance, natomiast w pozostałej części ściany naczynia pofragmentowane lub ich brak.

### 3. Naczynia o średnicy 150—500 mik.

#### Pierwszy stopień.

Hematoksylina — eozyna — zwykle miejscowe, rzadziej rozlane pogrubienie przydanki, rozplem fibroblastów.  
 van Gieson — orceina — rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej miejscowe lub rozlane, zmiany barwliwości,  
 van Gieson — pojedyncze włókna lub skąpe pasemka kolagenowe w przydance i błonie środkowej z zachowaną jeszcze budową warstwową ściany naczynia,  
 Griedleys — rozplem włókien srebrochłonnych, głównie w przydance i mięśniówce.

#### Drugi stopień.

Hematoksylina — eozyna — pogrubienie ściany naczynia, zatarcie granicy między przydanką i mięśniówką, wyraźny zanik mięśniówki i pogrubienie przydanki, obecność okołonaczyniowych nacieków mezodermalnych,  
 van Gieson — orceina — miejscowe lub rozlane rozwarstwienie i zmiany barwliwości w błonie sprężystej wewnętrznej,  
 van Gieson — rozplem włókien kolagenowych, obejmujący przynajmniej dwie trzecie zewnętrznej jej grubości,  
 Griedleys — liczne wyraźnie ukształtowane włókna srebrochłonne.

#### Trzeci stopień.

Hematoksylina — eozyna — całkowite lub prawie całkowite zwłóknienie, szkliwienie, mieszane zmiany włóknisto-szkliste, odkładanie się złogów pseudowapnia. Pogrubienie całej ściany naczynia, często wybitne, z ograniczeniem światła.  
 van Gieson — orceina — zmiany barwliwości i fragmentacja w błonie sprężystej wewnętrznej o charakterze miejscowym lub rozlanym,



van Gieson — rozplem włókien kolagenowych w całej ścianie naczynia, Griedleys — włókna srebrochłonne o nieregularnym przebiegu, często pofragmentowane, zachowane głównie w przydancie.

#### 4. Naczynia o średnicy ponad 500 mik.

##### Pierwszy stopień.

Hematoksylina — eozyna — rozlany lub miejscowy rozplem komórkowy w warstwie zewnętrznej i mięśniówce (ryc. 10),

van Gieson — orceina — fragmentacja i lokalne zmiany barwliwości w błonie sprężystej wewnętrznej (ryc. 11),

van Gieson — obecność pasemek kolagenowych w przydancie i w zewnętrznej części mięśniówki,

Griedleys — rozplem włókien srebrochłonnych we wszystkich warstwach ściany naczynia.

##### Drugi stopień.

Hematoksylina — eozyna — pogrubienie przydanki, najczęściej miejscowy, rzadziej rozlany zanik mięśniówki, zatarcie granicy między mięśniówką a przydanką (ryc. 12),

van Gieson — orceina — rozlane rozwarstwienie w błonie sprężystej wewnętrznej, miejscowo więcej niż na 2 blaszki (ryc. 13),

van Gieson — wybitny rozplem włókien kolagenowych w przydancie i mięśniówce, Griedleys — rozplem włókien srebrochłonnych w całej ścianie naczynia.

##### Trzeci stopień.

Hematoksylina — eozyna — „wrzód miażdżycowy” czasami wapnienie, zmiany homogenizacyjne lub szkliste w warstwie środkowej i przydancie. Mezodermalne nacieki okołonaczyniowe. Przebudowa całej ściany naczynia (ryc. 14),

van Gieson — orceina — miejscowy rozpad lub wielokrotne rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej (ryc. 15),

van Gieson — rozplem włókien kolagenowych w całej ścianie naczynia,

Griedleys — włókna srebrochłonne o nieregularnym układzie, często pofragmentowane, występują w zmniejszonej ilości w ścianie naczynia.

## WYNIKI

### A. Jądro ogoniaste

#### Unaczynienie i angioarchitektonika (przypomnienie)

Głowę jądra ogoniastego zaopatruje tętnica mózgu przednia lub tętnica mózgu środkowa, często odgałęzienia obu razem. Według Goetzena (1959) większy jest udział tętnicy mózgu środkowej. Część grzbietową jądra ogoniastego unaczynia tętnica mózgu środkowa, niekiedy tylko tętnica mózgu przednia i łącząca tylna. Część brzuszna zaś przede wszystkim tętnica naczyniówkowa przednia, a tylko w pojedynczych przypadkach dochodzą rozgałęzienia tętnicy mózgu środkowej. Gałązki tętnicze zaopatrujące jądro ogoniaste wchodzą w skład wieloczołowego układu



naczyniowego doprowadzającego krew i do innych zwojów podstawy, który wnika niemal prostopadle przez istotę dziurkowaną przednią i w odcinku dystalnym rozszerza się wachlarzowato do przodu i tyłu. Wygląd tych naczyń jest dość swoisty i Brzezicki (1933—34) porównuje je do „sękatych gałęzi kosodrzewiny”. Odchodzące od nich kapilary tworzą w jądrze ogoniastym skłębioną, gęstą siatkę, być może nawet nie rzadszą niż w korze, z tą jednak różnicą, że w obrębie jądra ogoniastego „zakręty” i „zakosy” są gwałtowniejsze i mniej regularne w porównaniu z łagodnymi pętlami włóściczek kory. Obok kapilarów spotyka się wszystkie kalibry naczyń, często małymi grupkami po 2—3, do 4, tej samej lub różnej wielkości, nieregularnie rozmieszczone w obszarze jądra ogoniastego. Aleksander i Putnam (1938) podnoszą różnicę w budowie ściany i długości naczyń o średnicy 51—85 mik. między zwojami podstawy a korą. W obrębie zwojów podstawy są one dłuższe i ściana ich jest grubsza, podczas gdy kapilary i prekapilary mają tę samą budowę i długość w obu strukturach.

#### Zmiany chorobowe w odniesieniu do kalibrów naczyń (wyniki badań własnych)

Zmiany stwardnieniowe obserwowano we wszystkich grupach tętnic, ale stopień nasilenia był różny nawet w zakresie jednego kalibru i przypadku. Obok naczyń zupełnie nie zmienionych występowały naczynia z lekko zaawansowanym stwardnieniem oraz średnim i ciężkim uszkodzeniem. Największą różnorodność pod tym względem reprezentowała grupa o średnicy 25—150 mik. w przypadkach zakwalifikowanych do średniego nasilenia miażdżycy (ogólnie we wszystkich naczyniach jądra ogoniastego). We włóściczkach natomiast obraz był monotony, niezależnie od ciężkości uszkodzenia większych kalibrów naczyń. Proces stwardnieniowy albo obejmował wszystkie kapilary badanego jądra ogoniastego i polegał na mniej lub bardziej nasilonym rozplemie włókien srebrochłonnych, albo nie występował wcale. Natomiast ciężkie uszkodzenie włóściczek w postaci rozplemu włókien kolagenowych aż do zamknięcia światła włącznie nie miało tak uogólnionego charakteru, dotyczyło pojedynczych kapilarów i było jakby akcentacją już zaawansowanych zmian w retikulinie. W większości przebadanych naczyń o średnicy 0—25 mik. zmiany były lekkiego (61,3%) lub średniego stopnia (22,3%), a w pozostałej części włóściczek prawie w równej ilości odnotowano ciężkie uszkodzenie (7,1%) lub brak zmian (9,3%). Zaobserwowano również, że włóknienie kapilarów towarzyszyło raczej zmianom włóknistym większych tętnic śródmiąższowych niż ich zeszkliwieniu. Grupa



naczyń o średnicy 25—150 mik. wyróżniała się wśród innych naczyń na terenie jądra ogoniastego nie tylko różnorodnością w stopniu zaawansowania miażdżycy, ale także ciężkością nasilenia procesu i bogatym obrazem morfologicznym obserwowanych zmian. W sumie prawie połowa przebadanych tętnic tej grupy została zaliczona do średniego (29,8%) i ciężkiego (19,9%) stopnia uszkodzenia, których wykładnikiem morfologicznym były różne stadia włóknienia lub szkliwienia ściany naczyniowej. Jednakże mieszane zmiany włóknisto-szkliste lub włókniste występowały częściej niż czysta postać szkliwienia.

Charakterystyczne również dla tego kalibru było uszkodzenie tkanki nerwowej w postaci poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych z gąbczastym rozrzedzeniem utkania. Wokół naczyń o średnicy około 150 mik. spotykano świeże ogniska martwicy rozplývnej z typową rozbiórką makrofagową i grudkami hemosydera, nacieki drobnookrągłokomórkowe, krwinkotoki. Bardzo zbliżone do opisywanego w poprzedniej grupie tętnic, zarówno pod względem zaawansowania stwardnienia, jak i morfologii procesu, zmiany chorobowe obserwowano również w naczyniach o średnicy 150—500 mik.

Ponad 40% przebadanych naczyń zakwalifikowano do średniego (30,8%) i ciężkiego (11,4%) stopnia arteriosklerozy. Podobnie jak w poprzedniej grupie dominowały zmiany włóknisto-szkliste i włókniste, ale rzadziej obserwowano szkliwienie całej ściany niż w naczyniach o średnicy 25—150 mik. Stale występowało poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych z uszkodzeniem mielin w otoczeniu naczynia. Obecne były również nacieki drobnookrągłokomórkowe, świeże ogniska martwicy i rzadziej niż w naczyniach mniejszego kalibru — krwinkotoki.

Do odrębności spostrzeganych w tej grupie należy, zwłaszcza w tętnicach o średnicy zbliżonej do 500 mik., obecność zwapnień w pojedynczych przypadkach i miejscowe lub rozlane włóknienie w warstwie wewnętrznej, częściej również obserwowano fragmentację błony sprężystej wewnętrznej oraz obecność zatok okołonaczyniowych. Jakkolwiek stopień zaawansowania arteriosklerozy był nieco mniejszy w tym kalibrze naczyń niż w poprzednim, to jednak uszkodzenie okołonaczyniowe tkanki było większe. Ogniska martwicy występowały częściej i były rozleglejsze, żywsza była rozbiórka makrofagowa, obfitsze nacieki limfocytarne-leukocytarne. Zatoki okołonaczyniowe z typowymi mostkami łącznotkankowymi, czarno barwiącymi się w metodach Griedleysa i Foota, a niekiedy intensywnie czerwono w metodach van Gieson i van Gieson-orceina, z wygładzonymi ścianami i obrączkowato zagęszczonym glejem na obwodzie, czasami zaskakiwały swoją wielkością w porównaniu ze stanem naczyń. Jednakże były mniejsze przy naczyniach z lekkim uszkodzeniem, natomiast nie obserwowano zdecydo-



wanej różnicy w ich wielkości przy średnim i ciężkim stopniu zaawansowania procesu stwardnieniowego. W porównaniu do tętnic mniejszego kalibru spostrzegano w omawianej grupie naczyń mniejszą tendencję do pogrubienia ściany i zawężenia światła.

Naczynia o średnicy ponad 500 mik. występowały pojedynczo na terenie jądra ogoniastego i nie we wszystkich przypadkach. Zwykle obserwowano je na granicy z okolicą podwyściółkową i te wykazywały większy stopień uszkodzenia niż spotykano w miejscu połączenia jądra ogoniastego ze skorupą. Obserwowano w nich wszystkie stopnie uszkodzenia miażdżycowego, ale najliczniejszą grupę, bo ponad połowę przebadanych naczyń, stanowiły zmiany średnio zaawansowane. Częściej natomiast niż w mniejszych naczyniach obserwowano włóknienie w warstwie wewnętrznej i obecność zwapnień miażdżycowych. Zmiany w błonie sprężystej wewnętrznej, podobnie jak w mniejszych kalibrach tętnic, polegały na rozwarstwieniu, fragmentacji i zmianach barwliwości, tylko tutaj były raczej miejscowe, natomiast wraz ze zmniejszeniem średnicy naczynia uogólniały się na cały obwód. Prawie nigdy wokół nich nie stwierdzono obecności zatok, a jeżeli występowały ogniska martwicy, to zwykle spostrzegano je także przy mniejszych naczyniach.

We wszystkich przebadanych przypadkach w jądrze ogoniastym występowały zmiany naczyniopochodne, które w znacznej większości (68,3%) były średniego stopnia. We wszystkich przypadkach obserwowano obrzęk od najlżejszego stopnia w postaci poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych poprzez zmiany w mielinie aż do stadium martwicy gąbczastej. W większości przebadanych przypadków występowały ogniska martwicy okołonaczyniowej w stadium rozbiórki makrofagowej i klasyczny stan zatokowaty. Krwinkotoki, obserwowane w niewielkiej liczbie przypadków, były niezbyt duże i prawie z reguły zlokalizowane w miejscu połączenia jądra ogoniastego ze skorupą. Czasami towarzyszyły ogniskom martwicy rozplywnej, czasami miały charakter odosobnionych zmian.

### B. Skorupa

#### Unaczynienie i angioarchitektonika (przypomnienie)

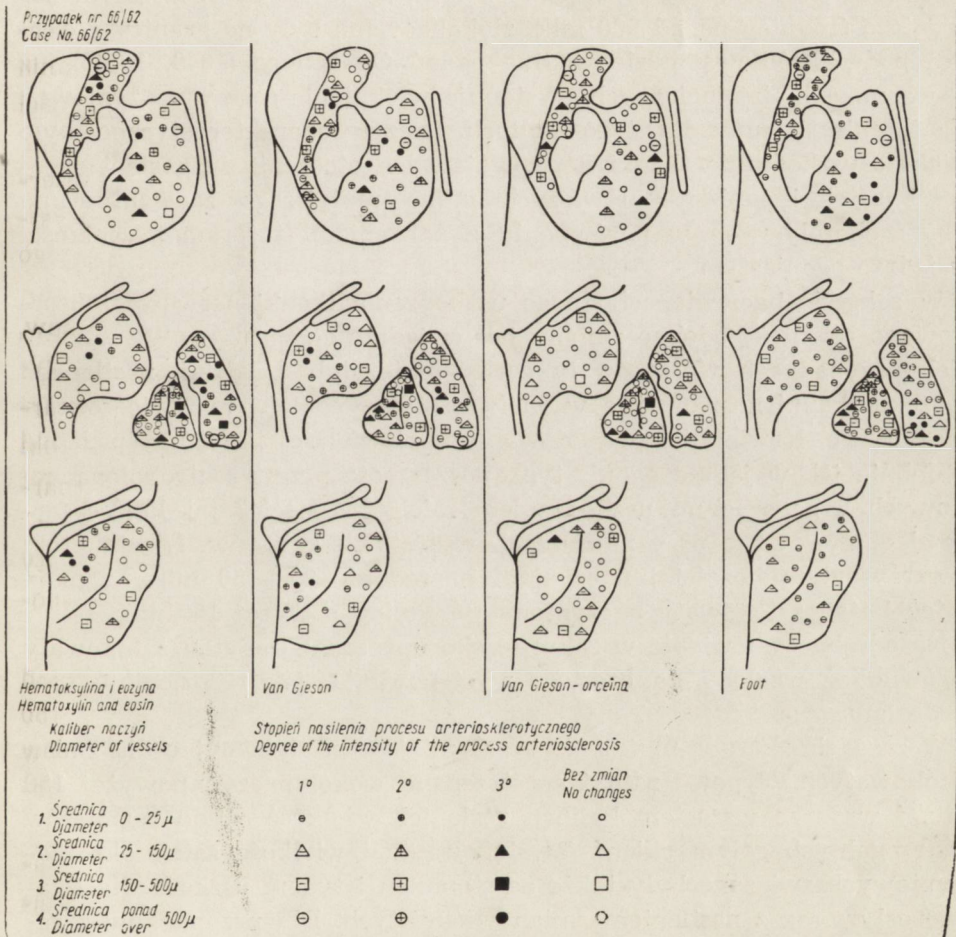
Skorupa jądra soczewkowatego unaczyniona jest przez tętnicę mózgu środkową. Ponadto do bieguna przedniego dochodzą gałązki tętnicy mózgu przedniej, a do tylnego tętnicy naczyniówkowej. Gęstość i układ sieci kapilarów oraz większych naczyń śródmiąższowych nie różni się od opisanego w jądrze ogoniastym (Brzezicki 1933—34, Goetzen 1959). Wydaje się na podstawie badań własnych, że w porównaniu z jądrem



ogoniastym liczniejsze są na terenie skorupy naczyń o średnicy 150—500 mik. i częściej występują naczynia o średnicy powyżej 500 mik., czasami po dwa w jednym przypadku.

Zmiany chorobowe w odniesieniu do kalibrów naczyń  
(wyniki badań własnych)

Podobnie jak w jądrze ogoniastym, obserwowano rozlane, niewielkiego stopnia uszkodzenie włócniczek z charakterystycznym w metodach srebrowych rozplemem włókien retikuliny. Znacznie rzadziej występowała wybitna proliferacja włókien srebrochłonnych, a zmiany w kolagenie dotyczyły niemal pojedynczych naczyń na terenie danego przypadku.



Ryc. 16. Przypadek nr 66/62.

Fig. 16. Case No. 66/62.



Pod względem ciężkości uszkodzenia arteriosklerotycznego w skorupie, podobnie jak w jądrze ogoniastym, prowadzą naczynia o średnicy 25—150 mik., a w następnej kolejności 150—500 mik. Natomiast w naczyniach powyżej 500 mik. rzadko tylko spostrzegano wybitnie nasilone zmiany włókniste.

Morfologia procesu stwardnieniowego w naczyniach skorupy w zasadzie nie różniła się od spostrzeganych zmian arteriosklerotycznych na terenie jądra ogoniastego w analogicznych kalibrach naczyń, tutaj także dominowały różne stadia włóknienia ściany naczyniowej, rzadziej obserwowano mieszane zmiany włóknisto-szkliste, a niekiedy tylko szkliste. Ogólnie jednak stopień zaawansowania zmian miażdżycowych był nieco większy w naczyniach skorupy niż jądra ogoniastego we wszystkich kalibrach naczyń z wyjątkiem największych, tj. ponad 500 mik. Wiąże się to prawdopodobnie z tym, że w jądrze ogoniastym naczynia o średnicy ponad 500 mik. zlokalizowane były na granicy z okolicą podwyżściółkową, gdzie według badań Opalskiego (1949, 1951) już w warunkach fizjologicznych występuje włóknienie ściany naczyniowej. Na terenie skorupy dla tego kalibru naczyń charakterystyczne było większe uszkodzenie tkanki nerwowej w ich otoczeniu w postaci obecności zatok i ognisk martwiczych mimo mniejszego zaawansowania zmian chorobowych w porównaniu z naczyniami tej samej wielkości w jądrze ogoniastym.

W zakresie naczyniopochodnego uszkodzenia tkanki nerwowej obserwowano również podobne zmiany jak w jądrze ogoniastym. We wszystkich przypadkach występowały cechy mniej lub bardziej nasilonego obrzęku tkanki nerwowej, a w większości przypadków martwice okołonaczyniowe. Krwinkotoki odnotowano w niewielkiej ilości przypadków. Podobnie jak w jądrze ogoniastym, poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych z gąbczastym uszkodzeniem mieliny i naciekami limfocytarnymi obserwowano przy naczyniach wszystkich kalibrów. Krwinkotoki towarzyszyły najczęściej naczyniom o średnicy 25—150 mik., a martwice i stan zatokowaty naczyniom o średnicy powyżej 150 mik.

Na odrębne omówienie w zakresie skorupy zasługuje stan zatokowaty zarówno ze względu na częstość występowania, jak i rozległość spowodowanego uszkodzenia.

W zasadzie skorupę można uznać za miejsce predylekcyjne dla zmian zatokowatych. Typowe zatoki spostrzegano wokół naczyń powyżej 150 mik. i wraz ze wzrostem kalibru rosła ich wielkość aż do rozmiarów dostrzegalnych gołym okiem. Występowanie i wielkość zatok okołonaczyniowych związane były także ze stopniem i typem uszkodzenia ściany, rosły wraz z nasileniem zmian włóknistych. Dla przypadków z zaawansowanym stanem gąbczastym wokół mniejszych naczyń czy za-



tokowatym związanym z większym kalibrem tętnic charakterystyczne było wybitne pomnożenie elementów srebrochłonnych w metodach Griedleysa i Foota oraz duże zmiany w kolagenie w postaci proliferacji włókien z intensywnie czerwonym zabarwieniem w metodach van Gieson i van Gieson-orceina przy wszystkich kalibrach naczyń włącznie z grupą kapilarów. Często w jamistym ubytku tkanki nerwowej obok tętniczek obserwowano także i żyły, które wykazywały również wybitne zwłóknienie. W wielu przypadkach występował mieszany typ uszkodzenia naczyniopochodnego, poza obrzękiem tkanki nerwowej stwierdzono obecność zatok okołonaczyniowych, świeżych ognisk martwiczych, a czasami i krwinkotoków równocześnie.

### C. Gałka blada

#### Unaczynienie i angioarchitektonika (przypomnienie)

Gałkę bladą zaopatruje tętnica mózgu środkowa (człon zewnętrzny) i tętnica naczyniówkowa (człon wewnętrzny), czasem do bieguna przedniego dochodzą gałązki tętnicy mózgu przedniej. Według Goetzena (1959) gałka blada w całości unaczyniona jest przez tętnicę mózgu środkową z reguły, a tylko w pojedynczych przypadkach przez tętnicę naczyniówkową i tętnicę mózgu przednią. Stanowi to zasadniczą niezgodność z obserwacjami Brzezickiego (1933—34), Lindenberga (1957) i innych.

Gałka blada ze wszystkich jąder podkorowych ma najrzadszą siatkę kapilarów. Włośniczki typu archikapilarów Jacuseka (cyt. wg Brzezickiego) mają swoisty wygląd i właściwie nie tworzą sieci. Kapilary w członie zewnętrznym gałki bladej są grubsze i występują częściej, natomiast w członie wewnętrznym są rzadsze i cieńsze, co prawdopodobnie pozostaje w związku z gęsto przebiegającymi, smukłymi włóknami mielinowymi w części wewnętrznej gałki (Brzezicki 1933—34).

Podobnie rzadko występują naczynia większych kapilarów, a tętnice powyżej 500 mik. obserwuje się tylko w pojedynczych przypadkach.

#### Zmiany chorobowe w odniesieniu do kalibrów naczyń (wyniki badań własnych)

Kształtowanie się zmian stwardnieniowych we włośniczkach gałki bladej odbiegało dość zasadniczo od zmian spostrzeganych w jądrze ogoniastym i skorupie.

Przed wszystkim, prawie czterokrotnie częściej kapilary gałki bladej były nie zmienione (35,1%), pozostałe wykazywały niewielkie pomnoże-



nie włókien retikulinowych (40,3%), a tylko w niewielu (24,6%) spotykano wybitną proliferację włókien srebrochlornych.

Nie odnotowano natomiast wcale przypadków z ciężkim uszkodzeniem włóściczek, tj. włóknienie typu kolagenowego z dodatnim barwieniem metodą van Gieson. Podobnie jak w jądrze ogoniastym i skorupie, najbardziej zaawansowane zmiany miażdżycowe i stwardnieniowe dotyczyły naczyń o średnicy 25—150 mik. i 150—500 mik., ale były znacznie cięższe w porównaniu z analogicznymi kalibrami prążkowiego, a poza tym charakteryzował je odrębny obraz morfologiczny w postaci obecności złogów pseudowapnia, nigdzie poza gałką bladą nie spotykanych. W naczyniach o średnicy 25—150 mik. odkładanie się zasadochłonnych złogów pseudowapnia obserwowano przede wszystkim w zewnętrznej części błony środkowej lub na granicy mięśniówki i przydanki w postaci litego pierścienia, lub ziarnistości wyznaczających przebieg okrężny warstw ściany naczyniowej. Przy bardziej nasilonym wapnieniu wciągnięte były wszystkie warstwy, występowało wybitne pogrubienie ściany i zawężenie światła. Nawet przy obecności nielicznych złogów pseudowapnia występowało głębokie uszkodzenie ściany naczynia w postaci „zubożenia strukturalnego” van Bogaerta, zaniku elementów komórkowych, zmian włóknistych i homogennych. W naczyniach o średnicy 150—500 mik. złogi pseudowapnia miały najczęściej charakter ziarnistości umiejscowionych zwykle w przydance, rzadziej na granicy między warstwą wewnętrzną i środkową. W przypadkach, w których proces wapnienia nie obejmował wszystkich naczyń, obserwowano w pozostałych zmiany szkliste lub mieszane, zwłaszcza w większych kalibrach. W tej części przypadków gałki bladej, w której wapnienie nie występowało, obraz morfologiczny zmian naczyniowych był podobny do analogicznych kalibrów prążkowiego, z tym tylko, że częściej występowało szkliwienie oraz obserwowano mniejszą tendencję do pogrubienia ściany i zwężenia światła. Naczyń o średnicy powyżej 500 mik. w gałce bladej nie wydzielono w specjalną grupę, ani nie klasyfikowano, ponieważ w całym przejrzanym materiale występowały pojedynczo i to najczęściej na granicy gałki bladej ze skorupą.

Nie mniej od morfologii naczyń charakterystyczny był również dla gałki bladej obraz i nasilenie zmian naczyniopochodnych. W gałce bladej odnotowano najwięcej naczyń z ciężkim (3 stopnia) uszkodzeniem arteriosklerotycznym, natomiast rozległość i częstość występowania zmian naczyniopochodnych pozostaje w wyraźnej dysproporcji z zaawansowaniem stwardnienia tętnic. Dotyczyło to przede wszystkim zatok i okołonaczyniowych ognisk martwicy rozplývnej. Obrzęk tkanki miał podobnie rozlany charakter jak na terenie innych jąder podstawy. Krwinkotoków nie obserwowano w żadnym przypadku. Dwa razy rza-



dziej w porównaniu z prążkowiec występowały drobne zatoczki przy-naczyniowe, przypominające raczej stan gąbczasty i również rzadko drobne, świeże ogniska martwicy rozplywnej. Towarzyszący im odczyn łącznotkankowy był skąpy, a w otaczającej tkance nerwowej rzadko występowało gąbczaste rozrzedzenie utkania, częściej zaś obserwowano wianuszkowate skupienia gleju. Drobne ogniska martwicy okołonaczynio-wej spotykano prawie wyłącznie w członie zewnętrznym gałki bladej, podobnie jak i drobne jamki okołonaczyniowe.

#### D. Wzgórze

##### Unaczynienie i angioarchitektonika (przypomnienie)

Wzgórze zaopatruje tętnica mózgu tylna, tętnice naczyniówkowe i tętnica łącząca tylna. Od tętnicy mózgu tylnej odchodzą gałeczki dziur-kowane przednie, które unaczyniają całą środkową część wzgórza, tj. jądro środkowe, jądro przyśrodkowe i jądro brzuszne pośrednie i tętnice kolankowo-wzgórzowe dla tylnej części wzgórza, poduszki i jądra brzusznego tylnego. Gałeczki tętnic naczyniówkowych zaopatrują część grzbietową wzgórza, tj. jądro przednie i jądro boczne. Tętnica łącząca tylna za pomocą gałeczek guzowo-wzgórzowych unaczynia przedni od-cinek przyśrodkowej części wzgórza.

We wzgórzu jest rzadsza sieć kapilarów niż w prążkowiec. Mniej licz-ne są również naczynia większego kalibru i bardziej cienkościenne od naczyń tej samej średnicy w prążkowiec. Dużych tętnic, o średnicy po-nad 500 mik., na terenie wzgórza nie spotyka się wcale. Sporadycznie można było je dostrzec w sąsiedztwie wzgórza, tj. w podwzgórzu lub okolicy podwyściółkowej.

##### Zmiany chorobowe w odniesieniu do kalibrów naczyń (wyniki badań własnych)

Proces stwardnieniowy, podobnie jak w prążkowiec, obejmował więk-szość włóczniec, ale stopień zaawansowania zmian był mniejszy, wię-ciej naczyń było nie zmienionych, a dodatni odczyn w metodzie van Gie-son obserwowano niemal w pojedynczych naczyniach. Podobnie jak w prążkowaniu, proliferacja kolagenowa rozwijała się równolegle do proli-feracji włókien srebrochłonnych.

Najbardziej zaawansowane zmiany arteriosklerotyczne występowały w grupie naczyń o średnicy 25—150 mik., a w następnej kolejności w grupie o średnicy 150—500 mik., podobnie jak w prążkowiec i gałce



bladej, jednak stopień nasilenia tych zmian na terenie wzgórza był znacznie mniejszy. W grupie o średnicy 25—150 mik. dwa razy częściej obserwowano naczyńka bez zmian chorobowych, a dwa razy rzadziej odnotowano ciężkie uszkodzenie w porównaniu z tym samym kalibrem naczyń w prążkowie i gałce bladej.

Morfologiczny obraz zmian nie odbiegał w zasadzie od obrazu obserwowanego w prążkowie. Dla naczyń wzgórza charakterystyczna była cienkościenność nawet przy daleko zaawansowanym procesie włóknienia czy obecności mieszanych zmian włóknisto-szklistych i mniejsza tendencja do zwięzania światła. Często, podobnie jak w naczyniach gałki bladej, występowało zatarcie budowy ściany, ubóstwo strukturalne, zmiany, które można by określić mianem homogennych.

Uszkodzenie okołonaczyniowe tkanki nerwowej obserwowano często w różnej formie. Obrzęk dotyczył wszystkich przypadków, dość liczne były ogniska martwicy rozplywnej, ale w porównaniu z prążkowiem w odniesieniu do tych samych kalibrów naczyń obejmowały one mniejszy obszar tkanki i wokół nich dostrzegano słabszy odczyn łącznotkankowy; mniej liczne były nacieki mezenchymalne, mniejsza liczba makrofagów, mniejszy rozplem retikulinowy czy kolagenu.

Stare okołonaczyniowe ogniska, w postaci jamek o wygładzonych ścianach z naczyniem w środku lub bez, występowały rzadziej niż w skorupie i jądrze ogoniastym i podobnie jak ogniska świeżej martwicy były mniej rozległe, skąpszy był również rozplem elementów łącznotkankowych, tak że w zasadzie na terenie wzgórza należałoby mówić raczej o stanie gąbczastym niż zatokowatym.

Dość charakterystyczne dla wzgórza były krwinkotoki. Obserwowano je w większej liczbie przypadków niż w prążkowie i niekiedy były rozległe. Zwykle jednak spostrzegano je na niewielkim obszarze w części grzbietowo-przyśrodkowej wzgórza lub brzuszno-bocznej, w sąsiedztwie z podwzgórzem.

#### PORÓWNANIE ZMIAN W NACZYNIACH ŚRÓDMIAŻSZOWYCH ZWOJÓW PODSTAWY ZE ZMIANAMI W ODPOWIADAJĄCYCH IM TĘTNICACH PODSTAWY MÓZGU

##### *Material*

Z materiału archiwalnego L.A.\*) Zakładu Neuropatologii PAN wybrano 50 przypadków opracowanych według ankiety Światowej Federacji Neurologii. W ankiecie odnotowano podstawowe dane kliniczne i laboratoryjne oraz stopień za-

\*) Symbol na oznaczenie materiału polskiego, podany przez Światową Federację Neurologii w 1959 r. (Lechia — Arteriosclerosis).



awansowania zmian miażdżycowych w naczyniach podstawy mózgu (Mossakowski i wsp. 1964). Do weryfikacji mikroskopowej pobierano standardowo po jednym wycinku z okolicy czołowej, ciemieniowej i zwojów podstawy lewej półkuli mózgu. Po utrwaleniu w formolu, skrawki zostały zatopione w parafinie i zabarwione metodą van Gieson, hematoksyliną eozyną. W doborze przypadków kierowano się stopniem zaawansowania miażdżycy w naczyniach podstawy i wielkością oraz poziomem pobrania wycinka ze zwojów. Uwzględniono głównie przypadki z ogólnie ciężką miażdżycą w tętnicach koło Willizjusza, w których wycinki ze zwojów odpowiadały w przybliżeniu poziomom bloków pierwszej części materiału.

W oparciu o schematy Lindenberga (1955) wyodrębniono rejon unaczynienia tętnicy mózgu przedniej i środkowej obejmujący głowę jądra ogoniastego i skorupę, rejon unaczynienia tętnicy mózgu środkowej i naczyniówkowej obejmujący skorupę i gałkę bladą (ze względów technicznych nie odnotowano stopnia uszkodzenia tętnicy naczyniówkowej częściowo odpowiedzialnej za unaczynienie gałki bladej) oraz rejon unaczynienia tętnicy mózgu tylnej obejmującej wzgórze. Zmiany miażdżycowe w naczyniach podstawy były klasyfikowane według kodu Światowej Federacji Neurologii (Mossakowski i wsp. 1964, Dąmbska i wsp. 1963).

### Wyniki

Dla tętnicy mózgu środkowej wydzielono grupę przypadków, w których makroskopowo nie stwierdzono obecności blaszek miażdżycowych w tej tętnicy oraz grupy z lekkim, średnim i ciężkim stopniem uszkodzenia.

Dla tętnicy mózgu przedniej i tętnicy mózgu tylnej przypadków z ciężką miażdżycą nie znaleziono; najliczniejszą grupę stanowiły przypadki ze średnim stopniem uszkodzenia naczyń. W rejonie unaczynienia tętnicy mózgu przedniej i środkowej, obejmującym głowę jądra ogoniastego i skorupę, stopień uszkodzenia naczyń śródmiąższowych był większy niż odcinków podstawnych tych tętnic.

Przy porównaniu stopnia zaawansowania arteriosklerozy w poszczególnych kalibrach naczyń śródmiąższowych stwierdza się większe nasilenie zmian w naczyniach o średnicy 25—150 mik., a następnie w naczyniach o średnicy 150—500 mik. niż w tętnicach koła Willizjusza, natomiast we włósniczkach uszkodzenie było na ogół łżejsze, grupa kapilarów z lekkim stopniem uszkodzenia była najliczniejsza, podczas kiedy w odpowiadających im tętnicy przedniej i środkowej mózgu przeżywały zmiany średniego stopnia.

W rejonie unaczynienia tętnicy mózgu środkowej, obejmującym skorupę i gałkę bladą, stopień zaawansowania zmian miażdżycowych był również większy w tętnicach śródmiąższowych niż w naczyniach podstawy mózgu. Podobnie jak w rejonie unaczynienia tętnicy mózgu przedniej i środkowej nie stwierdzono i tutaj przypadków wolnych od



arteriosklerozy, natomiast grupa z ciężkim nasileniem procesu była znacznie większa niż w przedniej części prążkowania, podobnie jak liczniejsze były przypadki z ciężkim uszkodzeniem w poszczególnych kalibrach naczyń.

Tak więc i tutaj dominowały zmiany w naczyniach o średnicy 25—150 mik. i 150—500 mik., natomiast zmiany w kapilarach były mniejsze. W rejonie unaczynienia tętnicy mózgu tylnej obejmującym wzgórze obserwowano jeszcze wyraźniejsze różnice w stopniu nasilenia procesu na podstawie i w tętnicach śródmiąższowych. W porównaniu z brakiem ciężkich zmian w odcinku podstawnym tętnicy mózgu tylnej, dość liczna była grupa z ciężkim uszkodzeniem naczyń wzgórza, zarówno w ocenie ogólnej procesu, jak i poszczególnych kalibrach naczyń, i podobnie jak w poprzednio omawianych rejonach unaczynienia, najliczniejsze były przypadki ze średnim stopniem zaawansowania zmian.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przebadanej pierwszej części materiału stwierdzono różny stopień nasilenia zmian miażdżycowych naczyń poszczególnych jąder podstawy. Najbardziej zaawansowane zmiany znaleziono w gałce bladej, w następnej kolejności w skorupie, jądrze ogoniastym i wzgórzu. Wśród wszystkich przebadanych przypadków nie było ani jednego bez zmian

*Ryc. 1.* Kaliber 0-25 mik. Naczynie włosowate bez uchwytnych morfologicznie zmian patologicznych. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 40.

*Fig. 1.* Caliber 0-25 micr. Capillary vessel without pathologic changes. H. E. Magn. 15 × 40.

*Ryc. 2.* Kaliber 0-25 mik. Niewielki rozplem włókien srebrochlonych. Griedley. Pow. 15 × 40.

*Fig. 2.* Caliber 0-25 micr. Slight proliferation of argentophilic fibers. Griedley. Magn. 15 × 40.

*Ryc. 3.* Kaliber 0-25 mik. Pomnożenie elementów komórkowych w ścianie naczynia. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 40.

*Fig. 3.* Caliber 0-25 micr. Multiplication of the cellular elements in the vascular wall. H. E. Magn. 15 × 40.

*Ryc. 4.* Kaliber 0-25 mik. Wyraźny rozplem włókien srebrochlonych. Griedley. Pow. 15 × 40.

*Fig. 4.* Caliber 0-25 micr. Distinct proliferation of argentophilic fibres. Griedley. Magn. 15 × 40.

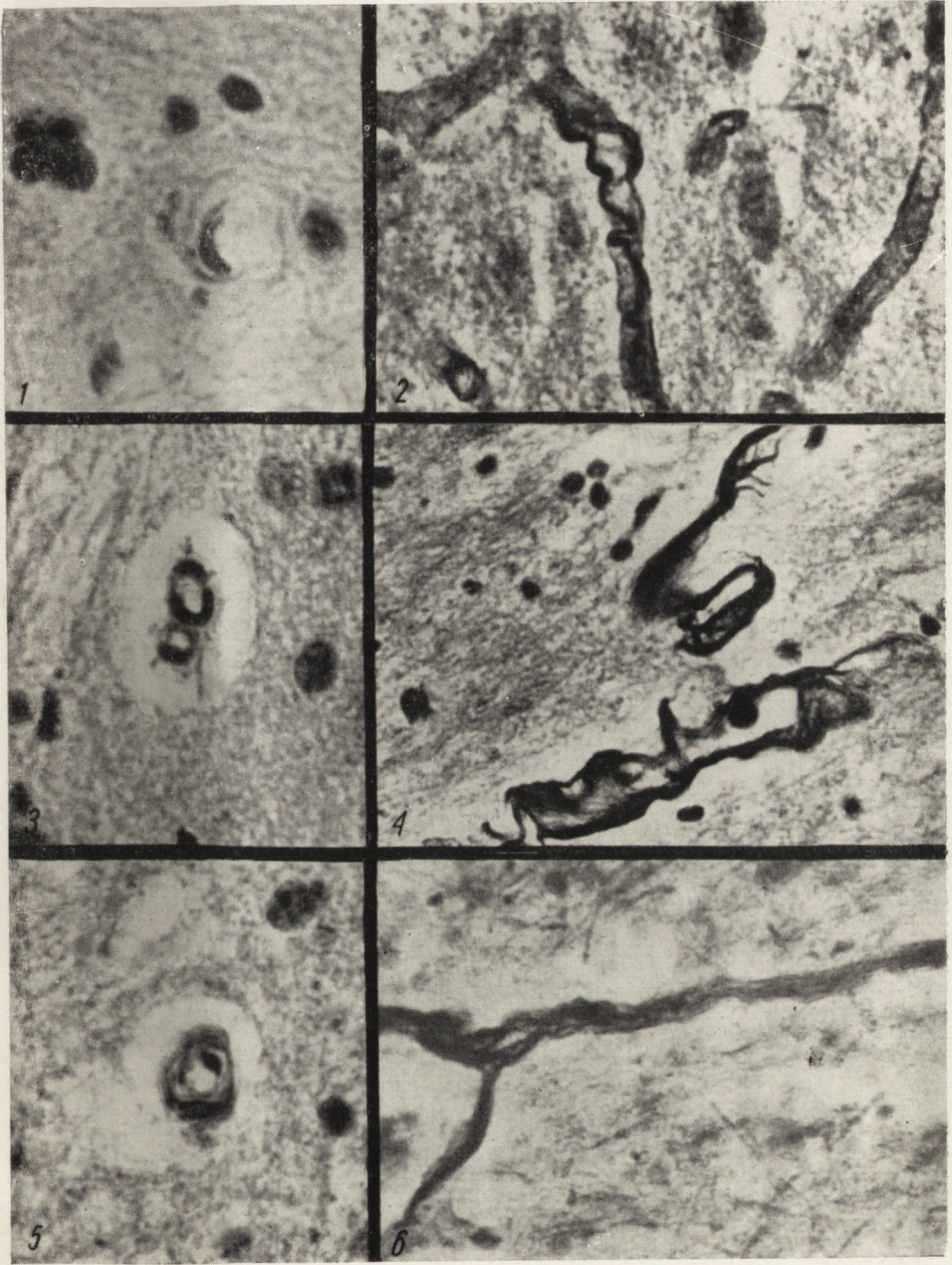
*Ryc. 5.* Kaliber 0-25 mik. Pogrubienie ściany naczynia, rozplem elementów komórkowych doprowadzający niekiedy do zamknięcia światła naczynia. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 40.

*Fig. 5.* Caliber 0-25 micr. Thickening of the vascular wall and proliferation of cellular elements sometimes leading to occlusion of the vascular lumen. H. E. Magn. 15 × 40.

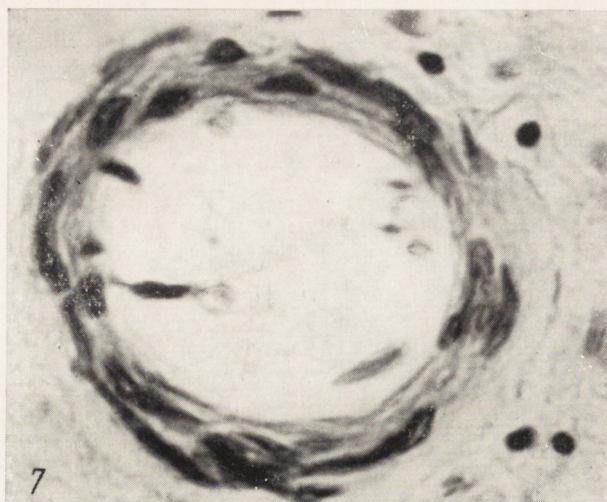
*Ryc. 6.* Kaliber 0-25 mik. Duży rozplem włókien srebrochlonych. Griedley. Pow. 15 × 40.

*Fig. 6.* Caliber 0-25 micr. Marked proliferation of argentophilic fibers. Griedley. Magn. 15 × 40.



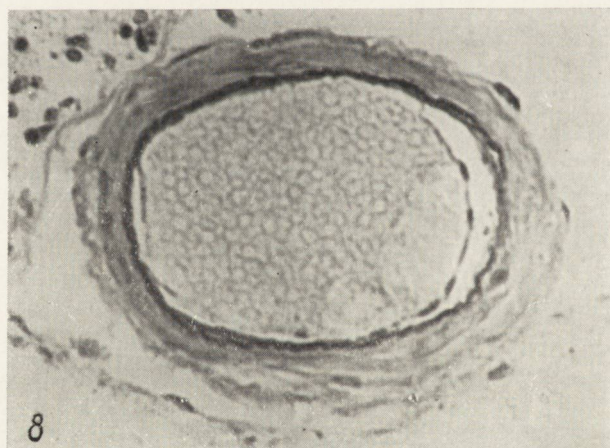






*Ryc. 7.* Kaliber 25-150 mik. Nieznaczne pogrubienie ściany naczyniowej, rozplem elementów komórkowych w przydancie i mięśniówce. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 20.

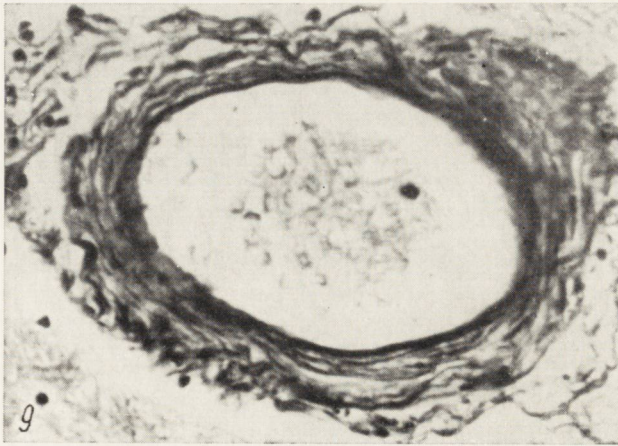
*Fig 7.* Caliber 25-150 micr. Slight thickening of the vascular walls, proliferation of cellular elements in the adventitia and muscularis. H. E. Magn. 15 × 20.



*Ryc. 8.* Kaliber 25-150 mik. Miejscowe rozwarstwienie i zmiany barwliwości w błonie sprężystej wewnętrznej. Van Gieson-orceina. Pow. 15 × 20.

*Fig. 8.* Caliber 25—150 micr. Local destratification and altered stainability of the internal elastic membrane. Van Gieson-orcein. Magn. 15 × 20.

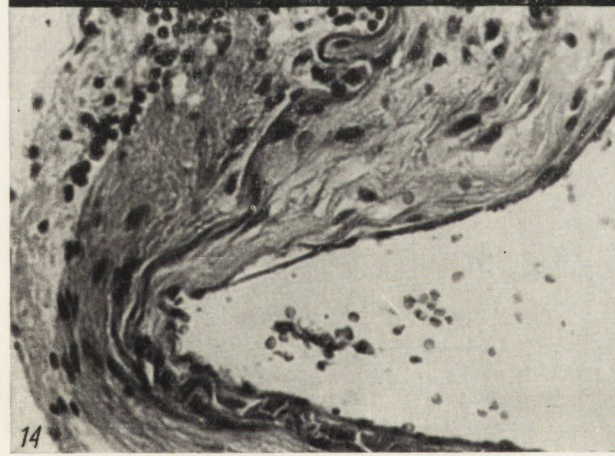




*Ryc. 9.* Kaliber 25-150 mik. Rozplem włókien srebrochłonnych w przydanie i mięśniówce. Griedley. Pow.  $15 \times 20$ .

*Fig. 9.* Caliber 25-150 micr. Proliferation of argentophilic fibers in the adventitia and muscularis. Griedley. Magn.  $15 \times 20$ .





2 70'



naczyniowych w prążkowi i gałce bladej, podczas gdy zmian w naczyniach wzgórza nie znaleziono tylko w około 5% przebadanego materiału. Z porównania grupy przypadków o najcięższym uszkodzeniu wynika, że miażdżyca naczyń w prążkowi i gałce bladej była 2—3 razy cięższa i częstsza niż we wzgórzu. Obserwacje te są zgodne ze spostrzeżeniami Bakera i Iannone (1961), którzy podkreślają mniejsze zaawansowanie procesu w naczyniach wzgórza i pnia mózgu w porównaniu z prążkowie i gałką bladą.

Niejednakowy był również stopień uszkodzenia poszczególnych kalibrów naczyń. We wszystkich przebadanych strukturach anatomicznych jąder podstawy dominowały zmiany w grupie o średnicy 25—150 mik., a w następnej kolejności ciężkie uszkodzenie obserwowano w tętnicy o średnicy 150—500 mik. W naczyniach powyżej 500 mik. zmiany były na ogół mniejsze niż w naczyniach dwóch poprzednich kalibrów tętnic. Włośniczki wykazywały najmniejszy stopień uszkodzenia, którego wykładnikiem morfologicznym była mniej lub bardziej zaawansowana proliferacja retikulinowa, a tylko w niewielkiej liczbie naczyń obserwowano rozrost włókien kolagenowych. Odrębności dotyczące uszkodzenia kapilarów w poszczególnych jądrach podstawy można sprowadzić raczej tylko do różnic ilościowych w zakresie objętych procesem naczyń. W prążkowi i wzgórzu obserwowano rozlany charakter uszkodzenia, który polegał na różnym stopniu stwardnienia niemal wszystkich włośniczek na terenie tych jąder, co szczególnie występowało

*Ryc. 10.* Kaliber ponad 500 mik. Rozplem komórkowy w warstwie zewnętrznej i mięśniówce. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 20.

*Fig. 10.* Caliber over 500 micr. Proliferation of cells in adventitia and tunica muscularis. H. E. Magn. 15 × 20.

*Ryc. 11.* Kaliber ponad 500 mik. Rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej. Van Gieson-orceina. Pow. 15 × 40.

*Fig. 11.* Caliber over 500 micr. Destratification of the internal elastic membrane. Van Gieson-orcein. Magn. 15 × 40.

*Ryc. 12.* Kaliber ponad 500 mik. Pogrubienie przydanki, zanik mięśniówki. Zatarcie granicy między przydanką a mięśniówką. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 20.

*Fig. 12.* Caliber over 500 micr. Thickening of the adventitia, atrophy of the muscularis. Efacement of the boundary between the adventitia and muscularis. H. E. Magn. 15 × 20.

*Ryc. 13.* Kaliber ponad 500 mik. Rozwarstwienie błony sprężystej wewnętrznej na kilka blaszek. Van Gieson-orceina. Pow. 15 × 40.

*Fig. 13.* Caliber over 500 micr. Destratification of the internal elastic membrane into several laminae. Van Gieson-orcein. Magn. 15 × 40.

*Ryc. 14.* Kaliber ponad 500 mik. „Wrzód miażdżycowy”, przebudowa całej ściany naczynia. Hematoksylina — eozyna. Pow. 15 × 20.

*Fig. 14.* Caliber over 500 micr. „Atherosclerotic ulcer”. Reconstruction of the vascular wall. H. E. Magn. 15 × 20.

*Ryc. 15.* Kaliber ponad 500 mik. Wielokrotne rozwarstwienie i fragmentacja błony sprężystej wewnętrznej. Van Gieson-orceina. Pow. 15 × 40.

*Fig. 15.* Caliber over 500 micr. Multiple destratification and fragmentation of the internal elastic membrane. Van Gieson — orcein. Magn. 15 × 40.



w barwieniu metodą Griedley'a i Foota, natomiast w gałce bladej jeżeli występował rozplem włókien srebrochłonnych, to nie dotyczył on tak dużej liczby kapilarów w obrębie badanego przypadku. Prawdopodobnie wyjaśnienia tego zjawiska należy szukać w odrębnościach angioarchitektonicznych tych układów. Prądkowie i wzgórze wykazują pod tym względem najbardziej zbliżony obraz, natomiast gałkę bladą charakteryzuje specyfika dotycząca zarówno budowy kapilarów, jak ich gęstości i przebiegu (patrz wyżej). Pozostaje to w związku z budową anatomiczną jąder, której wpływ na kształtowanie się sieci naczyniowej podnosi van den Bergh (1961). Nigdy jednak w tej grupie naczyń w przeciwieństwie do obserwacji Mandybura (Dąbska i wsp. 1963) nie stwierdzono szkliwienia.

Gałkę bladą wyodrębnia z całego układu jąder podstawy również swoista morfologia zmian stwardnieniowych pozostałych kalibrów naczyń. Tylko na jej terenie obserwowano obecność złogów pseudowapnia w ścianie tętnic. Występowały one niezależnie od włóknienia, szkliwienia czy zmian mieszanych charakterystycznych przede wszystkim dla pozostałych jąder podstawy. Jednakże na terenie gałki bladej częściej obserwowano szkliwienie niż zmiany włókniste, a ściany naczyń nie wykazywały tak wybitnej skłonności do przerostu i pogrubienia jak w obrębie prądkowia i pod tym względem były raczej podobne do spostrzeganych obrazów we wzgórzu.

Rozległe uszkodzenie naczyniopochodne tkanki nerwowej dotyczyło przede wszystkim skorupy i jądra ogoniastego, następnie wzgórza, na ostatnim miejscu należy postawić gałkę bladą. Wprawdzie obrzęk tkanki występował we wszystkich przebadanych przypadkach jąder podstawy, ale typowy stan zatokowaty szczególnie często obserwowano na terenie skorupy, a następnie głowy jądra ogoniastego. Natomiast we wzgórzu, ze względu na obecność mniejszych kalibrów naczyń, można było raczej mówić o stanie gąbczastym lub sitowatym. Dla tych struktur anatomicznych podobnie charakterystyczna była obecność martwic okołonaczyniowych z typową rozbiórką makrofagową. Wprawdzie i na terenie gałki bladej występowała niekiedy martwica okołonaczyniowa, ale różniła się od tego rodzaju zmian w prądkowiu skąpszym odczynem mezodermalnym. Klasyczne zatoki okołonaczyniowe w gałce bladej nie były obserwowane. Tak więc, mimo największego nasilenia zmian naczyniowych w gałce bladej naczyniopochodne uszkodzenie tkanki nerwowej w tym jądrze było najmniejsze. Obrzęk tkanki nerwowej obserwowano we wszystkich przebadanych przypadkach jąder podstawy i dotyczył on w równej mierze pod względem częstości występowania gałki bladej co i pozostałych jąder podstawy. Stan jamisty i martwice wykazywały wyraźny związek ze stopniem



zwłóknienia ściany naczyniowej, a właśnie tego typu zmiany dominowały w naczyniach skorupy, jądra ogoniastego i wzgórza.

Krwinkotoki obserwowano we wzgórzu częściej niż w prążkowie i niekiedy były masywniejsze. Wydaje się, że pozostawały w wyraźnym związku z nasileniem obrzęku. Zarówno w prążkowie, jak i wzgórzu charakteryzowała je dość stała lokalizacja na granicy terytoriów unaczynienia, tj. w prążkowie w miejscu połączenia głowy jądra ogoniastego ze skorupą, a we wzgórzu w górno-przyśrodkowej części lub na granicy z podwzgórzem. Wydaje się, że nietrudno byłoby tego typu zmiany odnieść do zaburzeń krążenia w obszarze łączki końcowej (Lazorthes i wsp. 1958, Zülch 1960). Na terenie gałki bladej krwinkotoki nie występowały w przebadanym materiale.

W drugiej części materiału stwierdzono większe zaawansowanie procesu stwardnieniowego w tętnicach śródmiąższowych zwojów podstawy w porównaniu z nasileniem miażdżycy w odcinkach odpowiednich tętnic na podstawie mózgu. Obserwacje te są zgodne ze spostrzeżeniami Dąbskiej (1963), Dąbskiej i wsp. (1964). W tej części materiału, podobnie jak w pierwszej, dominowały zmiany w naczyniach o średnicy 25—150 mik., 150—500 mik., z tym tylko, że było tu jeszcze więcej naczyń ze średnim i ciężkim stopniem uszkodzenia. Wiąże się to niewątpliwie z wyborem przypadków z ciężko zaawansowaną miażdżycą na podstawie mózgu.

#### WNIOSKI KOŃCOWE

1. Zaawansowanie zmian arteriosklerotycznych w naczyniach poszczególnych jąder podstawy w uszeregowaniu od najcięższych do najlżejszych przedstawia się następująco: gałka bladeja, skorupa, jądro ogoniaste i wzgórze.

2. W naczyniach wszystkich jąder podstawy obserwowano włóknienie, mieszane zmiany włóknisto-szkliste; tylko w naczyniach gałki bladej stwierdzono obecność złogów wapnia i pseudowapnia.

3. Największe nasilenie procesu arteriosklerotycznego we wszystkich przebadanych jądrach podstawy występowało w naczyniach o średnicy 25—150 mik., a w następnej kolejności w naczyniach o średnicy 150—500 mik.

4. Stwardnienie włókniczek na terenie prążkowie i wzgórza miało charakter rozlany, natomiast w gałce bladej dotyczyło mniejszej liczby kapilarów.

5. Morfologiczny obraz naczyniopochodnego uszkodzenia tkanki nerwowej na terenie zwojów podstawy charakteryzuje się następującymi



zespołami, uszeregowanymi wg częstości występowania: obrzęk tkanki nerwowej, martwica, zatoki okołonaczyniowe, krwinkotoki.

Obrzęk tkanki nerwowej obserwowano we wszystkich jądrach podstawy, a poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych towarzyszyło wszystkim kalibrom naczyń.

Martwica okołonaczyniowa występowała przede wszystkim na terenie skorupy, następnie jądra ogoniastego i wzgórze i towarzyszyła głównie naczyniom o średnicy powyżej 150 mik.

Miejszem predylekcyjnym dla zmian zatokowatych była skorupa, a w następnej kolejności jądra ogoniastego. Typowe zatoki występowały wokół większych kalibrów naczyń (o średnicy powyżej 150 mik.).

6. Nie obserwowano wyraźnego związku pomiędzy nasileniem zmian miażdżycowych w ścianach naczyń a wytwarzaniem się stanu zatokowatego. Wobec tego, że predylekcyjnym miejscem dla tego obrazu morfologicznego jest *corpus striatum (nucleus caudatus i putamen)*, należałoby przypuszczać, że wytwarzanie się zatok jest związane ze specyfiką metaboliczną tego jądra i jego odrębną cytoarchitektoniką.

7. Stwierdzono większe zaawansowanie procesu naczyniowego w tętnicach śródmiąższowych zwojów podstawy wszystkich trzech rejonów unaczynienia niż w odcinkach podstawnych odpowiednich tętnic.

8. W porównaniu z naczyniami podstawy największe zmiany arteriosklerotyczne zaobserwowano w grupie naczyń o średnicy 25—150 mik., a w następnej kolejności w naczyniach o średnicy 150—500 mik.

9. Włośniczki natomiast wykazywały mniejszy stopień stwardnienia we wszystkich przebadanych terytoriach unaczynienia niż naczynia podstawy.

Д. Маркевич

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТЕПЕНИ АТЕРОМАТОЗНЫХ И СКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ ГАНГЛИЕВ ОСНОВАНИЯ МОЗГА С ОСОБЫМ УЧЕТОМ БЛЕДНОГО ШАРА

Содержание

Проведенные исследования состоят из двух частей: В первой части проводилась тщательная оценка степени атероматозных и склеротических изменений в отдельных калибрах артерий и вазогенного повреждения нервной ткани в хвостатом ядре, шелухе, бледном шаре и таламусе.

Во второй части старались определить связь между степенью атероматозных изменений в сосудах артериального кольца Виллиса и степенью повреждения их мелких ответвлений в отдельных ганглиях основания.



По техническим причинам для обеих частей работы использовали различный мозговой материал. Результаты каждой части работы однако определялись на одинаковом количестве исследованных случаев — по 50 мозгов для каждой части.

Было установлено:

1. Максимальное повреждение артериальных сосудов относилось к бледному шару, в меньшей степени к шелухе и хвостатому ядру. Сосуды таламуса отличались самыми незначительными изменениями.

2. Во всех исследованных структурах ганглиев основания доминировали смешанные фиброзно-гиалиновые изменения. Реже наблюдались однородные формы фиброза либо гиалинизации. В исследованном материале отложение слоев псевдокальция наблюдалось исключительно в сосудах бледного шара.

3. Максимально выраженный артериосклероз наблюдался в сосудах диаметром 25—150 микронов, а затем в сосудах диаметром 150—500 микронов. Склероз капилляров в полосатости и в таламусе носил диффузный характер, а бледном шаре он охватывал меньшее количество капилляров.

4. Вазогенное повреждение нервной ткани наблюдалось в форме отека, некроза, околосоудистых синусов и диапедеза. Местом сопутствующим для локализации синусных и некротических изменений являлась полосатость.

5. Повреждение интрапаренхиматозных сосудов в ганглиях основания по интенсивности превышало склеротические изменения в соответствующих им сосудах кольца Виллиса.

D. Markiewicz

COMPARATIVE STUDIES ON THE ADVANCEMENT OF ATHEROMATOUS  
AND SCLEROTIC LESIONS IN THE BLOOD VESSELS  
OF THE CEREBRAL BASAL GANGLIA WITH SPECIAl REFERENCE  
TO THE GLOBUS PALLIDUS

Summary

The study consists of two parts. In the first part, a detailed analysis was made of the advancement of sclerotic and atheromatous lesions in arteries of various caliber and vasculogenic damage of the nervous tissue in the caudate nucleus, putamen, globus pallidus and thalamus. In the second part, an attempt was made to correlate the advancement of atherosclerosis in the arterial circle of Willis and in its small branches to the basal ganglia.

For technical reasons, each part of the study was carried out with different brain material, but the numbers of cases examined in each part are the same — 50 brains.

The following observations were made:

1. The most advanced arterial damage was found in the globus pallidus, less advanced in the putamen and caudate nucleus, and least in the blood vessels of the thalamus.

2. In all the studied structures of the basal ganglia mixed fibrohyaline changes predominated; pure forms of fibrosis or hyalinization were rare. Pseudocalcium deposits were observed only in the blood vessels of the globus pallidus.



3. The greatest intensity of atherosclerosis was observed in blood vessels of diameters from 25—150 microns, followed by vessels with diameters 150—500 microns. Capillary sclerosis in the corpus striatum and thalamus had a diffuse character, and in the globus pallidus a smaller number of vessels were affected.

4. Vasculogenic damage of nervous tissue took the form of edema, necrosis and perivascular lacunae and erythrocytic extravasation. The corpus striatum was the site of predilection for lacunae formation and perivascular necrosis.

5. The intensity of atherosclerotic lesions in the intraparenchymatous arteries of the basal ganglia was greater than in the corresponding arteries of the arterial circle of Willis.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Aleksander R., Putnam T. J.: Pathological Alternations of cerebral vascular patterns. Res. Pub. Ass. ner. meat. Dis. 1938, 18, 47—541.
2. Baker A. B., Iannone A.: Cerebro-vascular disease. VII. A study of etiologic mechanisms. Neurology, 1961, 11, 423—31.
3. Bergh van den R.: La vascularisation arterielle intracerebrale. Acta Neurol. Belgica, 1961, 11, 1013—1023.
4. Brzezicki E.: Vazo- i kapilaroarchitektonika striopallidum i jej znaczenie dla patogenezy udaru mózgowego. Neurologia Polska, 1933/34, XVII—XVIII, 89—101.
5. Collaborative study of epidemiological factors in cerebrovascular disease. Coding guide. Antwerp. Belgium, 1959.
6. Dąbska M.: Altérations artériosclerotiques des vaisseaux cérébraux en rapport avec la topographie du système vasculaire du cerveau et l'arteriosclérose des vaisseaux de la base du cerveau. Acta Neuropath., 1963, 2, 407—410.
7. Dąbska M., Iwanowski L., Kraśnicka Z., Majdecki T., Mandybur T., Mossakowski M., Wiśniewski H.: Badania nad miażdżycą naczyń mózgowych. Neuropatologia Polska, 1963, 2, 49—97.
8. Goetzen B.: Unaczynienie tętnicze torebki wewnętrznej i jąder kresomózgowia. Folia Morphologica, 1959, X, 411—424.
9. Lazorthes G., Paulhes J., Bastide G., Roulleau J., Amaral-Gomes F.: Les grands courants artériels du cerveau. La Presse Medical, 1958, 68, 137—140.
10. Lindenberg R.: Störungen des Blutkreislaufes und ihres Folgen für das Zentralnervensystem. Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie. Springer Berlin, 1955, 13/b, 1071—1161.
11. Mossakowski M., Kraśnicka Z., Iwanowski I.: Atheroma of the larger arteries of the brain in a Polish Population. J. Neurol. Sci., 1964, 1, 13—23.
12. Opalski A.: Histopatologia układu nerwowego. PZWL, Warszawa, 1949.
13. Opalski A.: Choroby ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego i choroby starcze. PZWL, Warszawa, 1951.
14. Zülch K. J.: Gedanken zur Entstehung und Behandlung der Schlaganfälle. Deut. Med. Wschr., 1960, 85, 1524—15—31; 1558—1591.

Nadesłano: 17.5.1965.

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



ZBIGNIEW M. RAP

## ZMIANY MORFOLOGICZNE W PODWZGÓRZU, LEJKU I PRZYSADCE MÓZGOWEJ W KRWOTOKACH PODPAJĘCZYNÓW- KOWYCH I DOKOMOROWYCH U KRÓLIKÓW

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

W przebiegu zmian naczyniowych w mózgu stosunkowo rzadko zwraca się uwagę na towarzyszące zmiany w przysadce mózgowej i lejku. Wynika to z faktu, że przy konwencjonalnym pobieraniu materiału sekcyjnego, ze względu na trudności techniczne, pomija się przeważnie ocenę tych okolic. Tymczasem uszkodzenia zarówno przysadki i lejka, jak i podwzgórza nie są z pewnością bez wpływu na kształtowanie się obrazu klinicznego w rozmaitego typu wylewach domózgowych (Gerstenbrand, Weingarten. 1963). Zmiany w podwzgórzu w przebiegu krwotoków z naczyń koła tętniczego Willisa opracował Crompton (1963), podnosząc ich doniosłość kliniczną. Wylewy do przysadki oceniał Wiśniewski (1965). Dysponował on bardzo dużym materiałem sekcyjnym, w którym jednak przeważnie okolica lejka nie została zachowana. Zauważył jednak w tych przypadkach, w których materiał względnie ocalał, krwotoki w wewnątrzprzysadkowej części lejka w wylewach podpajęczynówkowych. Sugestie wynikające z pracy Wiśniewskiego spowodowały podjęcie niniejszej pracy. Ma ona na celu ustalenie w doświadczalnie wywołanych krwotokach podpajęczynówkowych i dokomorowych lokalizacji i charakteru zmian w podwzgórzu, przysadce i lejku przysadki.

### MATERIAŁ I METODA

Doświadczenie przeprowadzono na 30 królikach wagi 2,5—3,5 kg. Dwudziestu królikom wstrzyknięto ich własną heparynizowaną krew do przestrzeni podpajęczynówkowej. Krew pobierano z żyły usznej w ilości 3—4 ml i wprowadzano przez otwór trepanacyjny na sklepieniu czaszki (3 mm do boku od szwu strzałkowego i 2 mm do tyłu od szwu wieńcowego) do przestrzeni podpajęczynówkowej na podstawę mózgu. Kanał wkłucia przebiegał przez płat skroniowy i dochodził



do przestrzeni podpajęczynówkowej na wysokości bieguna płata skroniowego bocznie od naczyń koła tętniczego Willisa. Przestrzeń podpajęczynówkową starano się osiągnąć przez wycofanie igły o 1—2 mm po uprzednim oparciu jej o kość podstawy czaszki. Dziesięciu królikom przez dwa otwory trepanacyjne wstrzyknięto do każdej z komór bocznych po 2 ml krwi. Wszystkie wstrzyknięcia wykonywano posługując się aparatem stereotaktycznym. Czas obserwacji zależał od stanu klinicznego zwierząt i wahał się w granicach od 1 godz. do 10 dni. Po zakończeniu doświadczeń króliki usypiano nembutalem i wykonywano perfuzję 10% roztworem formaliny w soli fizjologicznej wg techniki Cammermeyera (1951). Królikom, które padły w nocy wyjmowano mózg i utrwalano w 10% izotonicznej formalinie.

Do badania histopatologicznego pobierano międzymózgowie od skrzyżowania nerwów wzrokowych do ciałek suteczkowatych wraz z lejkiem i przysadką mózgową, umieszczoną w bloku kostnym. U większości królików (20) przysadkę wy-preparowywano z siodełka tureckiego, pozostałe (10) w bloku kostnym, odwapniano w kwasie azotowym. Materiał zatapiano w parafinie, a następnie krajano pod kontrolą mikroskopu. W wypadku stwierdzenia zmian krajano serię ciągłą, a w wypadku niestwierdzenia ich pobierano skrawki co 200—250  $\mu$ . Skrawki barwiono hematoksyliną-eozyną.

#### WYNIKI

**O b s e r w a c j e k l i n i c z n e.** Po zabiegu część królików po przejściowym okresie zaburzeń oddechowych powracała do normy, część zaś padała lub była usypiana w ciągu 48 godzin z powodu ciężkiego stanu klinicznego (okresowe stany bezdechu, brak reakcji na bodźce zewnętrzne). Najcięższe stany kliniczne obserwowano w II serii doświadczeń (krwotoki dokomorowe), gdzie większość królików padała już w pierwszych godzinach po zabiegu. Zwierzęta w dobrym stanie klinicznym zabijano między 5 a 10 dniem po zabiegu. W ten sposób w zależności od czasu przeżycia zwierząt wyodrębniono w obu seriach doświadczalnych grupę „ostrą” z okresem przeżycia od 1 godz. do 48 godz. i grupę „przewlekłą” z przeżyciem powyżej 48 godz. (5—10 dni). W pierwszej serii, w której wstrzykiwano królikom krew do przestrzeni podpajęczynówkowej, na 20 królików 11 zaliczono do grupy „ostrej”, a 9 do grupy „przewlekłej”. W drugiej serii (wstrzyknięcia dokomorowe) na 10 zwierząt 7 zaszeregowano do grupy „ostrej”, a 3 do grupy „przewlekłej”.

**B a d a n i e m o r f o l o g i c z n e.** Makroskopowo w pierwszej serii doświadczeń zarówno w grupie „ostrej”, jak i „przewlekłej”, poza kanałem wkłucia było większe lub mniejsze ognisko krwotoczne o średnicy 4—8 mm zlokalizowane w obrębie kory płata skroniowego. Ognisko to łączyło się z przestrzenią podpajęczynówkową na podstawie mózgu, gdzie krew była widoczna w odcinku od skrzyżowania nerwów wzrokowych do opuszki oraz na podstawie płata skroniowego po stro-



nie wkłucia. Niewielkie ilości krwi znajdowano również w przestrzeni podpajęczynówkowej na sklepiściach półkul. Różnica w obrazie makroskopowym między grupą „ostrą” a „przewlekłą” polega na tym, że w grupie przewlekłej w przestrzeni podpajęczynówkowej i w ognisku krwotocznym znajdowano znikomą ilość krwi, a opona pajęczka była podbarwiona brązowo. W układzie komorowym grupy „ostrej” widywano niewielkie ilości krwi, natomiast w grupie „przewlekłej” jej nie znajdowano.

Mikroskopowo w grupie „ostrej” w 8 na 11 przypadków stwierdzono uszkodzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego i to w kilku okolicach jednocześnie. W podwzgórzcu znaleziono w 5 przypadkach okrągłe i szczelinowate krwotoki i krwinkotoki zlokalizowane przede wszystkim w miejscu połączenia jądra lejkowatego z lejkiem. Kierunek szczelinowatych krwotoków przebiegał od przestrzeni podpajęczynówkowej do światła zachyłka lejowego komory trzeciej. Brzegi ognisk krwotocznych były nierówne, zatokowate, wypełnione licznymi krwinkami czerwonymi (ryc. 1). W zachyłku lejkowym jak i komorze trzeciej obserwowano często odwarstwienia wyściółki. U wszystkich 8 królików stwierdzono uszkodzenie struktury lejka przez ogniska krwotoczne i zlewające się krwinkotoki zlokalizowane zarówno w miejscu połączenia lejka z podwzgórzem, jak i w jego dnie (ryc. 2). U wszystkich 8 królików znajdowano również ogniska krwotoczne w tylnym płacie przysadki (ryc. 3). Poza tym, w niektórych skrawkach widać było skrzepy krwi w zachyłku lejkowym. W 3 przypadkach tej grupy zmian w układzie podwzgórzowo-przysadkowym nie obserwowano. Nie stwierdzono, aby kanał wkłucia lub rozmiary ognisk krwotocznych w płatach skroniowych w tych przypadkach odbiegały od takich samych obrazów spotykanych u królików, u których układ podwzgórzowo-przysadkowy był uszkodzony.

Mikroskopowo w grupie „przewlekłej” na 9 przebadanych królików zmiany w układzie podwzgórzowo-przysadkowym obserwowano w 6 przypadkach. Podobnie jak w grupie „ostrej”, zmiany morfologiczne spotykano jednocześnie w kilku okolicach układu przysadkowo-podwzgórzowego. Zmiany dotyczyły najczęściej lejka przysadki (wszystkie przypadki), w następnej kolejności uszkodzone było podwzgórze i tylny płat przysadki (3 przypadki). Przedni płat przysadki był uszkodzony tylko w jednym przypadku. Zmiany morfologiczne polegały na rozrzedzeniu struktur tkankowych z drobnymi szczelinami i bardzo niewielkim odczynem reparacyjnym (ryc. 4). W przednim i tylnym płacie przysadki można było zauważyć nieliczne wylugowane i niezresorbowane krwinki czerwone. U wszystkich zwierząt tej grupy, włącznie z trzema przypadkami, gdzie nie było zmian w układzie podwzgórzowo-przysad-



Tabela 1. Krwotoki  
Table 1. Subarachnoid

Ilość ogólna  Total number	Ostre Acute			
	ze zmianami  with lesions	bez zmian  without lesions	lokalizacja zmian morfologicznych localization of the morphologic changes	
			podwzgórze, lejek tylny płat przysadki  hypothalamus, infundibulum, posterior pituitary lobe	lejek tylny płat przysadki  infundibulum, posterior pituitary lobe
20	8	3	5	3

kowym, w kanale wklucia i w ognisku krwotocznym w obrębie bieguna płata skroniowego widoczne były natomiast krwinki czerwone w różnym stadium rozpadu i złoży hemosyderyny.

Wyniki tej serii doświadczeń zestawiono w tabeli I.

Makroskopowo w drugiej serii doświadczeń, gdzie wstrzykiwano krew do komór bocznych, w grupie „ostrej” układ komorowy był wypełniony krwią, którą znajdowano również w przestrzeni podpajęczynówkowej na podstawie mózgu. W ścianach komór bocznych w miejscu wklucia się igły obserwowano niewielkie ogniska krwotoczne o wymiarach 3—5 mm. W grupie „przewlekłej” uległ nieznacznemu poszerzeniu układ komorowy. Wymiary ognisk krwotocznych w górnej ścianie komór bocznych były nieco mniejsze niż w grupie „ostrej”. Wyściółka poszerzonego układu komorowego miała rdzawo-brunatne zabarwienie, podobnie wyglądały opony miękkie na podstawie mózgu.

Mikroskopowo w grupie „ostrej” podwzgórze, lejek i tylny płat przysadki były uszkodzone u każdego z badanych królików. W przednim płacie przysadki znajdowano w 2 przypadkach ogniska krwotoczne. Zwykle był wypełniony zachyłek lejkowy skrzepami krwi. Ściany lejka uszkadzały szczelinowate krwotoki, które zlewając się niszczyły lejek, łącząc się z przestrzenią podpajęczynówkową. Czasami dochodziło do amputacji dna lejka (ryc. 5). W okolicach jąder lejkowatych widywano krwinkotoki i drobne szczeliny wypełnione krwinkami czerwonymi, w tylnym płacie przysadki natomiast były krwinkotoki oraz ogniska krwotoczne. W grupie „przewlekłej” zmiany patologiczne wyrażały się



podpajęczynówkowe  
hemorrhages

Przewlekłe Chronic					
ze zmianami with lesions	bez zmian without lesions	lokalizacja zmian morfologicznych localization of the morphologic changes			
		podwzgórze lejek, przedni płat przysadki hypothalamus, infundibulum, anterior pitui- tary lobe	podwzgórze lejek, tylny płat przysadki hypothalamus, infundibulum, posterior pituitary lobe	podwzgórze lejek hypothala- mus, infun- dibulum	lejek, tylny płat przysadki infundibulum, posterior pituitary lobe
6	3	1	1	2	2

rozrzedzeniem struktury lejka i tylnego płata przysadki. W pustych przestrzeniach rozrzedzonej tkanki leżały wylugowane krwinki czerwone. W 3 przypadkach tej grupy powyższe zmiany znajdowano u 2 królików, u jednego nie było uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego.

Wyniki tej serii doświadczeń zestawiono w tabeli II.

Tabela 2. Krwotoki dokomorowe  
Tabela 2. Ventricular hemorrhages

Ilość ogólna Total number	Ostre Acute				Przewlekłe Chronic		
	ze zmianami with lesions	bez zmian without lesions	lokalizacja zmian morfologicznych localization of the morphologic changes		ze zmianami with changes	bez zmian without changes	lokalizacja zmian morfologicznych localization of the morphologic changes
			podwzgórze, lejek, przedni i t. płat przysadki hypothalamus, infundibulum, anterior and posterior pituitary lobe	podwzgórze, lejek, tylny płat przysadki hypothalamus, infundibulum, posterior pituitary lobe			lejek, tylny płat przysadki infundibulum, posterior pituitary lobe
10	7	—	2	5	2	1	2



## OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Wyodrębnienie grup „ostrej” i „przewlekłej” w obu seriach doświadczenia nie było zamierzone, wynikło ono samoistnie, jako następstwo stanu klinicznego zwierząt. W doświadczeniu przeważały króliki z krótkim okresem przeżycia. Przy badaniu morfologicznym zauważono, że istnieje korelacja między okresem przeżycia a ciężkością uszkodzenia okolicy podwzgórzowo-lejkowo-przysadkowej. Tam, gdzie zmiany te były duże, zwierzęta ze względu na ciężki stan kliniczny albo ginęły, albo były usypiane w ciągu 48 godz. od chwili zabiegu. Z układu podwzgórzowo-przysadkowego najczęściej ulegał uszkodzeniu lejek przysadki w miejscu jego połączenia z podwzgórzem. W następnej kolejności zmiany obserwowano w tylnym płacie przysadki, w jądrach lejkowatych i przednim płacie przysadki. Z reguły zmiany patologiczne pod postacią krwotoków, krwinkotoków i rozrzedzeń tkanki występowały w dwu, trzech, a nawet czterech okolicach układu podwzgórzowo-przysadkowego. Na 30 operowanych zwierząt w siedmiu przypadkach zmian morfologicznych w układzie podwzgórzowo-przysadkowym nie stwierdzono, pomimo jednakowych warunków doświadczenia.

Nasz model krwotoku podpajęczynówkowego starał się odtworzyć warunki, jakie mają miejsce u ludzi w przypadkach pęknięcia tętniaka z którejś z tętnic koła tętniczego Willisa (Crompton 1963, Wilson i wsp. 1954). Na 106 zebranych przez Cromptona (1963) przypadków w 61% znajdował on zmiany w podwzgórzach o typie ognisk krwotocznych i martwic ischemicznych. Również Wiśniewski (1965), opisując zmiany w przysadce mózgowej w krwotokach podpajęczynówkowych, znajdował w 39 przypadkach na 126 przebadanych ogniska krwotoczne w przysadce mózgowej i wewnątrzprzysadkowej części lejka.

Zastanawiając się nad mechanizmem zmian w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej wydaje się, że najistotniejszym czynnikiem jest tutaj uraz mechaniczny (Wiśniewski 1965). Gwałtowne wylanie się dużej ilości krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej wokół lejka powoduje uniesienie mózgu z podstawy czaszki i naciągnięcie lejka i jego naczyń. W związku z przemieszczeniem mózgu do góry i do strony przeciwnej od źródła krwawienia, dochodzi do uszkodzenia lejka i jego naczyń. Unaczynienie lejka i przysadki mózgowej u ludzi i zwierząt jest bardzo podobne (Pfeifer 1951, Jasiński 1963). Najprawdopodobniej do mechanicznego uszkodzenia lejka dochodzi również w krwotokach dokomorowych. Wzrost ciśnienia w zachyłku lejkowym doprowadza do jego rozdęcia i uszkodzenia jego ścian. Zmiany w lejku i tylnym płacie przysadki mózgowej zależą w tym wypadku (krwotoki dokomorowe) od głębokości zachyłka lejkowego, który u zwierząt jest bardzo głęboki



(Boyd 1960), w przeciwieństwie do ludzi, u których zachyłek lejkowy jest płytki (Bochenek i Reicher 1963, Glees 1957; ryc. 6, 7). W obu seriach doświadczenia zwraca uwagę niewielka ilość przypadków z uszkodzeniem przedniego płata przysadki (3 przypadki na 30 królików). Wyniki doświadczenia potwierdzają przypuszczenia, że w przypadkach wylewów podpajęczynówkowych i dokomorowych dochodzi najczęściej do zmian w lejku, a w następnej kolejności w przysadce mózgowej i podwzgórzu. Nie obserwowano natomiast zmian opisanych przez Adamsa i wsp. (1964) — ognisk martwicy w przednim płacie przysadki po całkowitym przecięciu lejka. Brak tych zmian tłumaczy fakt, że w obu seriach nie znajdowano nigdy całkowitego przerwania lejka. W aktualnie zebranych materiałach ludzkich z krwotokami podpajęczynówkowymi znajdowano również bardzo często krwotoki i krwinkotoki w lejku przysadki.

#### WNIOSKI KOŃCOWE

1. Uzyskane wyniki doświadczeń wykazały, że u królików w przebiegu krwotoków podpajęczynówkowych i dokomorowych występuje często uszkodzenie podwzgórza, lejka i przysadki mózgowej (na 30 przypadków w 23 znajdowano zmiany morfologiczne).

2. Ciężki stan kliniczny zwierząt po zabiegu odpowiada rozległości uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego.

3. Najczęściej spostrzegano następującą lokalizację zmian wg częstości uszkodzeń: lejek przysadki (23 na 30 przypadków), tylny płat przysadki (20 na 30 przypadków), podwzgórze (16 na 30 przypadków), przedni płat przysadki (3 na 30 przypadków).

4. Morfologiczne zmiany w układzie podwzgórzowo-przysadkowym polegały na powstawaniu krwotoków, krwinkotoków i rozrzedzeń tkankowych.

З. М. Рап

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИПОТАЛАМУСЕ, ВОРОНКЕ И ГИПОФИЗЕ В СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ И ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ ГЕМОМРАГИЯХ У КРОЛИКОВ

#### Содержание

Описание Кромптоном (1963) морфологических изменений в гипоталамусе и Висневским (1965) в гипофизе при субарахноидальных геморрагиях у людей склонило автора к проведению настоящих исследований. Автор обращает вни-



мание на частые повреждения воронки гипофиза в случаях субарахноидальных и внутрижелудочковых кровоизлияний. Опыты проводились на 30 кроликах, которым в 20 случаях в субарахноидальное пространство на основании мозга вводили 3—4 мл гепаринизированной крови, а в 10 случаях вводили по 2 мл крови в каждый латеральный желудочек.

Клиническое состояние животных после операции было тяжелое, большинство их погибло в первые 48 часов, а проживающие животные умерщвлялись между 5—10 днем после эксперимента. Для гистопатологических исследований брался промежуточный мозг от перекреста зрительных нервов по сосцевидные роднички вместе с воронкой и гипофизом.

Срезы изготовлялись постоянной серией каждые 50 микронов. Окрашивали гематоксилином и эозином. Результаты исследований показали, что клиническое состояние животных зависело от степени повреждения гипоталамо-гипофизной системы, в которой в большинстве случаев обнаруживались многоочаговые изменения. Они носили характер мелких геморрагических и диапедезных очагов у животных с коротким сроком выживания (48 часов) и разрежений тканевых структур у животных с более продолжительным сроком выживания (5—10 дней).

Морфологические изменения в гипоталамо-гипофизарной системе были обнаруживаемы в следующем порядке: в воронке гипофиза, (23 на 30 случаев), в задней доли гипофиза (20 на 30 случаев), в гипоталамусе (16 на 30 случаев) и в передней доли гипофиза (3 на 30 случаев).

Автор отмечает также, что предварительные гистопатологические исследования гипоталамо-гипофизарной системы у людей в случаях субарахноидальных и смешанных субарахноидально-паренхиматозных кровоизменений указывают на весьма частые повреждения воронки гипофиза. Изменения в воронке по всей вероятности обусловлены механическим повреждением стенок воронки и ее сосудов вследствие внезапного излияния довольно большого количества крови в области гипоталамуса (аневризма артериального кольца Виллиса).

Z. M. Rap

#### MORPHOLOGIC LESIONS IN THE HYPOTHALAMUS, INFUNDIBULUM AND HYPHYPHYSIS IN SUBARACHNOIDAL AND INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN THE RABBIT

##### Summary

The morphologic lesions described in the hypothalamus by Crompton (1963) and in the hypophysis by Wisniewski (1965) in subarachnoid hemorrhage in humans prompted this study, the purpose of which was to call attention to the frequent damage of the infundibulum of the hypophysis in subarachnoid and intraventricular hemorrhage. Experiments were carried out with 30 rabbits. In 20 rabbits 3—4 ml of heparinized blood was injected into the subarachnoid space at the base of the brain, and in 10 rabbits 2 ml of blood was injected into each of the lateral ventricles.

The clinical condition of the rabbits after the injections was grave. Most of the animals died within 48 hours; those that survived were anesthetized 5—10 days



after the injection. For histopathological examination, the diencephalon from the optic decussation to the mamillary bodies together with the infundibulum and hypophysis were taken. Continuous series at intervals of 50 microns were cut and stained with hematoxylin-eosin.

The results indicated that the severe clinical condition of the animals was related to the degree of damage of the hypothalamo-hypophyseal system, in which lesions were usually multiple. The lesions took the form of small hemorrhagic foci and erythrocytic extravasation per diapedesim in the animals with short survival times (48 hours and rarefaction of tissue structures in those which survived longer (5—10 days).

The following types of morphologic lesions were observed in the hypothalamo-hypophyseal system: in the infundibulum (in 23 out of 30 cases, in the posterior lobe of the hypophysis (in 20 out of 30 cases), in the hypothalamus (in 16 out of 30 cases), and in the anterior lobe of the hypophysis (in 3 out of 30 cases).

Preliminary histopathologic studies of the hypophyseal-hypothalamic system in humans in cases of subarachnoid and mixed subarachnoid-parenchymatous hemorrhage indicate frequent damage of the infundibulum of the hypophysis. The lesions of the infundibulum are probably a result of mechanical damage of its walls and blood vessels caused by the sudden extravasation of large amounts of blood in the hypothalamic region (aneurysms of the arterial circle of Willis).

#### PIŚMIENNICTWO

1. Adams J. H., Daniel P. M., Prichard M. M. L.: Some Effects of Transection of Pituitary Stalk. *Brit. Med. J.*, 1964, 5425, 1619—1625.
1. Bochenek A., Reicher M.: *Anatomia Człowieka. T. VI. Układ Nerw. Ośrod. PZWL. Warszawa, 1963, 258—291.*
2. Boyd W. H.: The Meningeal relations of hypophysis cerebri. *Anat. Rec.*, 1960, 137, 437—452.
3. Cammermeyer J.: The importance of avoiding dark neurones in experimental neuropathology. *Acta Neuropath.*, 1961, 1, 245—270.
4. Crompton M. R.: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysm. *Brain*, 1963, 86, 301—314.
5. Gerstenbrand F., Weingarten K.: Aneurysma und hypophysares Syndrom. *Wien. Zeitsch. Nervenheilk.*, 1963, XX, 4, 300—310.
6. Glees P.: *Morphologie und Physiologie des Nervensystems. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, 253—283.*
7. Jasiński A.: Krążenie wrotne w przysadce mózgowej. *Wszechświat*, 1963, 10, 231—234.
8. Pfeifer R. A.: *Neue Ergebnisse über die Angioarchitektur der Hypophyse. Akademische Verlagsgesellschaft Geest Potig K. — G. Leipzig, 1951.*
9. Wilson G., Riggs H. E., Rupp CH.: The patologic anatomy of ruptured cerebral aneurysm. *J. Neurosurg.*, 1954, 1, 128—134.
10. Wiśniewski H.: Haemorrhage and necrosis in the pituitary gland in cases with increased intracranial pressure, recent myocardial infarction and other pathological conditions. *Neuropatologia Polska*, 1965.

Nadesłano: 23.5.1965.

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



*Ryc. 1.* Przekrój czołowy przez przednią część podwzgórza i lejka u królika z wylewem podpajęczynówkowym (okres przeżycia 21 godz.). Na wysokości połączenia lejka z jądrem lejkowatym widoczna szczelina wypełniona masami krwi, biegnąca od przestrzeni podpajęczynówkowej do światła komory III. Krew w przestrzeni podpajęczynówkowej i komorze III. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 20 X.

*Fig. 1.* Frontal section through the anterior part of the hypothalamus and infundibulum in a rabbit with subarachnoid hemorrhage (survival 21 hrs). At the level of the junction of the infundibulum with the infundibular nucleus a fissure filled with blood running from the subarachnoid space to the lumen of the third ventricle may be seen. Blood in the subarachnoid space and third ventricle. Paraffin. Hematoxylin — eosin. Magn. X 20.

*Ryc. 2.* Drobne, kuliste krwotoczki w miejscu połączenia lejka z podwzgórzem. Królik z wylewem podpajęczynówkowym (6 godz. przeżycia). Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 20 X.

*Fig. 2.* Small spherical hemorrhages at the level of the junction of the infundibulum with the hypothalamus. Rabbit with subarachnoid hemorrhage (survival 6 hours). Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 20.

*Ryc. 3.* Ognisko krwotoczne w tylnym płacie przysadki u królika z krwotokiem podpajęczynówkowym (8 godz. przeżycia). Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 20 X.

*Fig. 3.* Hemorrhagic focus in the posterior pituitary lobe in a rabbit with subarachnoid hemorrhage (survival 8 hrs). Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 20.

*Ryc. 4.* Rozrzedzenie tkanki dna lejka. Królik z krwotokiem podpajęczynówkowym z 7-dniowym przeżyciem. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 20 X.

*Fig. 4.* Rarefaction of the tissue of the bottom of the infundibulum. Rabbit with subarachnoid hemorrhage (survival 7 days). Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 20.

*Ryc. 5.* Amputacja dna lejka u królika z krwotokiem dokomorowym. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 20 X.

*Fig. 5.* Amputation of the bottom of the infundibulum in a rabbit with intraventricular hemorrhage. Hematoxylin-eosin. Magn. X 20.

*Ryc. 6.* Przekrój czołowy przez podwzgórze, lejek i przysadkę mózgową ludzką; a — zachełek lejkowy. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 5 X.

*Fig. 6.* Frontal section through the hypothalamus, infundibulum and human pituitary gland; a — infundibular recess.

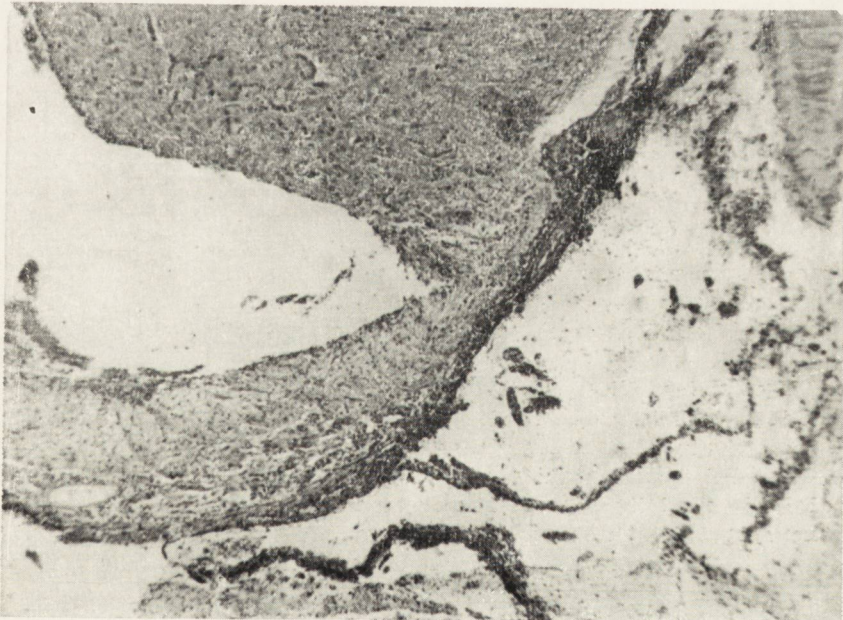
*Ryc. 7.* Układ podwzgórzowo-przysadkowy królika (przekrój czołowy); a — zachełek lejkowy. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 5 X.

*Fig. 7.* The hypothalamic-pituitary system in the rabbit (frontal section); a — infundibular recess. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 5.



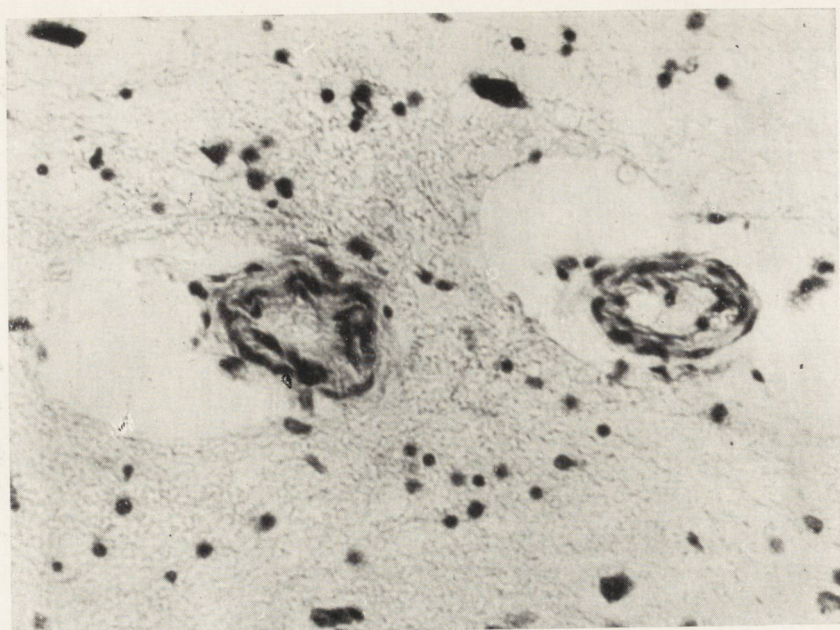


Ryc. 1

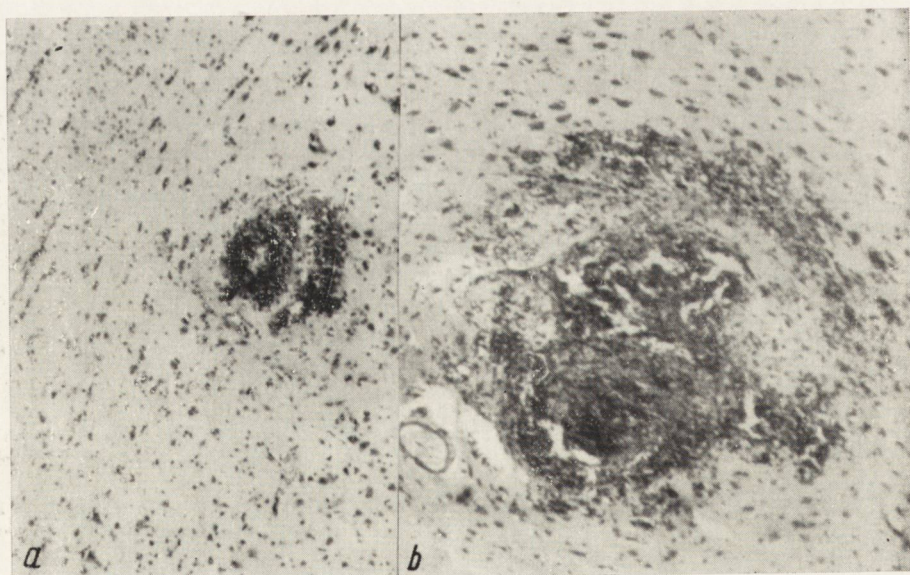


Ryc. 2



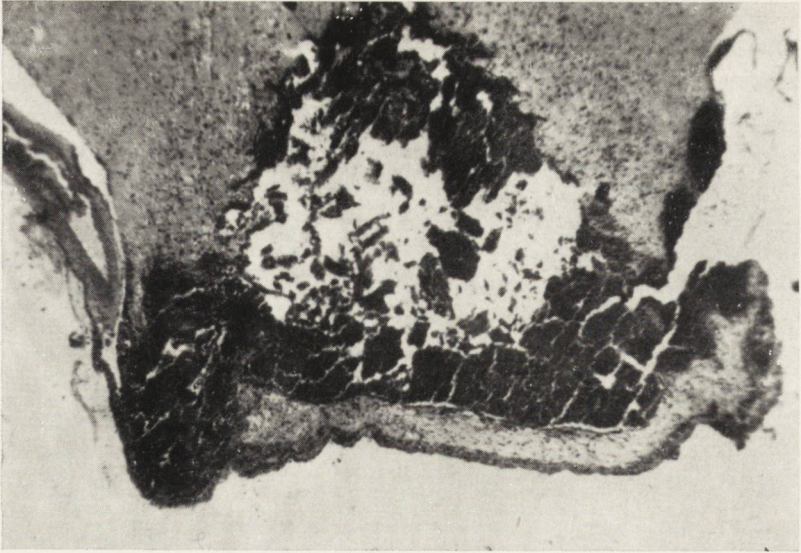


Ryc. 3

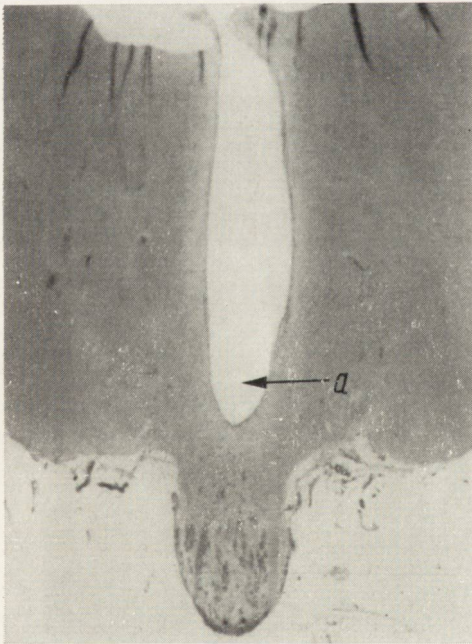


Ryc. 4

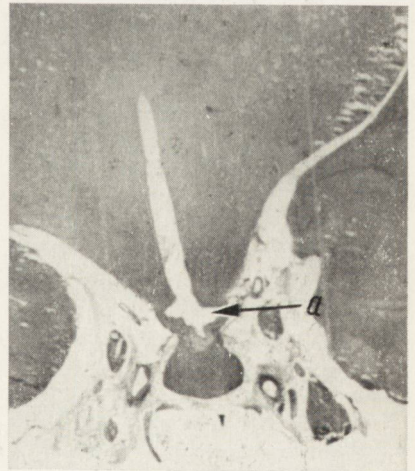




Ryc. 5



Ryc. 6



Ryc. 7







HENRYK WIŚNIEWSKI, MIECZYŚLAW ŚMIAŁEK, TERESA ZALEWSKA,  
HANNA SZYDŁOWSKA, ZBIGNIEW M. RAP

COPPER CONTENT IN BRAINS WITH BLOOD-BRAIN BARRIER  
DAMAGED BY FREEZING, HEMORRHAGE  
AND ENCEPHALOMALACIA (EXPERIMENTAL WORK) \*)

Neuropathological Department, Polish Academy Of Sciences, Warsaw  
Director: Prof. Dr. E. Osetowska  
Laboratory of Neurosurgical Pathology, Polish Academy of Sciences  
Director: Prof. Dr. A. Kunicki

Since copper is highly toxic with regard to many enzymatic systems (Rees 1961, Vogel and Kemper 1963, Porter 1964) and has highly necrotizing influence upon the nervous tissue (Vogel and Evans 1961, Wiśniewski et al. 1965), the authors decided to examine the copper content of the central nervous system in cats with damaged brain-blood barrier.

MATERIAL AND METHOD

The experiment was carried out with eighteen cats, male and female, weighing from 3 to 3.5 kg. The blood-brain barrier was damaged by:

1. Freezing the cortex by means of an applicator designed by Laskowski et al. (1960), using the method devised by Klatzo et al. (1958), in five cats.
2. Injecting, after skull trepanation, 2 ml of the animal's own heparinized blood into the white matter of the left frontal lobe in five cats.
3. Closing the right medial cerebral artery with two clamps, after skull trepanation, in eight cats.

Twenty four hours after the operation the cats were anesthetized with Nembutal: blood samples were then taken from the animal's heart, following which its chest was opened and the animal was killed by bleeding. After the animal's death, its brain was immediately removed and tissue was taken for examination from the following regions:

in group 1: the lesion together with edematous tissue (anterolateral gyrus) and the corresponding part of the other hemisphere;

\*) This work was supported under Grant PL 480, Agreement No. 227706, sponsored by The United States Public Health Service.



in group 2: (with hemorrhage) the hemorrhagic focus together with leptomeninx and accompanying tissue (cortex, white matter of the frontal and parietal lobes), and the corresponding part of the other hemisphere;

in group 3: the area of softening, the tissue surrounding the encephalomalacia (anterolateral gyrus, basal ganglia) and symmetrical parts of the other hemisphere. In three cases in this group the basal ganglia were not examined.

In all cases copper content was examined in 2 ml of blood and plasma.

The quantity of copper was determined by the method of A. Eden, H. H. Green (1940) with sodium diethyldithiocarbamate.

The tissue (1.5 to 10 g) was first dried and brought to constant weight at 60° C. It was then heated in a solution of 1 ml of concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> C.P., 3 ml of 60% HClO<sub>4</sub> C.P., and 3 ml of concentrated HNO<sub>3</sub> C. P. If the whole hemisphere was examined, the quantity of acids was doubled. The tissue was boiled until the solution was completely decolorized, and its quantity was reduced to about 1 ml. It was then placed in a cylinder, adding demineralized and distilled water up to 10 ml. Phosphorus, calcium and iron were blocked by adding 2 ml of 50% ammonium citrate C. P.: than 5 ml of concentrated ammonia C.P. and demineralized water were added to 25 ml. Using a burette, 2 ml of newly filtered 0.5% sodium diethyldithiocarbamate was added. The resulting colored copper complex was extracted with 5 ml n-pentanol (BDH Lab. Chem. Div. P. England) by 30 seconds shaking. A special pipette was than used to take 4 ml of liquid from the upper part of the solution. This was examined photometrically using "Uvifot" at 480 mμ.

In each case control tests were made within the range of 2—40 γ of copper using a solution of 0.3928 CuSO<sub>4</sub> · 5 H<sub>2</sub>O/1. H<sub>2</sub>O as standard. When copper concentration in the examined tissue excess 40, n-pentanol was added to the solution in 1:1 ratio.

## RESULTS

### 1. *The group of animals with brain-blood barrier damaged by freezing*

In each cases the edematous area revealed excess of water ranging from 2.3 to 4.2 per cent, averaging 3.02 per cent (Table 1).

Also, in each case excessive copper content was observed in the edematous area, both in wet (from 0.7 to 1 γ Cu/g) and dry weight (3.03—4.40 γ Cu/g) of the tissue.

A comparison was made between the average copper content in the hemisphere with lesions and in the control hemisphere, using the equation:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

$\bar{x}_1, \bar{x}_2$  — average content,

$\sigma$  — standard deviation,

$n_1, n_2$  — number of cases,

$t$  — significance of the difference.



Table 1. Group of animals with BBB damaged by freezing  
 Tabela 1. Grupa zwierząt z przerwana barierą krew-mózg przez zamrażanie

Cat Kot	Blood Krew γ Cu/ML	Plasma Plazma γ Cu/ML	Hemisphere with lesion Strona operowana			Control hemisphere Strona kontrolna			Difference Różnica		
			γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody
1	8.10	3.30	4.80	20.60	78.40	4.10	17.10	75.50	0.70	3.50	2.90
2	7.40	2.85	4.90	21.20	77.70	3.90	16.80	75.10	1.00	4.40	2.60
3	6.00	2.85	4.60	19.60	78.50	3.70	15.40	75.40	0.90	4.20	3.10
4	4.65	2.35	4.70	19.63	78.90	3.80	16.60	74.70	0.90	3.03	4.20
5	4.85	2.70	4.40	19.10	77.90	3.60	14.80	75.60	0.80	4.30	2.30
Av. śr.	6.20	2.81	4.68	20.06	78.28	3.82	16.14	75.26	0.86	3.89	3.02

The significance of the difference in copper content was thus calculated for wet and dry tissue.

A similar table was prepared to reveal the significance of the difference in water content in each hemisphere (Table 2).

The results are presented graphically in Fig. 1, showing that the curves representing copper content in edematous hemispheres correspond to the curves representing copper content in blood, plasma and control hemispheres.

Judging from the striking similarity between the curves denoting copper content in edematous and control hemispheres, copper content in the hemisphere with lesions is related above all to the copper content of normal tissue. This is borne out by the graphic correlation between copper content in dry tissue of the hemisphere with lesions and in the control hemisphere (Fig. 2).

The curve representing water content in the edematous area (Fig. 2) is particularly interesting in that it is a mirror reflection of the curve representing copper content per gram of dry weight in the hemisphere with lesions. The correlation between the two curves is evidence of close relationship between copper content in dry tissue and water content; the relationship is inversely proportional.



Table 2. Group of animals with BBB damaged by freezing  
Tabela 2. Grupa zwierząt z przerwaną barierą krew-mózg przez zamrażanie

	$m_L = \frac{\sigma_L}{\sqrt{n_L}}$	$\frac{\bar{x}_L - m_L}{\bar{x}_L + m_L}$	$\bar{x}_L$	$t = \frac{\bar{x}_L - \bar{x}_C}{\sqrt{\frac{\sigma_L^2}{n_L} + \frac{\sigma_C^2}{n_C}}}$	$\bar{x}_C$	$\frac{\bar{x}_C - m_C}{\bar{x}_C + m_C}$	$m_C = \frac{\sigma_C}{\sqrt{n_C}}$	
Hemisphere with lesion Strona operowana	$\gamma$ Cu/g wet w. mokra	0.08	4.60 4.76	4.68	$t > 3$	3.82	0.08	$\gamma$ Cu/g wet w. mokra
	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	0.381	19.645 20.407	20.03	$t > 3$	16.14	0.38	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha
	wat. cont. % zawart. wody	0.21	78.49 78.49	78.28	$t > 3$	75.20	0.35	wat. cont. % zawart. wody
								Strona kontrolna Control hemisphere

$\bar{x}$  — average  
 $x$  — średnie  
 $n$  — number of cases  
 $n$  — ilość przypadków  
 $\sigma$  — standard deviation  
 $\sigma$  — odchylenie standardowe  
 $m$  — standard error  
 $m$  — średni błąd średniej  
 $\bar{x} + m, \bar{x} - m$  — hypothetical average after addition or subtraction of error  
 $\bar{x} - m, \bar{x} + m$  — średnia hipotetyczna po odjęciu i dodaniu błędu do średniej  
 $t$  — statistical significance of the difference  $t > 3$   
 $t$  — statystyczna istotność różnicy  $t > 3$   
 $L$  — hemisphere with lesion  
 $L$  — strona operowana  
 $C$  — control hemisphere  
 $C$  — strona kontrolna

ET



Hence, although in absolute figures (see Table 1) the edematous area reveals increased copper content, the curves shown in Fig. 2 demonstrate that if the edema continues to increase a point may be reached where copper content in the lesion, despite the damaged brain-blood barrier, will begin to diminish. This is represented graphically in Fig. 3, showing that the greater the water content, the smaller the increase in copper content in the area with lesion.

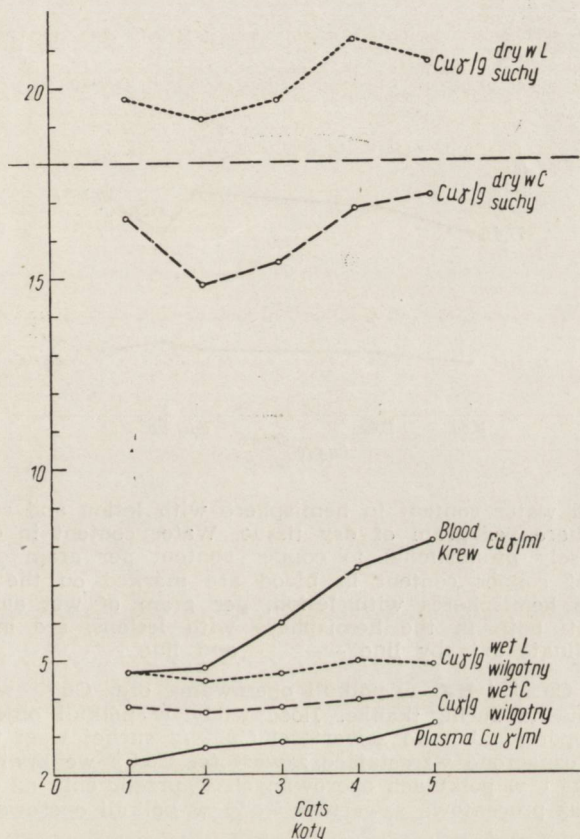
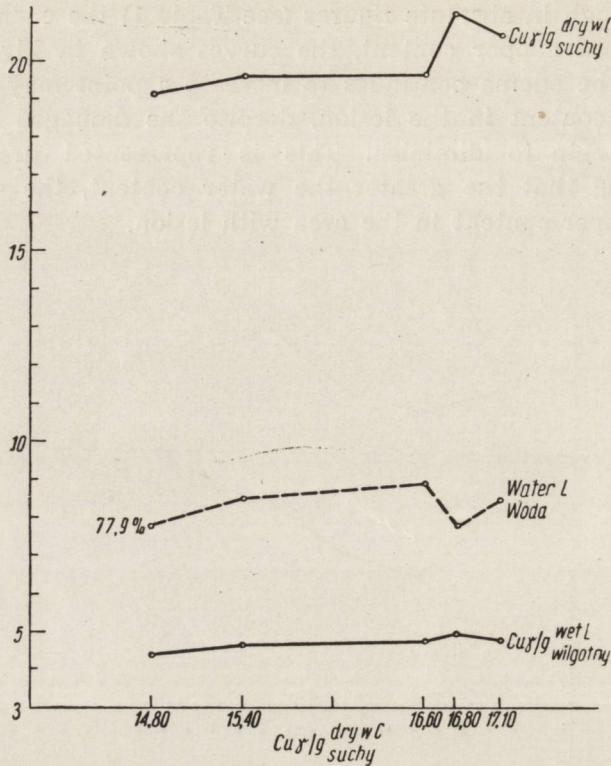


Fig. 1. Graphic representation of copper content  $\text{Cu}^{++}$  in edematous area (blood and plasma) and in control hemisphere. On the abscissa axis are marked the animals in the order of growing copper content in blood. The ordinate axis denotes copper content: copper content in blood and plasma is marked with solid line; line ----- shows copper content in hemisphere with lesion, and line ----- denotes copper content in control hemisphere.

Ryc. 1. Graficzne zestawienie wartości miedzi w obszarze obrzęku, we krwi, plazmie i półkuli kontrolnej. Na osi odciętych oznaczono kolejno zwierzęta według wzrastającej zawartości miedzi we krwi. Na osi rzędnych zawartość miedzi: we krwi, plazmie ———, w półkulach kontrolnych -----, operowanych -----.





*Fig. 2.* Copper and water content in hemisphere with lesion and copper contents in control hemisphere per gram of dry tissue. Water content in edematous hemisphere is inversely proportional to copper content per gram of dry weight. Growing values of copper content in blood are marked on the abscissa axis. Copper content in hemispheres with lesion, per gram of wet and dry weight, and water content, both in the hemisphere with lesions, are marked on the ordinate axis by line ——— and line - - - -.

*Ryc. 2.* Zawartość  $Cu^{++}$  i  $H_2O$  w półkuli operowanej oraz  $Cu^{++}$  w półkuli zdrowej w przeliczeniu na suchą tkankę. Ilość wody w półkuli objętej obrzękiem jest odwrotnie proporcjonalna do zawartości  $Cu^{++}/g$  suchej wagi tkanki. Na osi odciętych kolejno oznaczono wzrastające zawartości  $Cu^{++}$  we krwi. Na osi rzędnych zawartość  $Cu^{++}$  w półkulach operowanych w przeliczeniu na suchą i mokną tkankę ———, oraz procentową zawartość wody w półkuli operowanej - - - -.

## 2. Group of animals with hemorrhage

In each case in this group, as in the group of cats with brain-blood barrier damaged by freezing, there was an increase of water and copper content in the hemorrhagic focus and surrounding tissue (Table 3). Statistical computation confirms the significance of the difference in relation to the average content in control hemispheres (Table 4).



The increase in copper content in this group was very large due to high copper content in the injected blood (averaging 12.94%  $\text{Cu}^{++}/2\text{ml}$  of blood); hence the significant difference between the average copper content in the hemisphere with lesions and the average increase in copper content. Fig. 4 demonstrates that copper content in hemorrhagic hemispheres increases in correspondence with the increase in copper content in the blood of the animal, while the curves representing copper content in control hemispheres run independently of the curve denoting copper content in the blood of the animal.

As in group 1, the curve representing water increase is a mirror reflection of the curve representing increase in copper content per

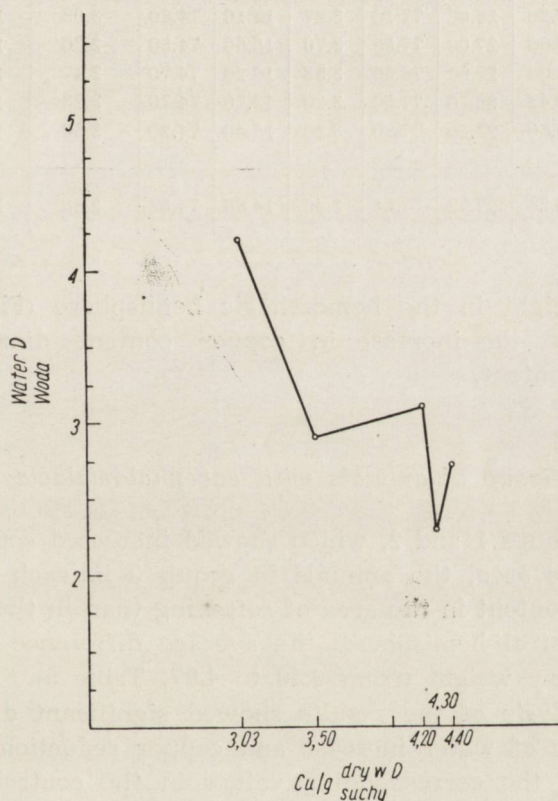


Fig. 3. Graphic representation of the increase in copper and water contents (the greater the water content), the smaller the increase in copper content). Increase in copper contents per gram of dry weight in the edematous hemisphere is marked on the abscissa axis: increase of water content in the same hemisphere is marked on the ordinate axis.

Ryc. 3. Graficzne zestawienie przyrostu miedzi i wody, które wykazuje, że im więcej przybywa wody, tym bardziej spada poziom miedzi. Na osi odciętych oznaczono przyrost miedzi w przeliczeniu na wagę suchej tkanki w półkuli operowanej. Na osi rzędnych przyrost wody w tejże półkuli.



Table 3. Group of animals with hemorrhagic focus  
 Tabela 3. Grupa zwierząt z ogniskiem krwotocznym

Cat Kot	Blood Krew γ Cu/MI	Plasma Płazma γ Cu/MI	Hemisphere with lesion Strona operowana			Control hemisphere Strona kontrolna			Difference Różnica		
			γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	γ Cu/g wet w. mokra	γ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody
6	7.00	3.50	6.30	28.00	77.10	3.27	14.10	74.80	3.03	13.90	2.30
7	5.35	2.90	6.06	27.00	77.50	3.70	15.00	74.50	2.36	12.00	3.00
8	5.40	2.00	6.00	27.80	78.30	3.53	16.20	74.70	2.47	11.60	3.60
9	7.40	3.00	6.43	28.70	77.50	3.20	13.70	74.70	3.23	15.00	2.80
10	7.20	3.45	6.60	27.10	77.80	3.30	15.40	74.20	3.30	11.70	3.60
Av. Śr.	6.47	2.97	6.28	27.72	77.64	3.40	14.88	74.58	2.88	12.84	3.06

gram of dry weight in the hemorrhagic hemisphere (Fig. 5). Fig. 6 demonstrates that the increase in copper content diminishes with growing water content.

### 3. Group of animals with encephalomalacia

Contrary to groups 1 and 2, which showed increased copper contents in the edematous area, the animals in group 3 in each case showed a lower copper content in the area of softening than in the surrounding tissue or the control hemisphere; the average difference amounted to 2.25 γ Cu/g of dry weight (from 0.40 to 4.87; Table 5).

Statistical analysis of the results showed significant difference between the values of water increase and copper reduction in the area of softening and the corresponding values in the control hemisphere (Table 6).

The tissue surrounding the area of softening (Table 7) showed either reduction or increase in copper content in comparison with corresponding parts of the control hemisphere. Cats 1, 2, 3 and 5 (Table 7) had lower copper contents in the anterolateral gyrus than in the control hemisphere. Cats 1, 2 and 4 had lower copper contents in the basal ganglia than in the control hemisphere. This was due to larger area



Table 4. Group of animals with hemorrhagic focus  
Tabela 4. Grupa zwierząt z ogniskiem krwotocznym

	$m_L = \frac{\sigma_L}{\sqrt{n_L}}$	$\frac{\bar{x}_L - m_L}{\bar{x}_L + m_L}$	$\bar{x}_L$	$t = \frac{\bar{x}_L - \bar{x}_C}{\sqrt{\frac{\sigma_L^2}{n_L} + \frac{\sigma_C^2}{n_C}}}$	$\bar{x}_C$	$\frac{\bar{x}_C - m_C}{\bar{x}_C + m_C}$	$m_C = \frac{\sigma_C}{n_C}$	
$\gamma$ Cu/g wet w. mokra	0.112	6.166 6.390	6.278	$t > 3$	3.40	3.307 3.493	0.093	$\gamma$ Cu/g wet w. mokra
$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	0.31	27.41 28.03	27.72	$t > 3$	14.88	14.44 15.32	0.440	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha
wat. cont. % zawart. wody	0.19	77.45 77.83	77.64	$t > 3$	74.58	74.474 74.686	0.106	wat. cont. % zawart. wody
Hemisphere with lesion Strona operowana								Control hemisphere Strona kontrolna

For explanation of symbols see Table 2.  
Objasnienia jak w tabeli 2.



of softening, partly affecting the anterolateral gyrus or the basal ganglia. The tissue surrounding the area of softening but unaffected by malacia invariably showed higher copper content (cats 6, 7 and 8; Table 7).

As demonstrated in Table 6, water increase in the area of softening is very large (5.23% on the average, ranging from 3.33 to 6.98%), nearly twice (1.7 times) as high as in groups 1 and 2. The difference between the value of water increase in group 3 and the corresponding values in groups 1 and 2 is statistically significant. Similarly, there is a significant difference between reduced copper content in the area

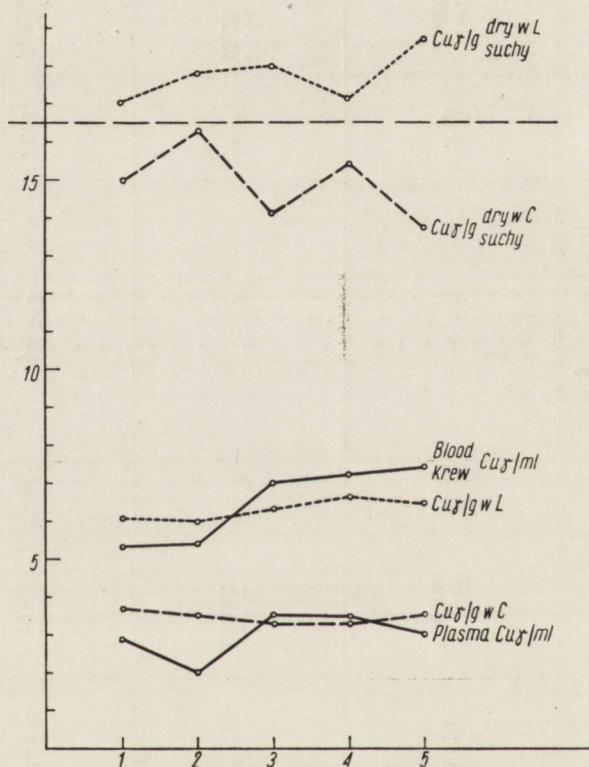


Fig. 4. Graphic representation of copper content in hemorrhagic focus (in blood, plasma and control hemisphere). The animals, in the order of growing copper content in blood are marked on the abscissa axis. The ordinate axis denotes copper content: solid line ——— denotes copper content in blood and plasma, line - - - - shows copper content in control hemisphere, and dotted line - - - - - denotes copper content in hemorrhagic hemisphere.

Ryc. 4. Graficzne zestawienie zawartości miedzi w ognisku krwotocznym we krwi, plazmie i półkuli kontrolnej. Na osi odciętych oznaczono kolejno zwierzęta według wzrastającej zawartości miedzi we krwi. Na osi rzędnych zawartość miedzi: we krwi i plazmie ———, w półkulach kontrolnych - - - - -, w półkuli z krwotokiem - - - - -.



Table 5. Group of animals with encephalomalacia (area of softening)  
 Tabela 5. Grupa zwierząt z malacją (okolica rozmiękania mózgu)

Cat Kot	Blood Krew $\gamma$ Cu/MI	Plasma Plazma $\gamma$ Cu/MI	Area of softening Okolica rozmiękania mózgu		Control hemisphere Strona kontrolna		Differences Różnice	
			$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody
1	8.90	3.20	12.90	82.88	14.80	76.76	-1.90	6.12
2	5.60	2.68	9.12	84.06	11.50	77.80	-2.38	6.26
3	3.75	2.68	12.66	81.91	15.22	76.26	-2.56	5.65
4	7.00	2.03	8.73	82.48	13.60	76.50	-4.87	6.98
5	8.10	3.45	11.08	81.20	12.80	77.30	-1.72	3.90
6	5.65	2.90	12.20	80.67	15.10	77.34	-2.90	3.33
7	3.85	2.20	13.40	80.90	14.90	77.30	-1.50	3.60
8	8.20	3.60	14.40	83.00	14.80	77.00	-0.40	6.00
Av. Śr.	6.38	2.85	11.81	81.76	14.09	77.03	-2.25	5.23

of softening and the values of copper content in hemispheres with lesion in groups 1 and 2. (Table 8).

#### DISCUSSION

The experiments prove that in case of brain-blood barrier damaged by freezing or by hemorrhage the area of lesion and the surrounding tissue reveal increased copper content. On the other hand, judging from the curves in Fig. 2 and 7, it is presumed that copper contents in the edematous area will diminish with growing water content, i.e. the greater the damage, the more copper is lost by the nervous tissue, and the smaller its ability to retain the copper brought in by the edematous fluid. This probably explains why the necrotic tissue showed lower copper content than the normal tissue.

The experiments in which labelled proteins, radioactive potassium, sodium and phosphorus and fluorescein were used (Klatzo et al. 1962, Bakay 1964, Wiśniewski 1965) revealed "uncontrolled" penetration of the injected tracers with plasma from the blood into the brain tissue via the damaged place of the blood-brain barrier. If the damage was relatively small (freezing), the increase in copper content in the ede-



Table 6. Group of animals with encephalomalacia (area of softening)  
 Tabela 6. Grupa zwierząt z malacją (okolica rozmiękania mózgu)

	$m_L = \frac{\sigma_L}{\sqrt{n_L}}$	$\frac{\bar{x}_L - m_L}{\bar{x}_L + m_L}$	$\bar{x}_L$	$t = \frac{\bar{x}_L - \bar{x}_C}{\sqrt{\frac{\sigma_L^2}{n_C} + \frac{\sigma_C^2}{n_L}}}$	$\bar{x}_C$	$\frac{\bar{x}_C - m_C}{\bar{x}_C + m_C}$	$m_C = \frac{\sigma_C}{\sqrt{n_C}}$	
Hemisphere with lesion Strona operowana	0.71	11.10 12.52	11.81	$t > 3$	14.09	13.62 14.56	0.47	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha
	0.42	81.72 82.56	82.14	$t > 3$	77.03	76.85 77.21	0.18	wat. cont. % zawart. wody
Control hemisphere Strona kontrolna								

For explanation of symbols see Table 2.  
 objaśnienia jak w tabeli 2.



Table 7. Group of animals with encephalomalacia (surrounding tissue)  
Tabela 7. Grupa zwierząt z malacją (tkanka otaczająca ognisko)

Cat Kot	Surrounding tissue Otoczenie tkanki				Control hemisphere Strona kontrolna				Difference Różnica			
	Basal gang. zwoje podst.		Gyrus ant. lat. zakr. przednio- boczny		Basal gang. zwoje podst.		Gyrus ant. lat. zakr. przednio- boczny		Basal gang. zwoje podst.		Gyrus ant. lat. zakr. przednio- boczny	
	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody	dry w. sucha	wat. cont. % zawart. wody
1	9.60	76.22	12.20	77.52	13.40	74.45	12.70	75.70	-3.80	1.77	-0.50	1.82
2	12.40	77.57	13.05	78.88	14.10	75.00	16.75	77.20	-1.70	2.57	-3.70	1.68
3	24.76	75.20	20.56	79.32	22.72	68.73	24.47	77.79	+2.04	6.47	-3.91	1.53
4	8.80	76.57	21.58	76.81	13.14	75.60	16.40	76.10	-4.34	0.97	+5.18	0.71
5	14.35	78.10	15.52	77.80	10.52	73.60	17.20	77.60	+3.83	4.50	-1.68	0.20
6	-	-	20.00	78.84	-	-	15.10	77.34	-	-	+4.90	1.50
7	-	-	20.09	79.45	-	-	14.90	77.30	-	-	+5.19	2.15
8	-	-	19.69	79.99	-	-	14.80	77.00	-	-	+4.89	2.99

(-) — copper content less than in the control hemisphere

(-) — niższa zawartość miedzi niż w półkuli kontrolnej

(+) — copper content more than in the control hemisphere

(+) — wyższa zawartość miedzi niż w półkuli kontrolnej

Table 8. Group of animals with encephalomalacia (area of softening) compared  
 Tabela 8. Grupa zwierząt z malacją (okolica rozmiękania mózgu) w porównaniu  
 z normalną

	$m_H = \frac{\sigma_H}{\sqrt{n_H}}$	$\frac{\bar{x}_H - m_H}{\bar{x}_H + m_H}$	$\bar{x}_H$	$t = \frac{\bar{x}_H - \bar{x}_M}{\sqrt{\frac{\sigma_H^2}{n_M} + \frac{\sigma_M^2}{n_H}}}$	$\bar{x}_M$	$\frac{\bar{x}_M - m_M}{\bar{x}_M + m_M}$	$m_M = \frac{\sigma_M}{\sqrt{n_M}}$
Hemisphere Strona							
$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	0.31	27.41 28.03	27.72	$t > 3$	11.81	11.10 12.52	0.71
wat. cont. % zawart. wody	0.19	77.45 77.83	77.64	$t > 3$	82.14	81.73 82.56	0.42
Diffe Róż							
$\gamma$ Cu/g dry w. sucha	0.68	12.16 13.52	12.84	$t > 3$	-2.28	-2.73 -1.72	0.46
wat. cont. % zawart. wody	0.24	2.82 3.30	3.06	$t > 3$	5.23	4.74 5.73	0.50
Group of animals with hemorrhagic focus (H) Grupa zwierząt z ogniskiem krwotocznym (H)				Group of animals with (Area of Grupa zwierząt (okolica rozmię			

matous area was due to the penetration into the brain tissue of the copper contained in the edematous fluid through the damaged place in the barrier. In hemorrhagic foci the value of copper contents only slightly exceeded the level of copper contained in 2 ml. of injected blood. As to encephalomalacia cases, the copper content in the tissue surrounding the area of softening but unaffected by necrosis was higher probably due to the same mechanism as in the case of the barrier damaged by freezing or hemorrhage (cats 6, 7, 8; Table 7).

Since in every case we tried to establish only the absolute value of copper content and not the dynamics of copper metabolism, it was impossible to determine how much copper had penetrated to the normal



with group of animals with hemorrhagic focus and with BBB damaged by freezing z grupą zwierząt z ogniskiem krwotocznym i przerwaną barierą krew-mózg przez żanie

$\bar{x}_M - m_M$	$\bar{x}_M$	$t = \frac{\bar{x}_C - \bar{x}_M}{\sqrt{\frac{\sigma_F^2 + \sigma_M^2}{n_M n_F}}}$	$\bar{x}_F$	$\bar{x}_F - m_F$	$m_F = \sqrt{\frac{\sigma_F}{n_F}}$	
$\bar{x}_M + m_M$						

with lesion operowana

11.10 12.52	11.81	$t > 3$	20.026	19.645 20.407	0.381	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha
81.73 82.56	82.14	$t > 3$	78.28	78.07 78.49	0.21	wat. cont. % zawart. wody

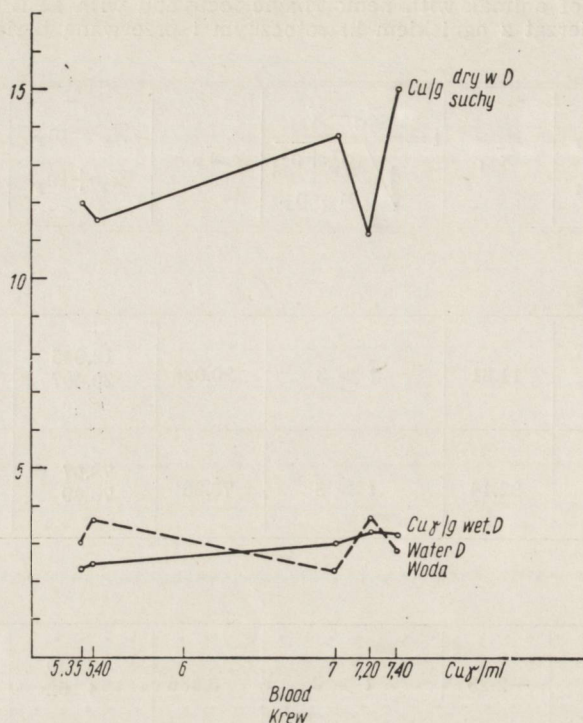
rence  
nica

-2.74 -1.72	-2.28	$t > 3$	3.886	3.620 4.152	0.266	$\gamma$ Cu/g dry w. sucha
4.74 5.73	5.23	$t > 3$	3.02	2.70 3.34	0.32	wat. cont. % zawart. wody

encephalomalacia  
softening)  
z malacją  
kania mózgu)

Group of animals with BBB damaged by freezing (F)  
Grupa zwierząt z przerwaną barierą krew-mózg  
przez zamrażanie (F)

tissue from the damaged area and how much had penetrate from blood due to damage of the blood-brain barrier. The reduction in copper content in the necrotic area is quite large; hence, it may prove helpful from the point of view practice to examine the value of copper content which, if reduced, may be a symptom of necrosis of the nervous tissue. Of course, it is hard to estimate the degree of biological activity of the copper that has flown into the brain tissue following a damage of the blood-brain barrier of destruction of the morphotic blood elements. However, in view of the highly toxic character of copper (5  $\gamma$   $\text{CuSO}_4$  injected intracerebrally results in necrosis of the nervous tissue. Wiśniewski et al. 1965) it is reasonable to suppose that



*Fig. 5.* Copper and water content in hemorrhagic hemisphere per gram of wet and dry weight. The curve of water increase in the hemorrhage is a mirror reflection of the curve of copper content per gram of dry weight. Copper contents per ml. of blood are plotted on the abscissa axis: the ordinate axis shows the increase in copper content in the hemorrhagic focus per gram of wet and dry weight (line —) and increase in water content in the hemorrhagic hemisphere (line - - - -).

*Ryc. 5.* Zawartość miedzi i wody w półkuli z krwotokiem w przeliczeniu na mokrą i suchą tkankę. Krzywa przyrostu wody w półkuli z krwotokiem jest lustrzanym odbiciem krzywej zawartości miedzi na gram suchej wagi tkanki. Na osi odciętych oznaczano zawartość  $C^{++}/ml$  krwi, na osi rzędnych przyrost miedzi w półkuli z krwotokiem w przeliczeniu na mokrą i suchą tkankę — oraz przyrost wody w półkuli z krwotokiem - - - -.

a sudden increase in copper content in the brain may not be indifferent to the tissue where copper has concentrated.

Having observed an increase in copper content in the tissue with damaged blood-brain barrier, we draw attention to the problem of chemical composition of the edematous fluid. The problem is very important and seems to have been somewhat disregarded by researchers. It is imperative to remember when examining morphological changes in the edematous area, that the degree of brain damage in various types of edema is related not only to the quantity but also to the chemical composition of the edematous fluid.



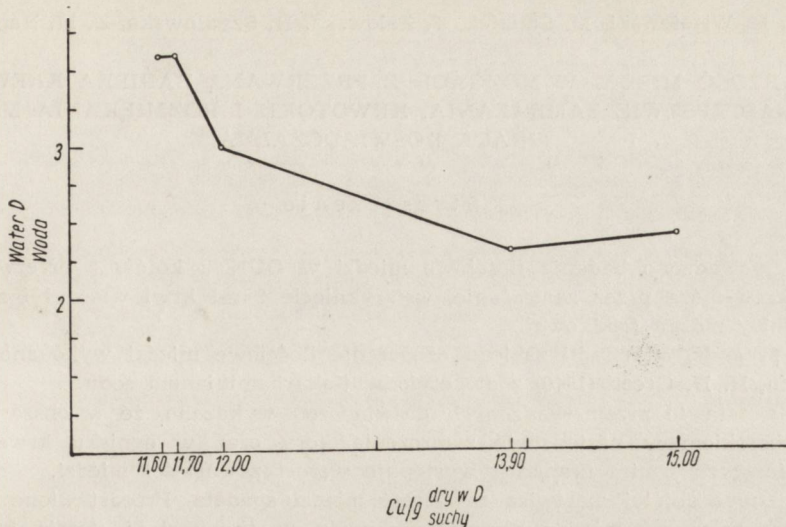


Fig. 6. Graphic representation of copper and water increase in hemorrhagic focus showing that copper content diminishes with growing water content. Copper increase per gram of dry weight is plotted on the abscissa axis, and water increase on the ordinate axis.

Ryc. 6. Graficzne zestawienie przyrostu miedzi i wody w krwotoku. Z wykresu widać, że przyrost miedzi spada w miarę przyrostu wody. Na osi odciętych oznaczono przyrost miedzi w przeliczeniu na wagę suchej tkanki. Na osi rzędnych przyrost wody.

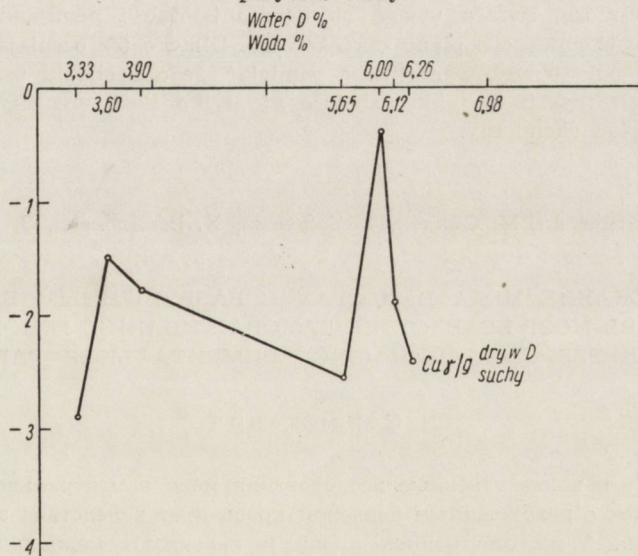


Fig. 7. Graphic comparison of increase in water content and reduction in copper content in the area of softening. Water increase is plotted on the abscissa axis; the corresponding values of copper concentration in the tissue per gram of dry weight are plotted on the ordinate axis.

Ryc. 7. Graficzne zestawienie przyrostu wody i spadku zawartości  $\text{Cu}^{++}$  w ognisku martwicy. Na osi odciętych oznaczono przyrost wody. Na osi rzędnych odpowiednie wartości stężenia miedzi w tkance w przeliczeniu na gram suchej tkanki ———.

H. Wiśniewski, M. Śmiałek, T. Zalewska, H. Szydłowska, Z. M. Rap

ZAWARTOŚĆ MIEDZI W MÓZGACH Z PRZERWANĄ BARIERĄ KREW-MÓZG  
W NASTĘPSTWIE ZAMRAŻANIA, KRWOTOKU I ROZMIĘKANIA MÓZGU  
(PRACA DOŚWIADCZALNA)

Streszczenie

Przeprowadzono badania ilościowe miedzi w OUN u kotów z przerwaną barierą krew-mózg przez zamrażanie, wstrzyknięcie 2 ml krwi własnej i zamknięcie tętnicy mózgu środkowej.

Po 24 godz. od chwili zabiegu oznaczenie ilościowe miedzi wykonano metodą A. Eden, H. H. Green (1940) z dwuetylodwutiokarbaminianem sodu.

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń wykazano, że w obszarze objętym obrzękiem w następstwie zamrożenia kory oraz w ognisku krwotocznym i graniczących z nim tkankach występuje wzrost zawartości miedzi.

W tkance objętej martwicą zawartość miedzi spadała. Przedstawione wykresy ilustrują zależność między zawartością wody w tkankach i ilością miedzi w przeliczeniu na suchą wagę tkanki. Wykazują one, że w miarę przyrostu wody spada zawartość miedzi w obszarze objętym obrzękiem. To rozszczepienie krzywej przyrostu wody i wartości miedzi w obrzękowych tkankach jest następstwem tego, że przy nasilającym się uszkodzeniu tkanka nerwowa gubi miedź własną i traci zdolność „wiązań” miedzi napływającej wraz z płynem obrzękowym. Stwierdzony w przedstawionej pracy wzrost ilości miedzi w mózгах, gdzie przerwano barierę krew-mózg, zwraca uwagę na bardzo istotne i pomijane raczej zagadnienie składu chemicznego płynu obrzękowego. Dlatego też oceniając zmiany morfologiczne w polu obrzękowym trzeba pamiętać, że o nasileniu uszkodzenia mózgu w różnych typach obrzęku decyduje nie tylko ilość wynaczynionego płynu, ale i jego skład chemiczny.

Г. Висневски, М. Смялэк, Т. Залевска, Х. Шидловска, З. М. Рап

СОДЕРЖАНИЕ МЕДА В МОЗГАХ С РАЗРУШЕННЫМ БАРЬЕРОМ  
КРОВЬ-МОЗГ ВСЛЕДСТВИЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ, ГЕМОРАГИИ  
И ЦЕРЕБРОМАЛЯЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАБОТА)

Содержание

Проводились количественные исследования меда в центральной нервной системе у кошек с разрушенным барьером кровь-мозг вследствие замораживания, впрыскивания 2 мл собственной крови и перевязки медиальной церебральной артерии.

Через 24 часа от операции производилось количественное определение меди по методу А. Эден, Х.Х. Грин (1940) с биэтилбителикарбаминатом натрия.

На основании проведенных исследований было установлено, что в зоне охватченном отеком вследствие замораживания коры а также в геморрагическом очаге и пограничных тканях наблюдается повышение содержания меди.



В некротическом очаге содержание меди уменьшалось. Представленные кривые иллюстрирующие зависимость между содержанием воды в тканях и количеством меди в расчете на сухой вес ткани показывают как по мере прироста воды падает содержание меди в зоне, охваченной отеком. Это расщепление кривой прироста воды и содержания меди в отечных тканях является следствием того, что при нарастающем повреждении мозговая ткань теряет собственную медь и утрачивает способность „магазинирования” меди, наплывающей отечной жидкостью. Обнаруженное в настоящей работе повышение количества меди в мозгах, где разрушили барьер кровь-мозг обращает внимание на весьма существенный но недооцениваемый химический состав жидкости. Таким образом оценивая морфологические изменения в отечной зоне следует учитывать, что интенсивность повреждения мозга в разных видах отека зависит не только от количества экстравазированной жидкости, но и от его химического состава.

## REFERENCES

1. Bakay L., Ikram Ul Haque: Morphological and chemical studies in cerebral edema. Cold induced edema. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1964, 23, 393—418.
2. Eçen A., Green H. H.: Macrodetermination of copper in biological material. *Bioch. J.*, 1940, 34, 1202—1209.
3. Klatzo I., Miquel J., 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.
4. Klatzo I., Pireaux A., 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.
5. Laskowski E. J., Klatzo I., Baldwin M.: Experimental study of the effects of hypothermia on local brain injury. *Neurology*, 1960, 10, 499—505.
6. Porter H.: Tissue copper proteins in Wilson's Disease. *Arch. Neurol.*, 1964, 2, 145—166.
7. Rees K. R.: Copper as enzyme poison in Wilson's disease concepts. Edt. Walsh, J. N. Cumings, Blackwell Scient Publ. Oxford, 1961, 49—51.
8. Vogel S. F., Evans J. W.: Copper in neural tissues with consideration of the role of the metal in the pathogenesis of Wilson's disease. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 937—1004.
9. Vogel S. F., Kemper L.: Biochemical reactions of copper within neural mitochondria with consideration of the role of the metal in pathogenesis of Wilson's disease. *Lab. Invest.*, 1963, 12, 171—179.
10. Wiśniewski H.: Studies on the permeability of the blood-brain, blood-cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid-brain barrier for albumins in cerebral edema. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 1—32.
11. Wiśniewski H., Majdecki T., Wiśniewska K.: Topography of brain lesions after intracerebral, intraventricular and subarachnoidal injection of copper salts. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 391—396.

Nadesłano: 30.VI.1965 r.

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

## KOMUNIKAT

Komisja Nagród Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich w składzie: doc. dr med. Stanisław Stefanko — przewodniczący, doc. dr med. Andrzej Głuszczyk i doc. dr med. Mieczysław Wender — członkowie, przy udziale Prezesa Zarządu Głównego SNP — prof. dr med. Ewy Osetowskiej i Sekretarza Zarządu Głównego SNP — dr med. Mirosława J. Mossakowskiego, na posiedzeniu dnia 22 stycznia 1966 r. przyznała następujące nagrody naukowe Stowarzyszenia za rok 1965:

1. Trzy równorzędne nagrody na najlepszą publikację z zakresu neuropatologii ogłoszoną w roku 1964/65 w czasopiśmie polskim:
  - dr med. Hannie Jędrzejowskiej — adiunktowi Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie za pracę pt. „Patomorfologia chorób pierwotnie mięśniowych”, drukowaną w „Neuropatologii Polskiej” — nr 2/II-1964;
  - dr n. biol. Hannie Szydłowskiej — adiunktowi Pracowni Patologii Neurochirurgicznej PAN w Krakowie za pracę pt. „Próby zastosowania metod statystycznych do oceny złośliwości nowotworów gleju podporowego”, drukowaną w „Neuropatologii Polskiej” — nr 1-2/III-1965;
  - dr med. Irminie B. Zelman — adiunktowi Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie za pracę pt. „Odczyny łącznotkankowe w ogniskach demielinizacji w stwardnieniu rozsianym i w stwardnieniu rozlanym”, drukowaną w „Neuropatologii Polskiej” nr 2/II-1964.
2. Jedną nagrodę za najlepsze doniesienie przedstawione na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich:
  - lek. med. Mieczysławowi Śmiałkowi — doktorantowi Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie i mrg farm. Teresie Zalewskiej — asystentowi Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie za pracę pt. „Topografia ilościowa miedzi w mózgu w chorobie Wilsona i w encefalopatii wrotno-układowej”, wygłoszoną dnia 27 maja 1965 r.
3. Jedną nagrodę za najlepszą dokumentację doniesienia przedstawionego na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich:
  - lek. med. Krystynie Renkawek — doktorantce Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie za dokumentację pracy pt. „Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro* — dehydrogenazy związane z koenzymem II”, wygłoszonej 25.3.1965 r.



KRYSTYNA RENKAWEK, MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW OKSYDACYJNYCH  
W TKANCE GLEJOWEJ, HODOWANEJ *IN VITRO* \*

CZEŚĆ II. DEHYDROGENAZY ZWIĄZANE Z KOENZYMEM II  
ORAZ DEHYDROGENAZA  $\alpha$ -GLICEROFOSFORANOWA  
I DEHYDROGENAZA KWASU IZO-CYTRYNOWEGO  
ZWIĄZANA Z KOENZYMEM I

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

Doniesienie niniejsze stanowi drugą część obszerniejszego opracowania, dotyczącego aktywności enzymów oksydacyjno-redukcyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. Bezpośrednim celem pracy było prześledzenie zmienności enzymatycznej w tkance glejowej hodowanej w standardowych, uznanych za normalne, warunkach, w procesie jej wzrostu i dojrzewania. Badania licznych autorów prowadzone na tkance glejowej *in situ* i *in vitro* wskazują na znaczną zmienność aktywności dehydrogenaz w różnych typach komórek glejowych uwarunkowaną ich różnymi stanami czynnościowymi, zależnymi od procesów chorobowych zachodzących w tkance nerwowej (Friede 1961 a, b, Rubinstein i wsp., 1962, Chason i wsp., 1963, Mossakowski 1963) oraz od zmiennych warunków hodowlanych (Friede 1964). Meyerowie (1964) wykazali wysoką aktywność dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej w tkance glejowej, a zwłaszcza w oligodendrogleju w procesie rozwoju tkanki nerwowej. Wysoki poziom aktywności tego właśnie enzymu stanowi, według nich, wskaźnik wysokiej aktywności tlenowej przemiany węglowodanów, związanej z dokonującą się w układzie nerwowym mielinizacją. Wzrost aktywności enzymów oksydacyjnych w gleju w związku z mielinizacją włókien nerwowych wykazali już uprzednio Friede (1961) w warunkach tkanki nerwowej *in situ* oraz Yonezawa i wsp. (1962) w tkance hodowanej *in vitro*. Podobne wnioski wynikają rów-

\* Pracę wykonano w oparciu o pomoc finansową PL 480. U. S. Public Health Service, agreement 227704.

nież z naszych obserwacji stanowiących przedmiot pierwszej części pracy (Mossakowski i wsp. 1965).

Przedmiotem badań stanowiących treść niniejszego doniesienia była aktywność dehydrogenaz związanych z koenzymem II, NADP (dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej, dehydrogenazy kwasu izo-cytrynowego i diaforazy nukleotydu trójfosfopirydynowego, czyli dehydrogenazy koenzymu II) oraz dehydrogenazy  $\alpha$ -glicero-fosforanowej i dehydrogenazy kwasu izo-cytrynowego, związanej z koenzymem I, NAD.

Aktywność wymienionych dehydrogenaz, stanowiących ogniwa enzymatyczne różnych torów i faz śródkomórkowych przemian węglowodanów może, w naszym przekonaniu, stanowić wskaźnik intensywności glejowego metabolizmu glikozy, stanowiącej podstawowe źródło energetyczne rosnącej i dojrzewającej tkanki. Zmienność aktywności enzymatycznej może natomiast być traktowana jako wykładnik zmian procesów metabolicznych zachodzących w trakcie rozwoju tkanki glejowej.

#### MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono na materiale tkanki glejowej z mózdzku noworodków szczurów białych rasy Wistar (6—24 godz. życia), hodowanej w warunkach omówionych dokładnie w pracy Kraśnickiej i Mossakowskiego (1965). Badania histochemiczne prowadzono na hodowlach z 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10—11, 12—13, 14, 15—19, 21, 25, 28, 30-dniowym okresem przeżycia. Badano aktywność następujących dehydrogenaz: dehydrogenazy koenzymu II, dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej, dehydrogenazy kwasu izo-cytrynowego, związanej z NADP oraz dehydrogenazy  $\alpha$ -glicero-fosforanowej i dehydrogenazy kwasu izo-cytrynowego, związanej z koenzymem I. Badania histochemiczne prowadzono w oparciu o prace Pearse'a (1959) i Hessa i wsp. (1958) oraz Nachlasy i wsp. (1958). Dokładne omówienie techniki histochemicznej przedstawiono w pierwszej części pracy (Mossakowski i wsp. 1965).

Jako substratu dla poszczególnych dehydrogenaz używano odpowiednio: zredukowanej postaci nukleotydu trójfosfopirydynowego (Sigma), kwasu izo-cytrynowego (Fluke A. G. Chemische Fabrik Buchs S. G.), glikozo-6-fosforanu (C. F. Boehringer, Mannheim) oraz  $\alpha$ -glicero-fosforanu sodu (Sigma).

#### WYNIKI

W przebadanym materiale stwierdzono istotne różnice w aktywności poszczególnych dehydrogenaz w zależności od wieku hodowli i typu komórek glejowych — astrocytów i oligodendrocytów. Ponadto obserwowano znaczne różnice morfologii ziaren formazanowych stanowią-



cych histochemiczne wykładniki aktywności enzymatycznej, w przypadku poszczególnych dehydrogenaz. Niezależnie od tych różnic, które zostaną omówione przy przedstawianiu wyników badania poszczególnych dehydrogenaz, stwierdzało się pewien wspólny wzorzec rozkładu reakcji enzymatycznych, niezależny od badanego enzymu, a znamienne odrębny dla astrocytów i oligodendrocytów.

W astrocytach dużych i małych, wielo- i ubogowypustkowych, a także w wielojądrowych elementach komórkowych pochodzenia astrocytarnego stwierdzało się charakterystyczny równomierny rozkład ziaren formazanowych zarówno w cytoplazmie komórkowej, jak i w wypustkach. W późniejszym okresie wzrostu hodowli (w trzecim tygodniu wzrostu) obserwowano niewielkie zagęszczenia ziaren formazanowych w otoczeniu jądra komórki oraz w miejscu odejścia wypustek (ryc. 1). Aktywność enzymatyczna w wypustkach astrocytów przez cały czas wzrostu hodowli i niezależnie od badanej dehydrogenazy odpowiadała jej natężeniu w cytoplazmie komórki.

Obraz aktywności enzymatycznej w oligodendrogleju przedstawia się odmiennie. W okresie pierwszych 7 dni wzrostu aktywność enzymatyczna w protoplazmie oligodendrocytów, bardzo zresztą nielicznych w hodowlach, manifestowała się jedynie w postaci pojedynczych, rozproszonych ziaren formazanowych, niewidocznych w wypustkach komórek. W okresie dalszego wzrostu ziarna formazanowe w cytoplazmie oligodendrogleju zaczynają skupiać się na jednym biegunie jądra komórki, tworząc znamienne dla tego typu gleju „czapeczkę okołojądrową”. Ten charakterystyczny rozkład aktywności enzymatycznej w oligodendrocytach jest na tyle znamienny, że pozwala na ich łatwe różnicowanie z astrocytami (ryc. 2).

Aktywność enzymatyczna w wypustkach oligodendrocytów pojawia się między 8 a 9 dniem hodowli, stopniowo narastając. W okresie między 14 a 19 dniem wzrostu aktywność enzymatyczna w oligodendrocytach, w tym również w ich wypustkach, przewyższa aktywność astrocytów.

Obraz morfologiczny ziaren formazanowych w astrocytach jest różny w zależności od badanego enzymu, podczas gdy w oligodendrogleju, zwłaszcza po upływie dwóch tygodni wzrostu, złoży formazanowe występują w postaci jednolicie zbitych mas, wśród których trudno jest wyróżnić pojedyncze ziarenka i ocenić ich morfologię.

Z kolei omówimy wyniki badań histochemicznych w poszczególnych grupach enzymatycznych.

Diaforaza nukleotydu trójfosfopirydynowego. Aktywność enzymatyczna w astrocytach pojawia się już w pierwszym dniu wzrostu. Jest bardzo słabo wyrażona. Jej natężenie wzrasta znacz-



nie po 6 dniu hodowli, stopniowo osiągając coraz wyższy poziom. Ziarna formazanowe są drobne, pyłkowate, rozłożone równomiernie w całej protoplazmie i wypustkach. Aktywność enzymatyczna w oligodendrogleju pojawia się w drugim tygodniu wzrostu zarówno w protoplazmie, jak i w wypustkach komórkowych (ryc. 3, 4).

Dehydrogenaza glikozo-6-fosforanu. Aktywność enzymu w astrocytach jest wybitnie wysoka już od pierwszych dni wzrostu hodowli. Gruboziarniste złogi formazanowe wypełniają całą protoplazmę komórek, pozostawiając jedynie wolną przestrzeń zajmowaną przez jądro. Znaczna aktywność enzymatyczna wypustek astrocytarnych od 3 dnia wzrostu odpowiada intensywności aktywności protoplazmatycznej. Aktywność enzymu w oligodendrogleju pojawia się już w 5 dniu, a w wypustkach w 7 dniu wzrostu. Obserwuje się bardzo szybkie narastanie aktywności enzymatycznej w oligodendrocytach do 3 tygodni wzrostu. Później utrzymuje się ona na niezmienionym poziomie, a nawet nieco obniża się (ryc. 5, 6).

Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NADP. Aktywność enzymatyczna wybitnie nasiloną, nieznacznie tylko ustępująca intensywności dehydrogenazy glikozo-6-fosforanu, pojawia się w astrocytach od pierwszych dni wzrostu hodowli, a w oligodendrogleju od 6 dnia wzrostu. Wysoka aktywność utrzymuje się przez cały czas prowadzenia hodowli. Ziarna formazanowe drobne, pyłkowate, rozłożone są równomiernie w protoplazmie i w wypustkach astrocytów i oligodendrocytów. W tym ostatnim z wytwarzaniem typowego biegunowego zagęszczenia okołojądrowego (ryc. 7, 8).

Dehydrogenaza  $\alpha$ -glicerofosforanu. Aktywność enzymatyczna narasta równoległe ze wzrostem hodowli. Około 11 dnia osiąga natężenie aktywności dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej. Ziarna formazanowe grube, rozłożone równomiernie w protoplazmie astrocytów, wytwarzają niewielkie skupienia dokoła błony jądrowej i w miejscu odejścia wypustek. Aktywność w oligodendrocytach pojawia się w 6 dniu wzrostu wykazując typowy rozkład śródplazmatyczny (ryc. 9, 10).

Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NAD. Natężenie reakcji tetrazolowej umiarkowane, znacznie niższe niż dehydrogenazy kwasu izo-cytrynowego, związanej z NADP. W miarę wzrostu hodowli aktywność enzymatyczna wzrasta, osiągając swoje największe natężenie po upływie 14 dni. Ziarna formazanowe w astrocytach drobne, pyłkowate, równomiernie wypełniają protoplazmę komórki i jej wypustki. W oligodendrogleju aktywność pojawia się w 6 dniu w cytoplazmie i około 11 dnia w wypustkach (ryc. 11, 12).



## OMÓWIENIE

W badaniach naszych zwraca uwagę charakterystyczne opóźnienie reakcji enzymatycznej oraz jej charakterystyczny rozkład w oligodendrocytach. Na różnice te, występujące w zasadzie we wszystkich z przebadanych dehydrogenaz, zwracaliśmy uwagę już w pierwszej części pracy. Wydaje się, że stanowią one pewne histochemiczne kryterium różnicowania obu typów hodowanych komórek glejowych.

Natężenie aktywności reakcji enzymatycznych wszystkich dehydrogenaz, z wyjątkiem wybitnej już od początku aktywności dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej, narastało w procesie wzrostu hodowli, osiągając w ciągu 2—3 tygodnia swój najwyższy poziom. Zwraca przy tym uwagę fakt, że opóźniona i niższa początkowo aktywność enzymatyczna oligodendrocytów osiąga w szybkim czasie natężenie aktywności astrocytów, a następnie je przewyższa. Wydaje się, że spostrzeżenia nasze, dotyczące aktywności enzymatycznej oligodendrogleju, wskazują wyraźnie na wzmaganie się przemian śródkomórkowych w tej grupie komórek w okresie, na który przypada początek procesu mielinizacyjnego. Przewaga natężenia reakcji enzymatycznych w oligodendrogleju nad astrocytami w tej fazie wzrostu stanowi dodatkowy argument na rzecz poglądu, reprezentowanego na podstawie badań *in vitro* przez Yonezawę i wsp. (1962) i spostrzeżeń dokonanych na tkance *in situ* przez Friedego (1961) i Meyerów (1964).

Najwyższe natężenie reakcji enzymatycznych wykazuje dehydrogenaza glikozo-6-fosforanowa,  $\alpha$ -glicerofosforanowa i dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NADP. Znacznie niższa aktywność charakteryzuje dehydrogenazę kwasu izo-cytrynowego, związaną z NAD, a najniższa dehydrogenazę koenzymu II (diaforazę TPN).

Wysoka aktywność enzymatyczna zarówno dehydrogenazy  $\alpha$ -glicerofosforanowej, jak i glikozo-6-fosforanowej wskazuje na to, że przemiana cukrów stanowiących główny materiał energetyczny rosnącej komórki glejowej dokonuje się zarówno torem glikolizy fosforylującej, beztlenowej, jak i na drodze tlenowej przemiany glikozy w cyklu pentozo-fosforanowym. Wydaje nam się, że ten ostatni fakt zasługuje na specjalną uwagę, zwłaszcza wobec stwierdzenia przez Hellera i Elliotta (1955) niskiego zużycia tlenu przez komórki glejowe zarówno astrocyty, jak i oligodendrocyty w tkance nerwowej *in situ*. Wzrost tlenowego rozkładu glikozy w gleju zachodzi według Meyerów (1964) w okresie mielinizacji i dotyczy przede wszystkim oligodendrocytów. Podobne obserwacje biochemiczne poczynił Lowry (1955). W naszym materiale stwierdzaliśmy bardzo znaczną aktywność dehydrogenazy glikozo-6-fosforanowej w obu rodzajach komórek glejowych. Może to wskazywać



na wysokie natężenie tlenowego rozkładu glikozy, idącego torem pentozo-fosforanowym zarówno w astrocytach, jak i w oligodendrogleju i to już w okresie poprzedzającym mielinizację. Stanowiłoby to dość istotną różnicę w porównaniu z tkanką glejową *in situ*. Należy przy tym dodać, że pentozo-fosforanowy tor przemian glikozy jest głównym dostarczycielem rybozo 5-fosforanu, stanowiącego jeden z istotnych elementów syntezy nukleotydów. Wysokie wskaźniki mitotyczne gleju hodowanego *in vitro* mogą z kolei sugerować istnienie znacznego zapotrzebowania na materiał budulcowy nukleotydów.

Morfologia komórek oraz obraz aktywności enzymatycznej przebadanych dehydrogenaz wskazują, że zachowanie tkanki glejowej hodowanej *in vitro* zbliżone jest w znacznej mierze do gleju odczynowego występującego w uformowanej tkance glejowej w przypadkach różnorodnych procesów chorobowych układu nerwowego oraz w przebiegu różnego typu „mobilizacji czynnościowej” gleju w trakcie dojrzewania układu nerwowego. Wskazywałoby to na zbliżony charakter odczynu komórkowego gleju niezależnie od rodzaju czynnika przyczynowego.

Dodatковым zagadnieniem wynikającym z analizy naszego materiału jest sprawa niskiego poziomu aktywności dehydrogenazy koenzymu II (diaforazy nukleotydu trójfosfopirydynowego). Zjawisko to, wydaje się, może znaleźć swoje wytłumaczenie w stosowanej technice histochemicznej. Używane przez nas roztwory inkubacyjne nie zawierały w żadnym przypadku menadionu aktywującego reakcję tzw. diaforaz koenzymów. Bez użycia menadionu, przy stosowanej przez nas technice uzyskuje się jedynie reakcję z diaforazą mitochondrialną (Pearse 1961). Preparaty nasze uwidaczniają więc jedynie mitochondrialną diaforazę koenzymu II, za czym przemawia drobnoziarnisty, a niekiedy pyłkowy charakter ziaren formazanowych otrzymany w tej reakcji.

К. Ренкавек, М. Я. Моссаковский

## АКТИВНОСТЬ ОКСИДАЦИОННЫХ ЭНЗИМОВ В ГЛИЕВОЙ ТКАНИ КУЛЬТИВИРОВАННОЙ *IN VITRO*

Часть II. Дегидрогеназы связанные с коэнзимом II и  $\alpha$ -глицерофосфатная дегидрогеназа и дегидрогеназа изолимонной кислоты

### Содержание

Проводились гистохимические исследования активности дегидрогеназ связанных с коэнзимом II (диафороза коэнзима II, дегидрогеназа изолимонной кислоты и глюкозно-6-фосфатная дегидрогеназа), а также связанных с коэнзимом I дегидрогеназ изолимонной кислоты и  $\alpha$ -глицерофосфатной в глиевои ткани культивируемой *in vitro*. Условия эксперимента и культуры были та-



кими-же как и в первой части работы. Были обнаружены существенные различия в интенсивности энзиматической реакции и ее локализации в зависимости от вида энзима, типа глиевой клетки и возраста культуры.

1. Максимальной интенсивностью энзиматической реакции отличались глюкозно-6-фосфатная дегидрогеназа,  $\alpha$ -глицерофосфатная дегидрогеназа и изолимонной кислоты связанная с коэнзимом II, а меньшей активностью — диафораза коэнзима II. В процессе роста культуры увеличивается активность  $\alpha$ -глицерофосфатной дегидрогеназы, изолимонной кислоты (связанной с коэнзимом I) и диафоразы коэнзима II. Активность глюкозно-6-фосфатной дегидрогеназы и изолимонной кислоты (зависящей от коэнзима II) высокая с самого начала не изменяется.

2. Существенные различия в распределении активности наблюдаются между отдельными видами глии. Астроциты уже с самых ранних стадий роста культуры характеризуются равномерным распределением формазиновых зерен в цитоплазме и отростках. Энзиматическая активность в олигодендроцитах появляется позже и только в околоядерной части протоплазмы, а на 10—11 день возрастания культуры также в отростках.

Самой ранней в олигодендроглии является активность глюкозно-6-фосфатной дегидрогеназы, а более поздними — всех остальных дегидрогеназ.

3. Особого внимания заслуживает высокая активность глюкозно-6-фосфатной дегидрогеназы репрезентирующей энзиматическую систему катализирующую кислородный вид глюкозного обмена. Авторы это явление, появляющееся уже в весьма раннем периоде роста культуры, в астроцитах и в олигодендроглии объясняют востребованием клеток на рибозо-5-фосфат, являющейся строительным материалом нуклеотидов. Этот эстр образуется в процессе обмена глюкозы по ходу пентозно-фосфатной реакции. Быстрый рост культуры и значительное увеличение клеточной популяции указывают на значительное потребление строительного материала для клеточных структур.

4. Высокая активность исследованных дегидрогеназ, репрезентирующих энзиматические системы, связанные с кислородным и безкислородным процессом обмена глюкозы указывает на высокую активность метаболических процессов в растущей глиевой ткани в отличие от их низкого уровня в зрелой глии *in vivo*.

K. Renkawek, M. J. Mossakowski

## ACTIVITY OF THE OXIDATIVE ENZYMES IN GLIAL TISSUE CULTURED IN VITRO

### II Dehydrogenases linked with coenzyme II and alpha-glycerophosphate and isocitric dehydrogenase

#### Summary

A histochemical study was carried out on the activity of the dehydrogenases linked with coenzyme II (diaphorase of coenzyme II, isocitric and glucose-6-phosphate dehydrogenase) and with coenzyme I (isocitric and alpha-glycerophosphate dehydrogenase) in glial tissue cultivated *in vitro*. The experimental conditions and method of culture were the same as in the first part of this study. Significant differences were observed in the intensity of the enzymatic reactions



and their localization related to the type of enzyme, type of glial cells and age of the cultures.

1. Glucose-6-phosphate, alpha-glycerophosphate and isocitric dehydrogenase linked with coenzyme II showed the greatest intensity of the enzymatic reaction; less intensive reactions were obtained with isocitric dehydrogenase linked with coenzyme I; and least intensive with diaphorase of coenzyme II. During growth of the cultures the activity of alpha-glycerophosphate, isocitric (coenzyme I) dehydrogenases and diaphorase of coenzyme II increased. The activity of glucose-6-phosphate and isocitric dehydrogenase linked with coenzyme II was high from the beginning and remained unchanged.

2. Significantly different distribution of the activity was observed in different types of glia. Astrocytes were characterized by uniform distribution of the formazan granules in the cytoplasm and cell processes already in the earliest phases of growth of the cultures. In oligodendrocytes enzymatic activity appeared later and was localized only in the perinuclear zone of protoplasm at first, and after 10—11 days of growth in the processes. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity was the first to appear in the oligodendroglia, followed by the remaining dehydrogenase activities.

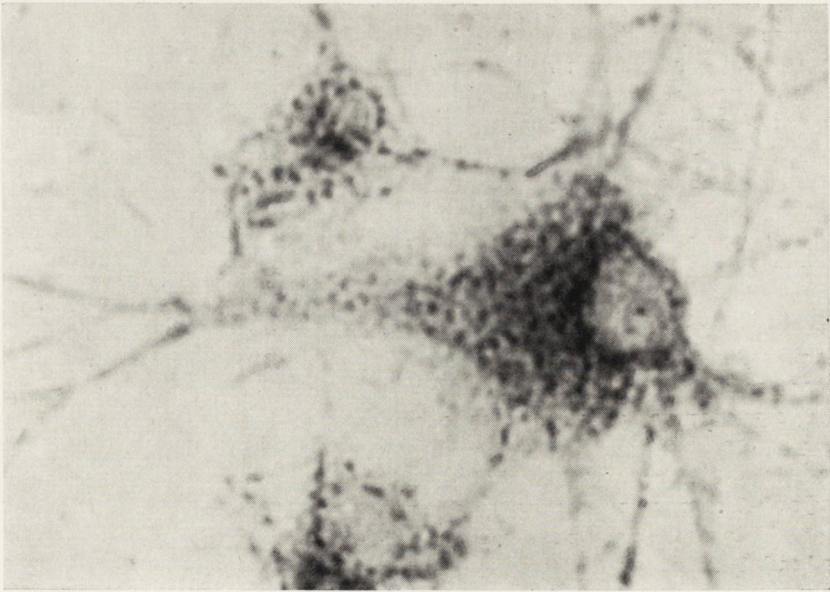
3. The high activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase, representing the enzymatic system catalyzing aerobic glucose metabolism, is noteworthy. In the opinion of the writers, this phenomenon which occurs in very early phase of the growth of the cultures, in astrocytes as well as in oligodendroglia, is related to the requirement of the cells for ribose-5-phosphate as building material for nucleotide production. This ester is produced in the course of the metabolism of glucose in the pentose-phosphate shunt. Rapid growth of the cultures and multiplication of the cell population suggest high requirement for the building materials for cell components.

4. The high activities of the studied dehydrogenases, which represent the enzymatic systems involved in the aerobic and anaerobic metabolism of glucose, indicate intensive metabolic processes in growing glial tissue, in contrast to the low level of metabolism in glial tissue *in vivo*.

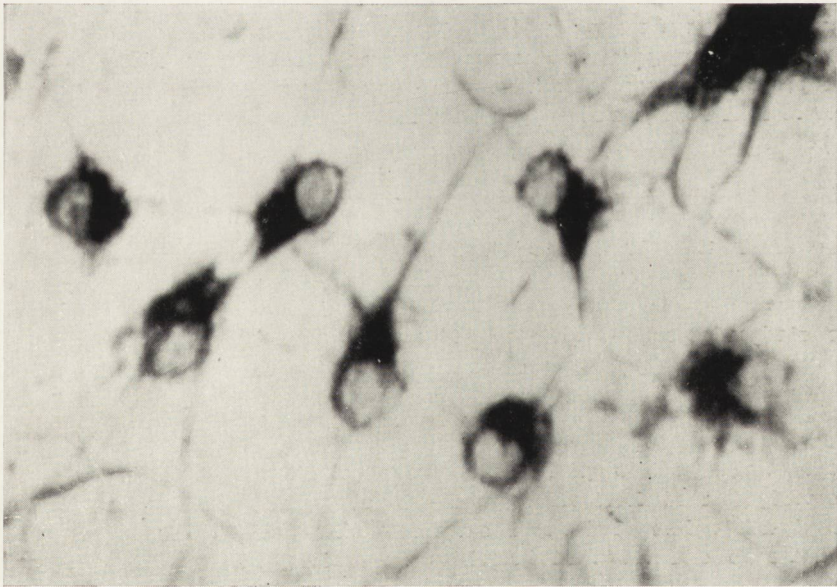
#### PIŚMIENNICTWO

1. Chason I. L., Landers I. W., Gonzales I. E.: Respiratory enzyme activity of human gliomas. A slide histochemical study. *J. Neuropath. Exp. Neurology*, 1963, 22, 471—478.
2. Friede R. L.: A histochemical study of DPN-diaphorase in human white matter with some notes on myelination. *J. Neurochem.*, 1961a, 8, 17—30.
3. Friede R. L.: Enzyme histochemical studies in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 1961b, 5, 433—443.
4. Friede R. L.: A cytochemistry of normal and reactive astrocytes. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1962, 21, 471—478.
5. Friede R. L.: The enzymatic response of astrocytes to various ions *in vitro*. *J. Cell Biology*, 1964, 20, 5—15.
6. Heller I. H., Elliott K. A. C.: The metabolism of normal brain and human gliomas in relation to cell type and density. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1955, 33, 395—403.
7. Hess R., Scarpalli D. G., Pearse A. G. E.: The cytochemical localisation of

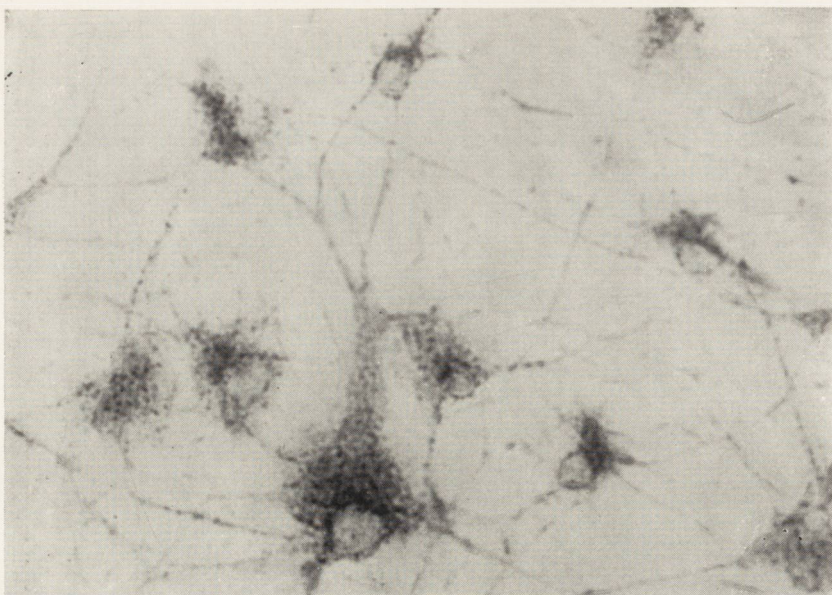




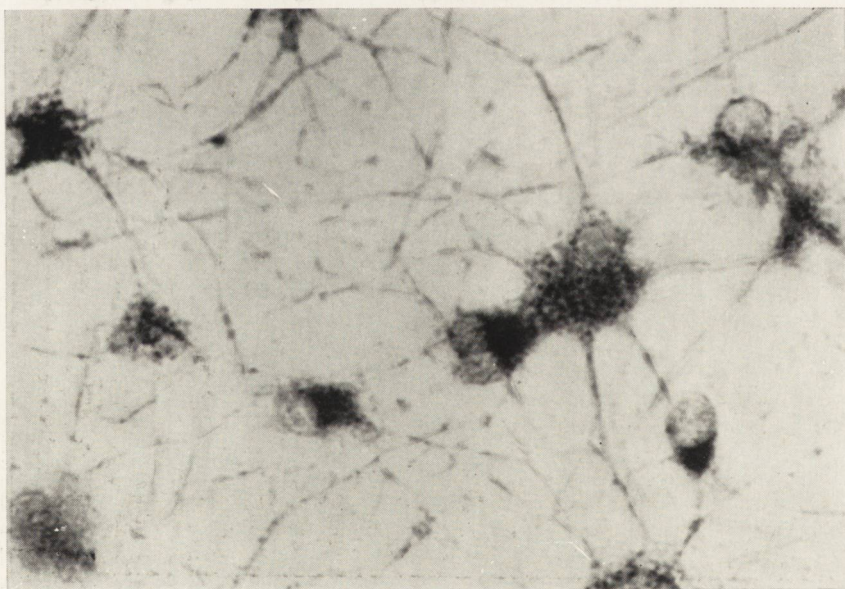
Ryc. 1



Ryc. 2

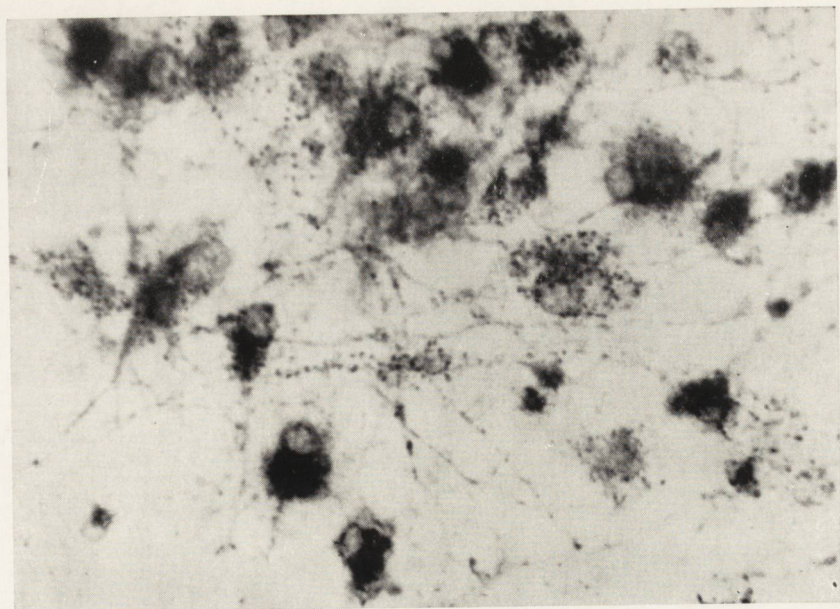


Ryc. 3

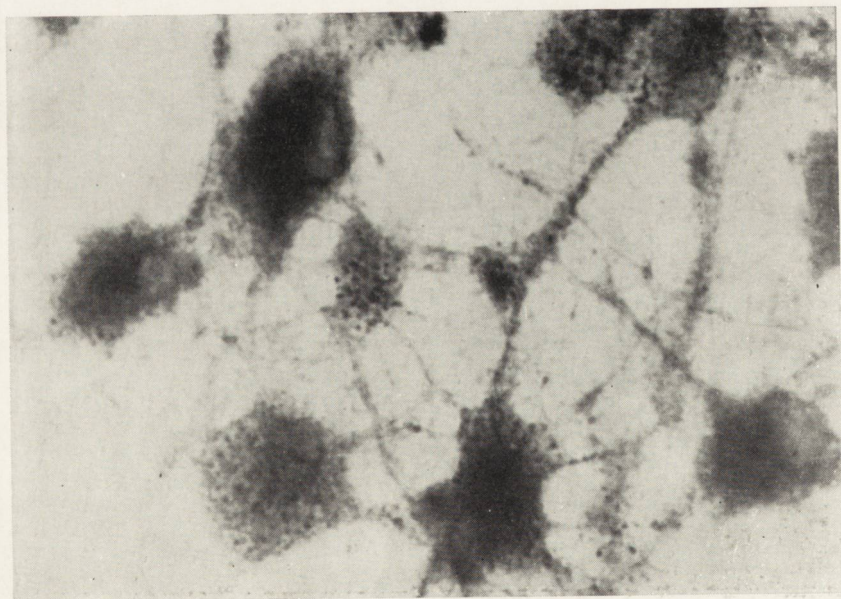


Ryc. 4

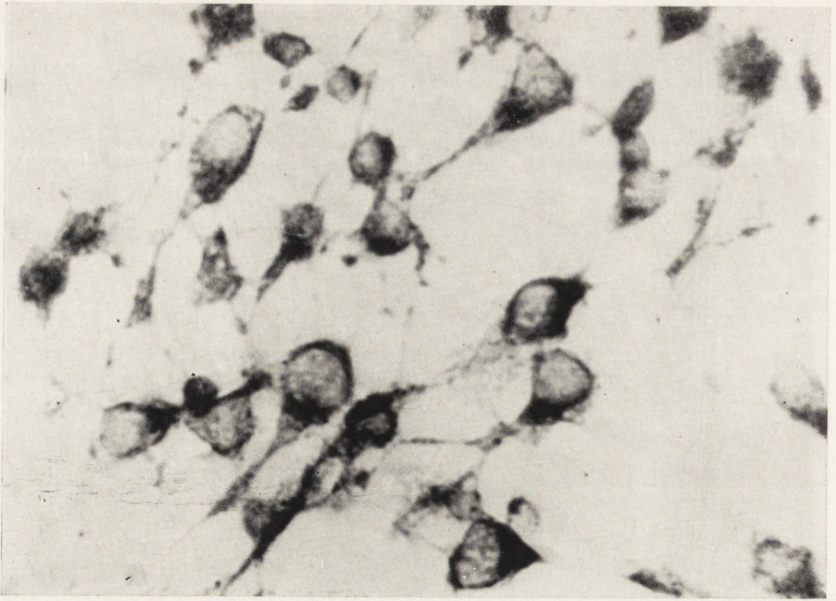




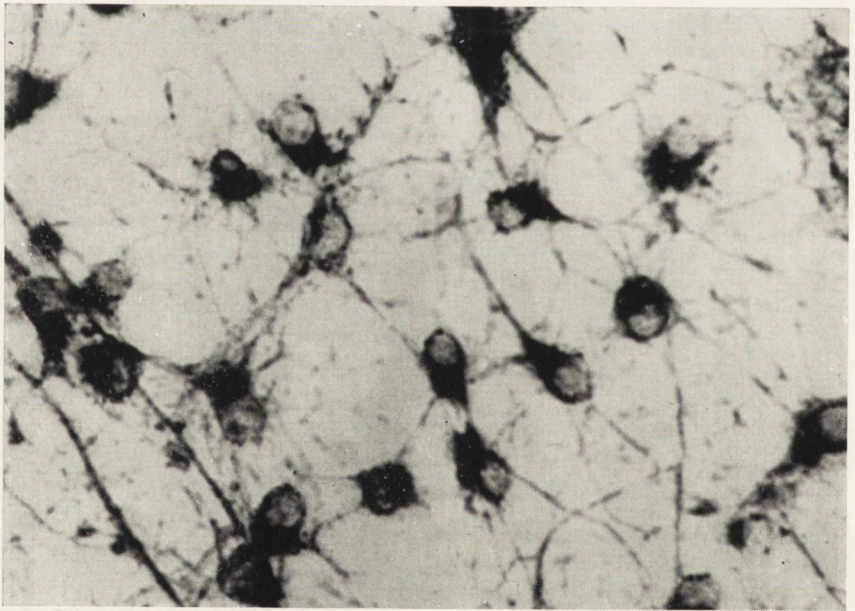
Ryc. 5



Ryc. 6

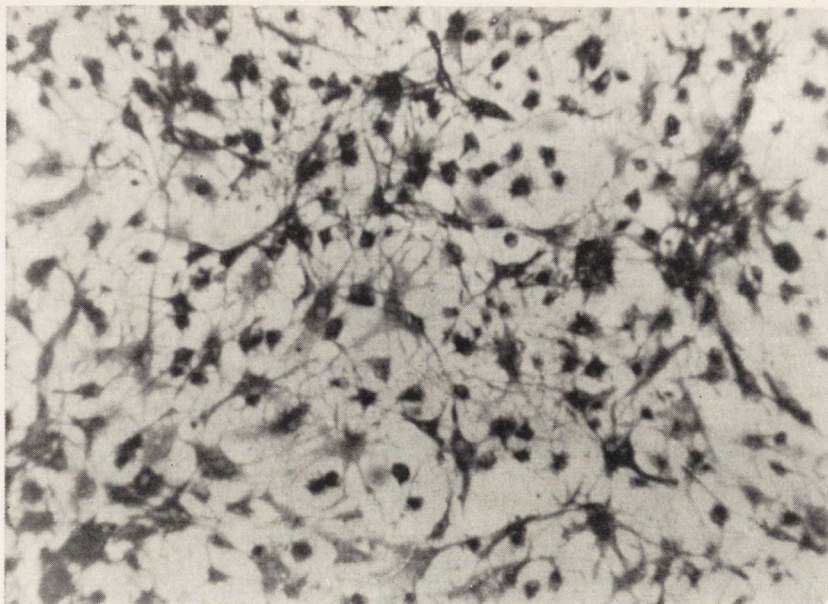


Ryc. 7

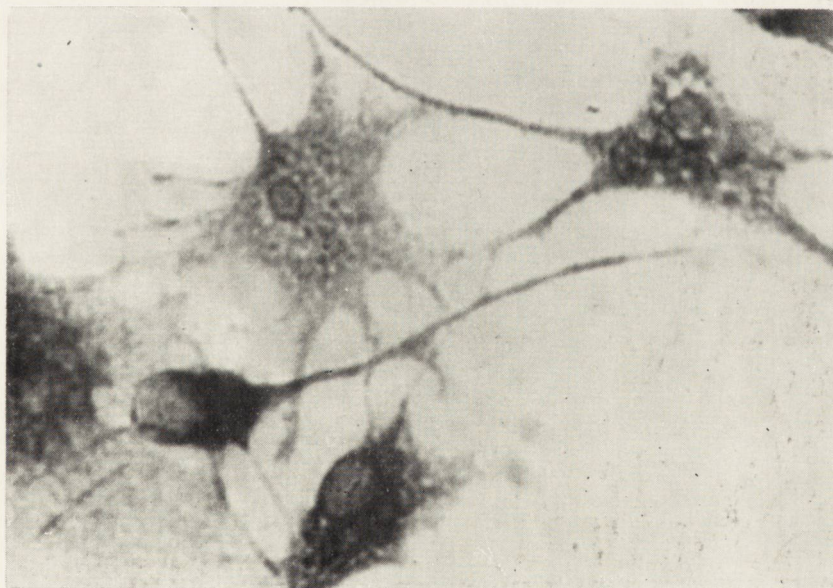


Ryc. 8

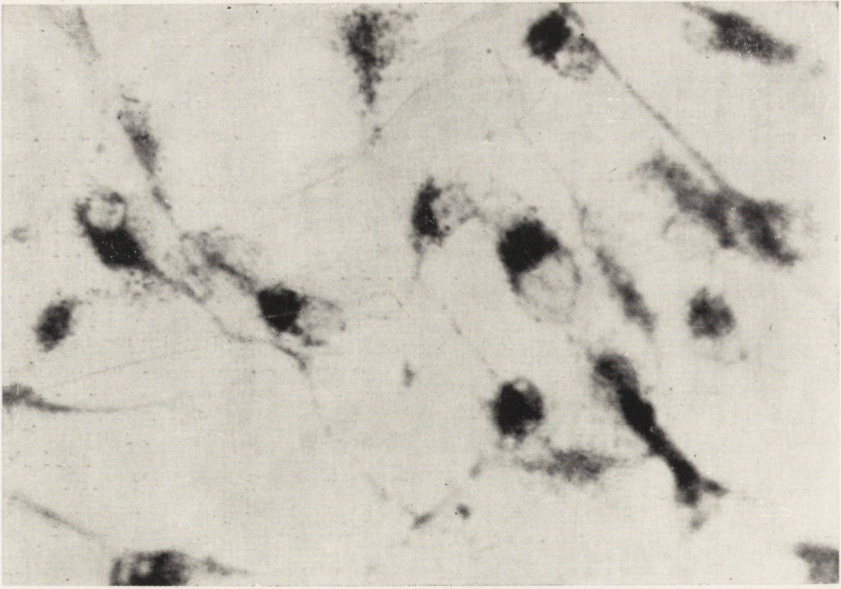




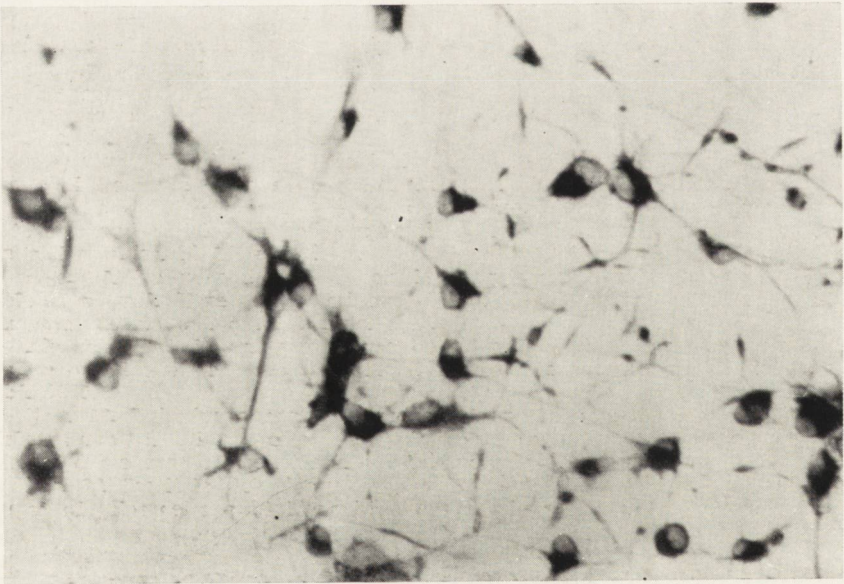
Ryc. 9



Ryc. 10



Ryc. 11



Ryc. 12



- oxidative enzymes. II. Pyridine nucleotide linked dehydrogenases J. Biophys. Biochem. Cytol., 1958, 4, 753—760.
8. Kraśnicka Z., Mossakowski M. J.: Zmienność obrazu morfologicznego gleju w hodowli tkanek. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3.
  9. Lowry O. H.: A study of nervous system with quantitative histochemical methods. *Biochemistry of developing nervous system*. red. Waelsch H. New York Academic Press, 1955, 350—357.
  10. Meyer I., Meyer P.: Enzyme histochemistry of growing and adult oligodendroglia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1964, 40, 89—90.
  11. Mossakowski M. J.: The activity of succinic dehydrogenase in the reactive glia. *Acta Neuropath.*, 1963, 2, 282—290.
  12. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Renkawek K.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. Część I. Dehydrogenazy związane z koenzymem I i dehydrogenaza bursztynowa. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 245—258.
  13. Nachlas M. M., Walker D. G., Seligman A. M.: The histochemical localization of triphosphopyridine nucleotide diaphorase. *J. Biophys. Biochem. Cytology*, 1958, 4, 467—473.
  14. Pearse A. G. E.: *Histochemistry theoretical and applied*. Churchill, London, 1959.
  15. Pearse A. G. E.: Properties of tetrazolium salt and alternative electron acceptor as factors in dehydrogenase histochemistry. *Biochem. J.*, 1961, 78, 14p.
  16. Rubinstein L. J., Smith B.: Triphosphopyridine nucleotide (TPN) diaphorase and TPN-dependent dehydrogenase activity of reactive macrophages in tissue necrosis. *Nature*, 1962, 193, 895—896.
  17. Yonezawa T., Borstein M. B., Murray M.: A histochemical study of oxidative enzymes in cultures of central nervous tissue. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1962, 21, 479—487.

Nadesłano: 15.IV.1965 r.

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

*Ryc. 1.* Typowy dla astrocytów rozkład ziaren formazanowych, wyznaczających miejsca aktywności enzymatycznej. Ziarna formazanowe rozłożone równomiernie w protoplazmie i w wypustkach komórkowych wytwarzają niewielkie zagęszczenie okołojądrowe. Pow. ok. 15 X, ob. 40 X.

*Fig. 1.* Distribution of formazan grains marking the sites of enzymatic activity characteristic of astrocytes. The formazan grains are scattered uniformly in the protoplasm and in the cell processes and slightly more concentrated in the perinuclear zones. Magn. oc. X15, obj. X40.

*Ryc. 2.* Typowy dla oligodendrogleju rozkład ziaren formazanowych. Złogi formazanowe ułożone w zbitej masie wytwarzają charakterystyczną czapeczkę okołojądrową. Pow. ok. 15 X, ob. 20 X.

*Fig. 2.* Distribution of formazan grains typical of oligodendroglia. Compact masses of formazan grains form characteristic perinuclear caps. Magn. oc. X15, obj. X20.

*Ryc. 3.* Dehydrogenaza koenzymu II. Czwarty dzień hodowli. Widoczne liczne astrocyty z typowym dla nich rozkładem aktywności enzymatycznej. Aktywność niska. Pow. ok. 15 X, ob. 40 X.

*Fig. 3.* Dehydrogenase of coenzyme II. Four-day culture. Numerous astrocytes with typical distribution of enzymatic activity. Low activity. Magn. oc. X15, obj. X40.



*Ryc. 4.* Dehydrogenaza koenzymu II. Trzydziesty dzień hodowli. Widoczne astrocyty i oligodendrocyty z typowymi układami aktywności enzymatycznej. W porównaniu z ryc. 3 stwierdza się znaczny wzrost aktywności enzymatycznej. Pow. ok. 15X, ob. 40X.

*Fig. 4.* Dehydrogenase of coenzyme II. Thirty-day culture. Astrocytes and oligodendrocytes with typical distribution of enzymatic activity. Compared with the preceding figure, enzymatic activity is much stronger. Magn. oc. X15, obj. X40.

*Ryc. 5.* Dehydrogenaza glikozo-6-fosforanu. Siódmy dzień wzrostu. Wysoka aktywność enzymatyczna w astro- i oligodendrocytach zarówno w protoplazmie, jak i w wypustkach komórek. Pow. ok. 15X, ob. 20X.

*Fig. 5.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Seven-day growth. High enzymatic activity in astrocytes and oligodendrocytes, both in the protoplasm and in the cell processes. Magn. oc. X15, ob. X20.

*Ryc. 6.* Dehydrogenaza glikozo-6-fosforanu. Dwudziesty ósmy dzień hodowli. Wszystkie komórki widoczne w preparacie wykazują wysoką aktywność enzymatyczną w cytoplazmie i w wypustkach. Złogi cytoplazmatyczne przesłaniają jądro komórki. Pow. ok. 15X, ob. 40X.

*Fig. 6.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Culture on the 28th day. All the cells visible in the preparation exhibit high enzymatic activity in the cytoplasm and processes. Cytoplasmatic deposits obscure the cell nucleus. Magn. oc. X15, obj. X40.

*Ryc. 7.* Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NADP. Drugi dzień hodowli. Przeważają niezróżnicowane komórki glejowe wykazujące wysoką aktywność enzymatyczną. Pow. ok. 15X, ob. 20X.

*Fig. 7.* Isocitric dehydrogenase bound with NADP. Two-day culture. Predominance of undifferentiated glial cells with high enzymatic activity. Magn. oc. X15, obj. X20.

*Ryc. 8.* Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NADP. Dwudziesty ósmy dzień hodowli. Wysoka aktywność enzymatyczna w astrocytach i w oligodendrocytach. Pow. ok. 15X, ob. 20X.

*Fig. 8.* Isocitric dehydrogenase bound with NADP. Culture on the 28th day. High enzymatic activity in astrocytes and oligodendrocytes. Magn. oc. X15, obj. X20.

*Ryc. 9.* Dehydrogenaza  $\alpha$ -glicerofosforanowa. Dwudziesty pierwszy dzień hodowli. Ogólny widok hodowli zawierającej różne rodzaje komórek glejowych. Zwracają uwagę różnice w natężeniu reakcji formazanowej w poszczególnych komórkach, przy ogólnie wysokiej aktywności enzymatycznej. Pow. ok. 10X, obj. 10X.

*Fig. 9.*  $\alpha$ -Glycerophosphate dehydrogenase. Twenty-one-day culture. General view of the culture which contains various types of glial cells. Differences in the intensity of the formazan reaction in different cells, with a generally high level of enzymatic activity. Magn. oc. X10, obj. X10.

*Ryc. 10.* Dehydrogenaza  $\alpha$ -glicerofosforanowa. Dwudziesty ósmy dzień hodowli. Zwraca uwagę różnica w natężeniu i rozkładzie aktywności enzymatycznej w astrocytach i komórce oligodendroglejowej. Pow. ok. 15X, ob. 40X.

*Fig. 10.*  $\alpha$ -Glycerophosphate dehydrogenase. Twenty-eight-day culture. Various intensity and distribution of enzymatic activity in astrocytes and oligodendroglial cells. Magn. oc. X15, obj. X40.

*Ryc. 11.* Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NAD. Dziesiąty dzień hodowli. Przeważają oligodendrocyty ze stosunkowo wysoką aktywnością enzymatyczną. Pow. ok. 15X, ob. 40X.

*Fig. 11.* Isocitric dehydrogenase bound with NAD. Ten-day culture. Predominance of oligodendrocytes with relatively high enzymatic activity. Magn. oc. X15, obj. X40.

*Ryc. 12.* Dehydrogenaza kwasu izo-cytrynowego, związana z NAD. Trzydziesty dzień hodowli. Widoczne różne typy komórek glejowych, wykazujących wysoką aktywność enzymatyczną. Pow. ok. 15X, ob. 10X.

*Fig. 12.* Isocitric dehydrogenase bound with NAD. Thirty-day culture. Various types of glial cells exhibiting high enzymatic activity. Magn. oc. X15, obj. X10.



EWA OSETOWSKA, ZOFIA WRÓBLEWSKA-MULARCZYK

## NEUROPATHOLOGIA DOŚWIADCZALNEGO KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

### II. OBRAZ MÓZGU U MYSZY DOROSŁYCH PO ZAKAŻENIU OBWODOWYM ORAZ U MYSZY OSESKÓW PO ZAKAŻENIU OBWODOWYM I DOMÓZGOWYM\*

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Z Zakładu Wirusologii PZH w Warszawie

Kierownik: dr med. Z. Wróblewska-Mularczyk

Zmiany w mózgu u myszy dorosłych, zakażanych domózgowo wirusami OGL, KFD oraz szczepami Hypr i Kłodobok, okazały się zasadniczo podobne dla wszystkich czterech wirusów (Osetowska, Wróblewska-Mularczyk 1965b). Dla poszczególnych przypadków różnicowa interpretacja obrazu w zależności od użytego wirusa okazała się zupełnie niemożliwa. Równocześnie można było stwierdzić, że materiał zakażany domózgowo nie nadaje się do oceny charakterystycznej topografii procesu zapalnego, ponieważ zmiany były z reguły najbardziej nasilone na tym poziomie, przez który przechodziła igła, wprowadzająca zawiesinę zakażającą.

Badania przeprowadzone obecnie miały na celu porównanie obrazu mózgu po zakażeniu obwodowym, z obrazem histologicznym otrzymanym po zakażeniu domózgowym. Poza tym zestawiono zmiany zachodzące u myszy osesków ze zmianami obserwowanymi u myszy dorosłych.

#### MATERIAŁ I METODA

**Mysz.** Do doświadczeń użyto myszy białych, dorosłych, z hodowli newsobnej, wagi 10—12 g. Myszy dorosłe zakażano w grupach po 10 zwierząt, śródskórną do tylnej łapki, dawką *inoculum* o objętości 0,015 ml. Do badania histologicznego zebrano myszy, które padły pomiędzy 7—9 dniem po zakażeniu, względnie myszy uśpione w tym samym czasie, po wystąpieniu typowych objawów neurologicznych. Nie pobierano do kontroli mózgow od zwierząt, które padły w ciągu nocy.

---

\* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480 U.S. Public Health Service, agreement 227703.

Tabela 1 Wyniki po zakażeniu szczepem Hypr myszy dorosłych obwodowo, myszy oseków obwodowo i domózgowo  
 Table 1. Results of infection with the Hypr strain of adult mice peripherally, and suckling mice peripherally and intracerebrally

Hypr szczep strain	Topografia procesu Topography						Struktura procesu Tissue alterations				
	opony meninges	kora cortex	układ podkor. subcortical structures	pień mózgu brain stem	móżdżek cerebellum	poziom level	limfocyty lympho- cytes	mikroglej microglia	leukocyty leucocytes	krwotok hemorrhage	martwica necroses
z 492/64	X	X	XX	XX	⊙	4	XXX	XXX	—	—	ubytki neuronów neuronal rerefactions
z 493/64	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
z 494/64	X	X	XX	X	X	3	XX	XX	—	—	—
z 495/64	X	XX	XXX	XXX	XX	3, 4, 5	XXX	XXX	—	—	znaczna, wybiórcza great, elective
z 496/64	X	X	XXX	XX	X	2, 3	XX	XX	—	—	znaczna, wybiórcza great, elective
z 496a/64	X	—	X	X	X	2	X	X	—	—	—



Nowo narodzi-  
dzona mysz  
New born  
mouse

z 167/64	X	XX	X	X	X	3, 4	X	X	—	—	rozrzedz. rerefections
z 168/64	X	XX	XXXX	XXX	XX	2, 3, 4	XXX	XXX	X	okołonacz. peri- vascular	znaczne rozrzedz. important rerefections
z 169/64	X	XXX	XXXX	XXX	X	2,3	XXX	X	—	okołonacz. peri- vascular	znaczna, wybiórcza great, elective
z 170/64	X	XXX	XXX	XXX	X	5	XXX	XX	—	okołonacz. peri- vascular	rozrzedz. rerefections
z 171/64	X	XXX	XXXX	XXX	—	2,3	XXX	XXX	XX	okołonacz. peri- vascular	bardzo znaczna very important
z 172/64	X	XX	XXX	XXX	X	2	XX	X	—	okołonacz. peri- vascular	wybiórcza elective

Śródmózgowo  
Intracerebral

z 497/64	X	XX	XXX	XXX	X	?	XXX	X	—	—	pourazowa posttrau- matic
z 498/64	X	X	XX	XX	X	1?	XXX	X	—	—	pourazowa posttrau- matic
z 499/64	X	X	XX	XX	X	?	XX	—	—	—	pourazowa posttrau- matic

Myszy białe, oseski 24—48-godzinne, zakażano domózgowo dawką o objętości 0,01 ml *inoculum*. Oseski zbierano w 5 dniu po zakażeniu padłe i żywe (uśpione). W grupie zakażanej wirusem Kłodobok oseski zostały zjedzone przez matki.

Myszy białe oseski, zakażane obwodowo, otrzymały do skóry grzbietu dawkę 0,15 ml. Myszy usypiano po wystąpieniu objawów typowych.

Wirusy. Myszy dorosłe, zakażenie obwodowe:

szczep Hypr: pasaż 50;  $10^{4,5}$  LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub> dla dorosłych większe niż  $10^{-8,5}$ );

szczep Kłodobok: pasaż 37;  $10^{4,6}$  LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub> =  $10^{-8,5}$ );

wirus KFD, pasaż 16;  $16^6$  LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub> większe niż  $10^{-8,5}$ );

wirus OGL, pasaż 16;  $10^6$  LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub> =  $10^{-7}$ ).

Myszy oseski, zakażenie domózgowe: wirusy tych samych pasaży;

Hypr;  $10^{4,6}$  LD<sub>50</sub>; OGL;  $10^3$  LD<sub>50</sub>; KFD;  $10^{4,6}$  LD<sub>50</sub>.

Myszy oseski, zakażane obwodowo:

szczep Hypr — pasaż 48, szczep Kłodobok — pasaż 34, wirus KFD — pasaż 19, wirus OGL — pasaż 14. Koncentracja wirusowa około 1000 LD<sub>50</sub> (0,03 ml dla myszy domózgowo).

Mózgi utrwalone w formolu zatapiano w jednym bloczku w parafinie i krajano w seriach nieciągłych co 20 skrawek. Barwienie H—E i fiolet kryzylu.

## WYNIKI

### *Grupa I. Hypr. Myszy dorosłe zakażane obwodowo. Myszy oseski zakażane domózgowo i obwodowo*

Na 6 myszy dorosłych, przebadanych histologicznie, u jednej nie stwierdzono w mózgu w ogóle zmian zapalnych, u jednej zmiany niewielkie, w postaci nacieków pojedynczych na danym skrawku, przy czym w serii po kilka skrawków było zupełnie wolnych od zmian. W tych wszystkich przypadkach, w których rozwinął się pełny obraz zapalenia mózgu, kora wykazywała mniejsze uszkodzenie niż istota biała, zwoje podstawy, struktury pnia i mózdzek. Większą koncentrację nacieków obserwowano na poziomach tylnych, przechodzących przez międzymózgowie i śródmózgowie. Martwice typu elektywnego, w postaci ubytków i rozleglejszych opustoszeń neuronalnych, występowały regularnie. Morfologia poszczególnych nacieków odpowiadała w podstawowych zarysach morfologii nacieków obserwowanych u myszy zakażanych domózgowo. Nacieki występowały przy naczyniach średnich i małych ze zbitą obrączką limfocytów tuż przynaczyniowo i z rozproszonym mikroglejem pałeczkowatym, przemieszanym z luźno rozsypanymi limfocytami w otoczeniu naczynia (ryc. 1). Ani razu nie spotkano większej przymieszki leukocytów ani też nie obserwowano krwotoków śródmózgowych.

U 6 osesków zakażonych obwodowo, we wszystkich przypadkach wystąpiły bardzo ciężkie zmiany zapalne. Kora była prawie zawsze zajęta niemal w równym stopniu, co struktury podkorowe i istota biała. Nieco



mniejsze zmiany obserwowano się w mózdzku. Poziomy przodomózgowia oraz struktury wężomózgowia we wszystkich przypadkach były mocniej wciągnięte w proces chorobowy niż śródmózgowie. Proces zapalny cechował się wybiórczym powinowactwem do naczyń włosowatych i przedwłosowatych. Kora była „namaczkowana” naciekami przy kapilarach, utworzonymi przez grudkowate skupiska kilku limfocytów (ryc. 2). Udział mikrogleju w tych naciekach był wyraźnie mniejszy niż u myszy dorosłych. W dwóch przypadkach spostrzegano pojedyncze leukocyty. Prawie we wszystkich przypadkach występowały liczne, drobne przynaczyniowe skupiska erytrocytów, wydostających się z naczyń *per diapedesim*. W stosunku do małego zasięgu poszczególnych nacieków, uderzająca była rozległość opustoszeń i elektywnych martwic korowych. Neurony albo zanikały zupełnie, albo zmienione homogenicznie rozplływały się w podłożu (ryc. 3).

U osesków zakażanych domózgowo występowały przede wszystkim rozległe martwice rozplływne na poziomie wkłucia, rozlewające się na poziomy sąsiednie. Wobec bardzo małych rozmiarów mózgu, obraz martwicy urazowej dominował w tym materiale nad obrazem zapalenia. Sporadyczne nacieki spotykane obok pól martwiczych miały także tendencję do trzymania się naczyń włosowatych. Współudział mikrogleju był niewielki. Natomiast w obrębie i w otoczeniu pól martwiczych obserwowano luźno, bezstrukturalnie rozsypane limfocyty i niekiedy pojedyncze leukocyty (ryc. 4). Często były one przemieszane z ziarnistym detrytem tkankowym. Ani razu w polach martwicy nie znaleziono makrofagów.

*Grupa II. Szczep Kłodobok: myszy dorosłe i oseski, zakażane obwodowo.*

Na 9 myszy przebadanych histologicznie tylko u jednej stwierdzono niewielkie nacieki limfocytarne w oponach, natomiast w mózgu nie było w ogóle zmian zapalnych. W dwóch przypadkach (z.554/64 i z.557/64) zmiany zapalne były minimalne, w postaci pojedynczych nacieków obserwowanych co kilka skrawków. Podobnie jak w grupie Hypr, można było bez trudu zauważyć przewagę uszkodzeń zapalnych istoty białej, zwojów podstawy, jąder śródmózgowia i opuszki w stosunku do kory. Tylko w jednym przypadku (z.555/64) zmiany zapalne z równym nasileniem koncentrowały się w mózdzku (ryc. 5). Wśród zwojów podstawy więcej nacieków spotykało się w jądrach wzgórza, szczególnie w grupach przyśrodkowych, niż w *putamen* i w *caudatum*. W śródmózgowiu więcej zmian występowało w nakrywce niż w podstawie. W dwóch przypadkach w nacieku, poza limfocytami i mikroglejem, obserwowano przymieszkę leukocytów. Nacieki miały charakter typowy, niekiedy nacieki od naczyń sąsiednich zlewały się ze sobą, tworząc niewielkie

Tabela 2. Wyniki po zakażeniu szczepem Klodobok myszy dorosłych i oseków obwodowo  
 Table 2. Results of peripheral infection of adult and suckling mice with the Klodobok strain

Kłodobok szczep strain	Topografia procesu Topography						Struktura procesu Tissue alterations				
	opony meninges	kora cortex	układ podkor. subcortical structures	pień mózgu brain stem	mózdzek cerebellum	poziom level	limfocyty limpho- cytes	mikroglej microglia	leukocyty leucocytes	krwotok hemor- rhage	martwica necroses
z 553/64	X	—	XXX	XX	∅	3	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 554/64	X	XX	X	X	∅	4	XX	XX	—	—	ubytki neuro- nów neuronal rere- factions
z 555/64	X	—	XXX	XXX	XXX	3, 4, 5	XXX	XXX	XX	—	wybiórcza elective
z 556/64	X	XX	XXX	XXX	—	3, 4	XXX	XXX	X	—	wybiórcza elective
z 557/64	X	—	X	—	—	?	X	—	—	—	—
z 558/64	X	X	XX	XX	X	3, 4	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 559/64	X	X	XX	XX	X	3, 4	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 560/64	X	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—
z 561/64	X	X	XXX	XXX	X	3, 4	XX	XX	—	—	wybiórcza elective



z 159/64	X	X	XX	XXX	XXX	5	XXX	X	X	—	znaczna important
z 160/64	X	XXX	XX	XX	X	1, 2	XXX	XX	X	okołonacz. peri-vascular	bardzo znaczna very important
z 161/64	X	XXX	XX	XX	$\bar{X}$	4	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 162/64	X	XX	X	X	X	4	X	X	—	okołonacz. peri-vascular	wybiórcza elective
z 163/64	X	$\bar{X}$	X	$\bar{X}$	$\bar{X}$	2	X	$\bar{X}$	—	okołonacz. peri-vascular	ubytki neuro- nów neuronal rere- factions
z 164/64	X	X	$\bar{X}$	$\bar{X}$	X	2	X	$\bar{X}$	—	okołonacz. peri-vascular	wybiórcza elective
z 165/64	X	X	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$	?	X	—	—	—	—
z 166/64	X	X	XX	XXX	XX	4, 5	XX	XX	—	—	znaczna important

Tabela 3. Wyniki zakażenia wirusem KFD myszy dorosłych obwodowo, osesków — obwodowo i domózgowo  
 Table 3. Results of infection with the KFD virus of adult mice peripherally and suckling mice peripherally and intracerebrally

Virus KFD	Topografia procesu Topography						Struktura procesu Tissue alterations				
	opony meninges	kora cortex	układ podkor. subcortical structures	pień mózgu brain stem	mózdzek cerebellum	poziom level	limfocyty lymphocytes	mikroglej microglia	leukocyty leucocytes	krwotok hemorrhage	martwica necroses
z 500/64	X	X	—	—	—	—	X	—	—	—	—
z 501/64	X	X	XX	XX	∅	3, 4	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 502/64	X	X	XXX	XXX	XXXX	3, 4, 5	XXX	XXX	—	—	wybiórcza elective
z 503/64	X	X	XX	XX	X	4	XX	XX	X	—	ubytki neuronów neuronal rerefactions
z 504/64	X	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—
z 505/64	X	—	—	X	X	—	X	X	—	—	—
z 505/64	X	X	—	—	—	—	X	X	—	—	—

<http://rcin.org.pl>



Nowo narodzi-  
dzona mysz  
New born  
mouse

z 174/64	X	XXX	XXX	XX	X	1, 2	XXX	XX	—	—	b. znaczna, śródkorowa very important intracortical
z 175/64	X	XXX	X	X	X	1, 2	XXX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 176/64	X	XX	XXX	XXXX	XX	4	XXX	XXX	—	—	wybiórcza elective
z 177/64	X	XXX	XXX	XXX	XXX	all	XXX	X	XX	—	wybiórcza elective
z 178/64	X	XXX	XXX	XXXX	X	3, 4	XXX	XX	X	—	znaczna important
z 179/64	X	XXX	X	X	X	3	XX	X	—	—	wybiórcza elective

Śródmózgowo  
Intracerebral

z 507/64	X	XXX	XXXX	XXXX	XXX	3, 4	XXX	XXX	X	—	pourazowa posttraumatic
z 508/64	X	XXX	XXX	X	X	3	XXX	XXX	—	—	pourazowa posttraumatic

pole martwicy zapalnej (ryc. 6). Zaniki neuronalne i opustoszenia w korze stanowiły w obrazie mikroskopowym element wtórny w stosunku do nacieków zapalnych.

U osesków zakażonych obwodowo zapalenie mózgu rozwinęło się we wszystkich przypadkach, w jednym (z.165/64) zmiany zapalne, choć wyraźne, były stosunkowo niewielkie, ograniczone głównie do dość szeroko rozrzuconych małych, przynacyniowych nacieków w korze, przypominających grudki neuronofagiczne (ryc. 7). W całej tej grupie nacieki przynacyniowe miały taki sam charakter morfologiczny, jak w grupie Hypr; również i tu występowała duża skłonność do drobnych wynacynień. We wszystkich przypadkach wybiórcze martwice korowe były bardzo duże i rozległe i stanowiły charakterystyczny składnik zmian w mózgu.

*Grupa III. Wirus KFD. Myszy dorosłe zakażane obwodowo, oseski zakażane obwodowo i domózkowo*

Z 7 myszy przekazanych do kontroli tylko u trzech stwierdzono występowanie pełnego obrazu zapalenia mózgu. U wszystkich stwierdzało się natomiast niewielkie limfocytarne zapalenie opon, w postaci luźnego, rozlanego nacieku. U trzech myszy, poza zapaleniem opon, tu i ówdzie, bądź to odoonowo, bądź niezależnie od opon, występowały pojedyncze nacieki zapalne śródmózkowe, po dwa, trzy nacieki na kilkadziesiąt przejrzanych skrawków. Martwice korowe występowały tylko w przypadkach z pełnym obrazem zapalenia mózgu. W przypadkach tych topografia zmian i charakter nacieków były takie same, jak w grupie Hypr.

U wszystkich zakażonych obwodowo osesków zmiany zapalne były bardzo nasilone, przy czym uderzająca była przewaga uszkodzenia kory nad uszkodzeniem struktur podkorowych. Poza podobnymi, jak w grupach poprzednich, małymi naciekami przy kapilarach, zwracały uwagę duże martwice. Pomiędzy niemal nieuszkodzonymi naciekiem nacyniami obserwowano się rozpad neuronów korowych aż do detrytu, czasami zaś wśród neuronów o zatartej budowie pojedyncze, rozsypane limfocyty, a nawet leukocyty (ryc. 8). Właściwie w żadnej z grup poprzednich nie obserwowano takiego nasilenia uszkodzeń mózgu, jak w tej grupie przypadków. U dwóch osesków zakażonych domózkowo zmiany zapalne były duże, o charakterze podobnym jak u osesków zakażonych obwodowo, w obrazie mózgowia dominowały jednak martwice pourazowe o charakterze morfologicznym, takim samym jak w grupie Hypr.



Grupa. IV. Wirus OGL. Myszy dorosłe zakażane domózgowo, oseski.  
zakażane domózgowo i obwodowo

U myszy dorosłych tylko w jednym przypadku wystąpił obraz typowego, kleszczowego zapalenia mózgu, z przewagą zajęcia śródmózgowia, opuszki i mózdzku, z naciekami limfocytarnymi i mikroglejowymi o charakterystycznym układzie. W dwóch przypadkach zmian zapalnych nie było zupełnie, poza nieznacznym pomnożeniem limfocytów w oponach. Pozostałe myszy były wszystkie klinicznie bezobjawowe. W badaniu histologicznym stwierdzono tu i ówdzie pojedyncze nacieki, głównie jednorzędowe limfocytarne bez udziału mikrogleju, lub z pojedynczymi pałeczkami. Na ogół nie spotykano więcej jak 2—3 naczyń z obrączką jednorzędową limfocytów na cały przypadek.

Uzyskano tylko jeden mózg nadający się do badania od zakażonych obwodowo osesków. Nie stwierdzono w nim również zmian zapalnych, poza pojedynczymi limfocytami w oponach.

U osesków, którym zawiesinę wirusów (*inoculum*) podano domózgowo, wystąpiły zmiany zapalne w postaci typowych, małych nacieków grudkowych przy kapilarach, przede wszystkim jednak na poziomach wkłucia obserwowano rozległe martwice pourazowe.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przypadkach, w których rozwinął się pełny obraz zapalenia mózgu, nie można uchwycić żadnych różnic podstawowych, które pozwoliłyby rozpoznać, jaki wirus został użyty do doświadczenia. Zachodzi tutaj zasadnicza zgodność wyników z uzyskanymi dla myszy dorosłych, zakażonych domózgowo.

Podstawowa różnica zaznacza się natomiast w potencjalnej patogenności wirusów podanych obwodowo, w stosunku do tkanki mózgowej. W przypadkach podawania *inoculum* domózgowo chorowało 100% zakażonych zwierząt. U myszy zakażanych obwodowo, częstość zajęcia ośrodkowego układu nerwowego jest, szczególnie w grupie myszy dorosłych, zmienna dla poszczególnych wirusów.

Szczep Hypr i szczep Kłodobok, klasyczne szczepy zapalenia mózgu, wywołały zapalenie prawie we wszystkich przypadkach, poza pojedynczymi wyjątkami. Dla wirusa KFD i dla wirusa OGL, które nie są zasadniczo wirusami zapalenia mózgu, lecz w warunkach naturalnych wywołują chorobę uogólnioną całego organizmu (por. Osetowska, Wróblewska-Mularczyk, Wiśniewski 1965 a), do uszkodzenia mózgu dochodzi w przypadkach poszczególnych. W grupie OGL obserwuje się wystąpienie objawów zapalnych tylko u jednej myszy. Wirus ten uważany

Tabela 4. Wyniki zakażenia wirusem OGL (OHF) myszy dorosłych obwodowo, osesków — obwodowo i domózgowo  
 Table 4. Results of infection with the OGL (OHF) virus of adult mice peripherally and suckling mice peripherally and intracerebrally

Virus OGL (OHF)	Topografia procesu Topography						Struktura procesu Tissue alterations				
	opony meninges	kora cortex	układ podkor. subcortical structures	pień mózgu brain stem	mózdzek cerebellum	poziom level	limfocyty lympho- cytes	mikroglej microglia	leukocyty leucocytes	krwotok hemorrhage	martwica necroses
Dorosła mysz Adult mouse											
z 484/64	X	X	X	XX	XXX	5	XX	XX	—	—	wybiórcza elective
z 485/64	X	—	X	X	—	—	X	—	—	—	—
z 486/64	X	X	X	—	—	—	X	—	—	—	—
z 487/64	X	X	X	X	—	—	X	X	—	—	—
z 488/64	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
z 489/64	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nowo naro- dzona mysz New born mouse											
z 173/64	X	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—
Sródmózgowo Intracerebral											
z 490/64	X	X	XX	XX	XX	3	XX	X	—	—	pourazowa posttraumatic
z 491/64	X	XX	XX	XX	XX	2	XX	X	—	—	pourazowa posttraumatic



był przez nas za całkowicie niepatogeny dla mózgu przy podaniu obwodowym, okazuje się jednak, że przy indywidualnej wrażliwości może dojść do zapalenia mózgu także i przy zakażeniu na tej drodze.

Zakażenie obwodowe myszy dorosłej jest zatem na pewno mniej wygodnym testem dla określenia złośliwości wirusa dla wirusologów, natomiast z punktu widzenia odczynów tkankowych daje wyniki bardziej interesujące.

Obraz histologiczny w grupie myszy, wszystko jedno czy to dorosłych, czy oseków zakażonych domózgowo, jest zafalszowany czynnikiem traumatyzującym, jakim jest wkłucie i rozepchnięcie tkanki przez wprowadzony płyn. Szczególnie duże zniszczenie w mózgu obserwuje się u oseków, u których zmiany zapalne są właściwie pokryte przez zmiany martwicze na wszystkich poziomach. Ocena topografii i struktury procesu właściwych dla samej reakcji mózgu na oddziaływanie wirusa jest w tych warunkach niemożliwa do przeprowadzenia.

W grupie obwodowej, u myszy dorosłych występują wyraźne predylekcje topograficzne. Kora uszkodzona jest mniej, natomiast istota biała, zwoje podstawy, jądra śródmózgowia, opuszki, mózdzek uszkodzone są więcej. Istnieją pewne wybiórcze powinowactwa do niektórych układów jądrowych, jak np. większe skupianie się nacieków zapalnych we wzgórzu niż w skorupie i jądrze ogoniastym, w nakrywce śródmózgowia — większe niż w podstawie.

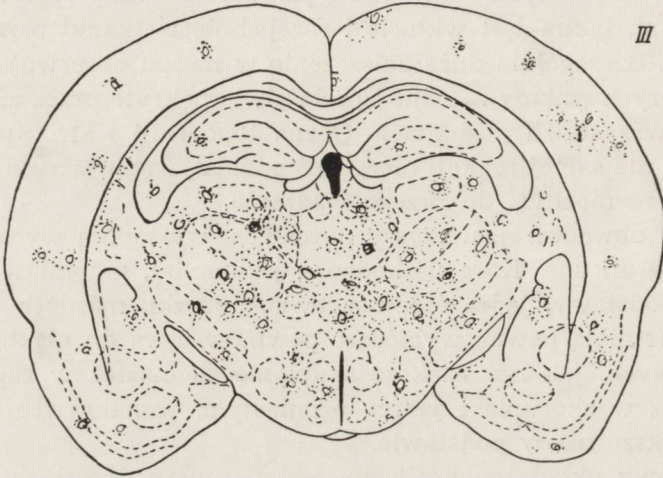
Podstawowy układ topograficzny jest u myszy dorosłych jednakowy we wszystkich grupach wirusowych. Ilustrują go schematy 1 i 2, odpowiadające poziomowi III i IV (por. Osetowska, Wróblewska-Mularczyk 1965 b).

Typ nacieku zapalnego jest zasadniczo taki sam w obu przebiegach zapalenia mózgu, niezależnie od zakażenia obwodowego czy domózgowego. Przy zakażeniu obwodowym stwierdza się jednak mniejszy udział leukocytów oraz brak ognisk krwotocznych, które najprawdopodobniej były związane ze współistnieniem urazu. Martwice towarzyszące zmianom zapalnym mają tu charakter elektrywnych martwic neuronalnych.

Oseki zakażane obwodowo chorują we wszystkich przypadkach, poza zakażeniem obwodowym wirusem OGL. Obraz jest podobny dla zakażenia wywołanego różnymi wirusami, ale różny od obrazu występującego u myszy dorosłych.

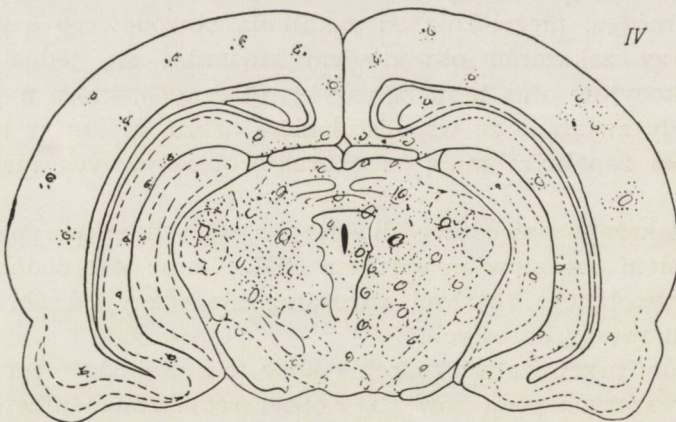
U oseków przeważa uszkodzenie kory nad uszkodzeniem istoty białej i jąder szarych podkorowych. Koncentracja zmian przeważa w poziomach przednich, zaznacza się także pewna tendencja do grupowania się nacieków zapalnych w częściach podstawnych mózgu, odpowiadających strukturom wężomózgowia (Schemat 3 i 4).

Ta pewna wybiórczość lokalizacyjna mogłaby sugerować drogę zakażenia przez osłonki nerwów węchowych, obok lub zamiast drogi hematogennej. Zwolennikiem takiej patogenetyki w kleszczowych zapaleniach mózgu jest m.in. Környey (1962 i 1964). Uszkodzenie kory wyraża się u osesków nie tylko nagromadzeniem nacieków zapalnych, ale także niewspółmiernie do rozmiarów nacieków rozległymi martwicami śródkorowymi. Całe pola opustoszałe są z neuronów lub też widzi się



*Schemat 1.* Topografia zmian u myszy dorosłej po zakażeniu obwodowym. Poziom wzgórza.

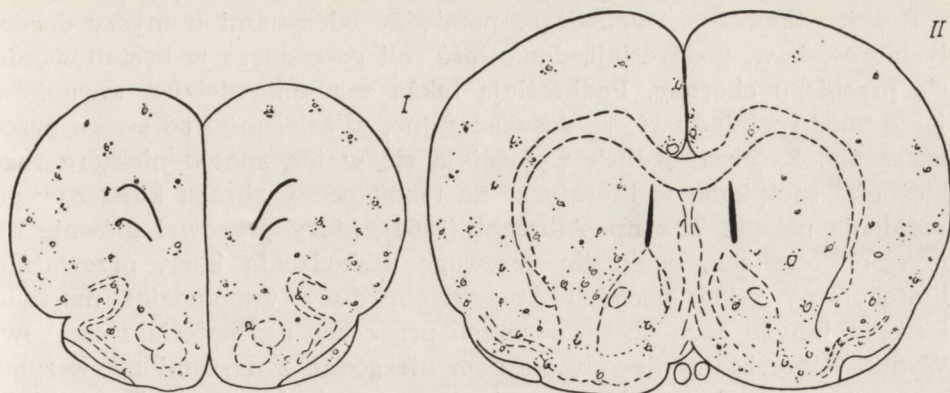
*Scheme 1.* Topography of the lesions in adult mice after peripheral infection. Level of the thalamus.



*Schemat 2.* Topografia zmian u myszy dorosłej po zakażeniu obwodowym. Poziom śródmózgowia.

*Scheme 2.* Topography of the lesions in adult mice after peripheral infection. Level of the mesencephalon.





Ryc. 3

Ryc. 4

*Schemat 3.* Topografia zmian u myszy osesków po zakażeniu obwodowym. Poziom czołowy, początek węchomózgowia.

*Scheme 3.* Topography of the lesions in suckling mice after peripheral infection. Frontal level, beginning of the rhinencephalon.

*Schemat 4.* Topografia zmian u myszy osesków po zakażeniu obwodowym. Początek zwojów podstawy, struktury węchomózgowia.

*Scheme 4.* Topography of the lesions in suckling mice after peripheral infection. Level of the beginning of the basal ganglia and rhinencephalic structures.

ławice neuronów homogennych o zatartej strukturze, rozplywających się w podłożu. Na tle tak spłowiałej kory odbijają tylko drobne punkcikowate nacieki okołowłośniczkowe. Charakter samego nacieku ulega u osesków zmianie o tyle, że zaznacza się tu wyraźne powiązanie nacieku z naczyniami najmniejszymi. Nacieki te mają postać małych, zbitych grudek limfocytarnych, niemal bez udziału mikrogleju. Przy naczyniach większych nacieki odzyskują morfologię typową rozproszonego układu limfocytów i mikrogleju, ale ilościowo przeważają nacieki przywłośniczkowe. Stosunkowo często widzi się także drobne krwotoczki przynaczyniowe. Opisane różnice są na tyle uderzające, że pozwalają na rozpoznanie histologiczne, przynajmniej w przypadkach typowych, „wieku” myszy użytej do doświadczenia, co wskazywałoby na decydującą rolę podłoża w kształtowaniu się reakcji tkankowych na jeden i ten sam czynnik zakaźny.

U osesków zakażonych domógowo obraz podobnie jak u myszy dorosłych zmieniony był pod wpływem towarzyszącego urazu. Jako zjawisko ciekawej reakcji tkankowej, zasługuje na podkreślenie występowanie w tej grupie limfocytarnych „wysiewów” do martwic. Jest rzeczą charakterystyczną, że limfocyty nie pozostają w wyraźnym związku z naczyniami i w układzie swoim nie są podobne do żadnego ze znanych odczynów zapalnych symptomatycznych, choć prawdopodobnie należy ich obecność zaliczyć do tego właśnie typu reakcji.



Różnice tkankowe, zachodzące pomiędzy odczynami u myszy dorosłych i osesków, podkreślają doniosłość roli gospodarza w kształtowaniu się przebiegu choroby. Podkreślają także znaczenie doboru warunków jakie musi spełniać zwierzę doświadczalne, w zależności od swego przeznaczenia. Zarazem jednak wyjaśniają się w ten sposób niektóre rozbieżności spotykane w literaturze na temat oceny obrazu kleszczowego zapalenia mózgu. Tak np. Albrecht (1962), który pracował głównie na myszach oseskach, podkreśla przewagę uszkodzenia kory, przeważnie limfocytarny skład nacieków zapalnych, duży współudział martwicy i szereg innych cech obserwowanych przez nas na materiale osesków. Wyniki Albrechta wydawały się nam niezgodne z naszymi pierwszymi pracami, wykonywanymi wyłącznie na myszach dorosłych. Te rozbieżności w obserwacjach wynikały, jak się okazuje, po prostu z wieku myszy, użytych do doświadczeń.

#### WNIOSKI

Wnioski nasuwające się na podstawie powyższych rozważań dadzą się podsumować w kilku punktach.

1. U myszy zakażonej obwodowo wirusami kleszczowego zapalenia mózgu szczep Hypr i szczep Kłodobok oraz wirusem KFD i wirusem OGL (OHF) obraz mózgu jest jednakowy, niezależnie od wirusa użytego do doświadczenia, podobnie jak to miało miejsce u myszy zakażanej tymi samymi wirusami domózgowo.

2. Przy podaniu obwodowym różnie kształtuje się jednak patogenność dla mózgu poszczególnych wirusów. Szczepy Hypr i Kłodobok wywołały zapalenie prawie we wszystkich przypadkach, wirus KFD w 3 przypadkach na 7, a wirus OGL tylko w jednym na 6 przypadków przekontrolowanych histologicznie. U osesków tylko wirus OGL nie wywołał zapalenia mózgu po podaniu obwodowym.

3. Istnieją zasadnicze różnice w kształtowaniu się obrazu zapalenia kleszczowego mózgu u myszy dorosłej i oseska, po podaniu obwodowym. U myszy dorosłej stwierdza się przewagę uszkodzenia istoty białej i struktur szarych podkorowych oraz poziomów zwojów podstawy i śródmózgowia. U osesków uszkodzona jest więcej kora i okolice podstawne mózgu, odpowiadające strukturom wężomózgowia. W nacieku u myszy dorosłej stwierdza się charakterystyczny układ rozproszony mikrogleju i limfocytów dookoła naczyń średnich i małych. U oseska nacieki związane są z włóściczkami i przedwłóściczkami, przeważają w nacieku limfocyty występujące w układach drobnych grudek. Martwice elektywne neuronalne są znacznie cięższe i rozleglejsze u myszy osesków.



4. Zmiany zapalne powstające u osesków po zakażeniu śródmózgowym są przesłonięte rozległymi martwicami pourazowymi (po wkłuciu). Podobnie jak u myszy dorosłej, obraz ten nie nadaje się do oceny charakterystycznych cech procesu.

5. Dla czterech przebadanych wirusów pokrewnych immunologicznie i biologicznie, o kształtowaniu się odrębnych odczynów tkankowych decydują różnice biologiczne podłoża mózgowego.

Э. Осетовска, З. Врублевска-Мулярчик

## НЕВРОПАТОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

II. Картина мозга у взрослой мыши после периферической инфекции и у новорожденных мышей после периферической и центральной инфекции

### Содержание

Исследования проводились с вирусами KFO, OGL (OHF) и с классическими штаммами энцефалита, чешским штаммом Гипр и польским — Клодобок. Периферическим путем инфицировали взрослые, белые мыши весом 10—12 г, а новорожденные мыши 1—2 дневного возраста периферически и внутримозгово. Мышей инфицировали по группам в 10 штук. Для гистологического контроля брались мозги от умерщвленных животных после появления симптомов заболевания, либо в случае их отсутствия на 7 день после инфекции.

У всех мышей инфицированных периферическим путем картина мозга была одинаковой, независимо от употребляемого вируса, с условием, что развилась полная картина энцефалита. Зато патогенность для мозга была разная для разных вирусов. В группе KDF заболело только 3 мыши на 7, в группе OGL только у одной на 6 взрослых мышей развилась полная картина энцефалита. Новорожденные мыши после периферической инфекции имели энцефалит во всех случаях, кроме группы OGL. В морфологической картине мозга новорожденной и взрослой мышей существовали зато основные различия. Энцефалит у взрослой мыши локализуется в белом веществе, ганглиях основания и структурах ствола, кора остается в основном непораженной. Воспалительный микроглиевый и лимфоцитарный по своей структуре инфильтрат поражает главным образом средние и мелкие сосуды. У новорожденных мышей повреждается прежде всего кора и структуры обонятельного мозга. Инфильтраты поражают капилляры и прекапилляры а в их составе преобладают лимфоциты. Элективные кортикальные некрозы у новорожденных мышей инфицированных периферическим путем достигают значительно больших размеров чем у взрослых мышей. Воспалительные изменения, развивающиеся у новорожденных мышей инфицированных церебральным путем не пригодны для оценки процесса поскольку маскируются обширными травматическими некрозами, образующимися вследствие введения иглы и инокулом в мозговую ткань. Для четырех исследованных вирусов, сходных по своим иммунологическим и биологическим признакам, о образовании разных тканевых реакций, решают различия биологической мозговой стромы и путь внедрения инфекции.



E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk

## NEUROPATHOLOGY OF EXPERIMENTAL TICK-BORNE ENCEPHALITIS

## II. Cerebral changes in adult mice infected peripherally and in suckling mice infected peripherally and intracerebrally

## Summary

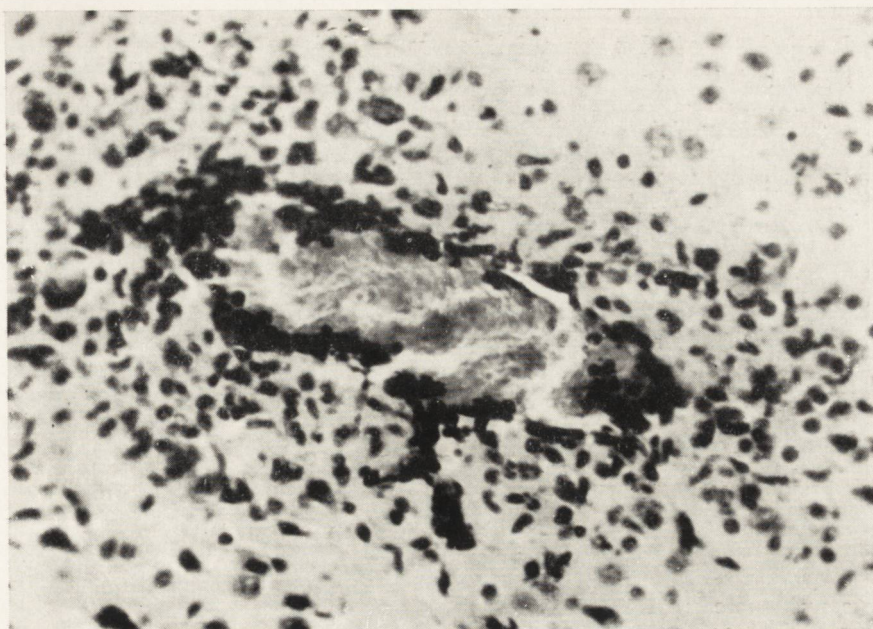
Experiments were carried out with the KFD, OGL (OHF) viruses and with the classic strains of encephalitis viruses, the Czech Hypr strain and with the Polish Klodobok strain. Adult white mice weighing 10–12 g were inoculated peripherally, and 1–2-day suckling mice were inoculated peripherally and intracerebrally. Groups of 10 mice were inoculated. For histologic investigation, the brains were obtained from mice anesthetized after the clinical symptoms had subsided, or if no clinical symptoms developed, on the seventh day after inoculation.

In all the peripherally inoculated mice, a similar cerebral pattern was observed, regardless of the virus used in the experiment, provided the full picture of encephalitis developed. On the other hand, the cerebral pathogenicity of the different strains varied. In the group of mice inoculated with the KFD virus, only 3 out of 7 mice developed disease, and in the group infected with the OGL virus only one out of 6 adult mice. All the suckling mice inoculated peripherally, with the exception of the OGL group, developed encephalitis. Fundamental differences were observed in the morphologic pattern of the brains of the adult and suckling mice. In adult mice, encephalitis is localized in the white substance, basal ganglia and brain-stem structures, while the cortex is relatively spared. Mainly the medium and small caliber vessels are involved in the inflammatory infiltration composed of microglial and lymphocytic cells. In suckling mice mainly the cortex and rhinencephalic structures are damaged. The infiltrations are associated chiefly with capillary and precapillary vessels and are composed predominantly of lymphocytes. Elective cortical necrosis is much more extensive in suckling mice inoculated peripherally than in adult mice. The inflammatory lesions in suckling mice inoculated intracerebrally are not characteristic because they are masked by extensive posttraumatic necrosis as a result of the insertion of the needle and injection of the inoculum into the cerebral tissue. The different tissue reactions to the four immunologically and biologically related viruses that were studied are a result of biologic differences of the cerebral substrate and of different routes of inoculation.

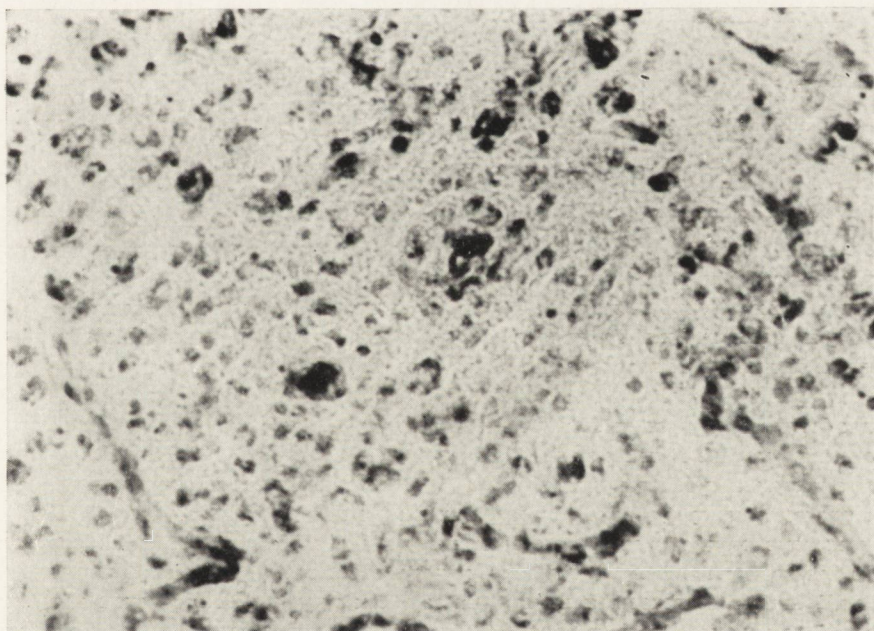
## PIŚMIENNICTWO

- 1 Albrecht P.: Pathogenesis of experimental infection with tick-borne encephalitis virus. „Biology of viruses of the tick-borne encephalitis complex” Symposia ČSAV. Praha, 1962, 247–257.
- 2 Környey St.: Zur vergleichenden Pathologie der Zeckenencephaliden. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1955, 61, 231–235.
- 3 Környey St.: Konsultacja osobista. 1964.



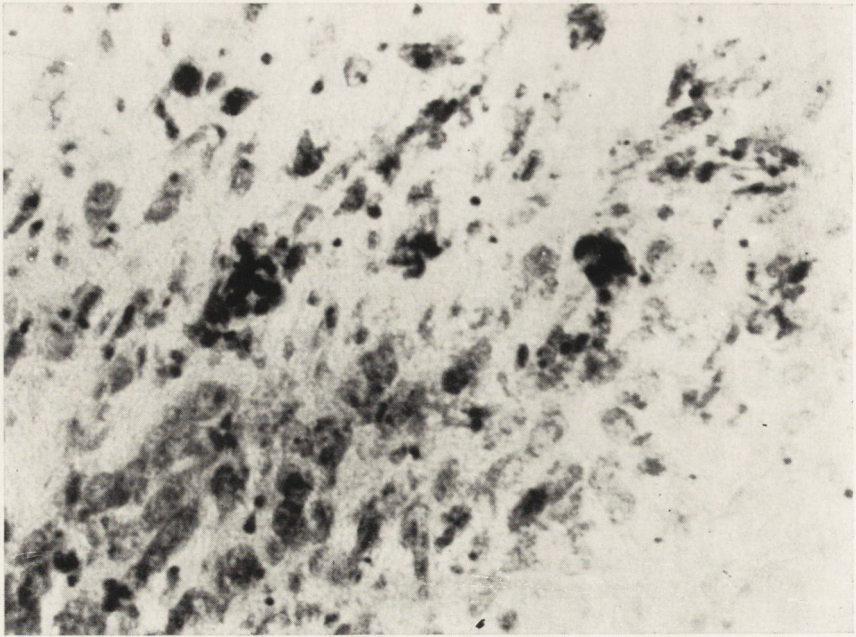


Ryc. 1

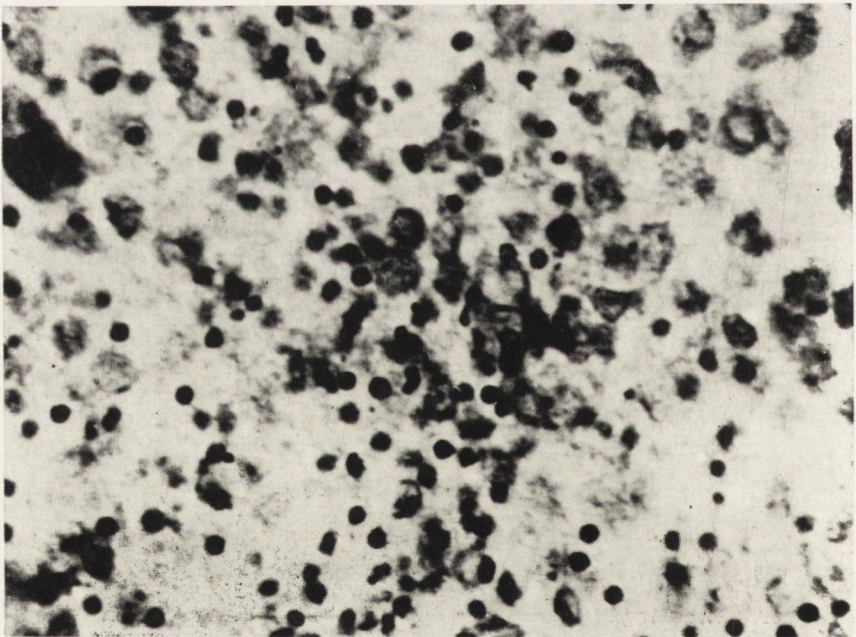


Ryc. 2



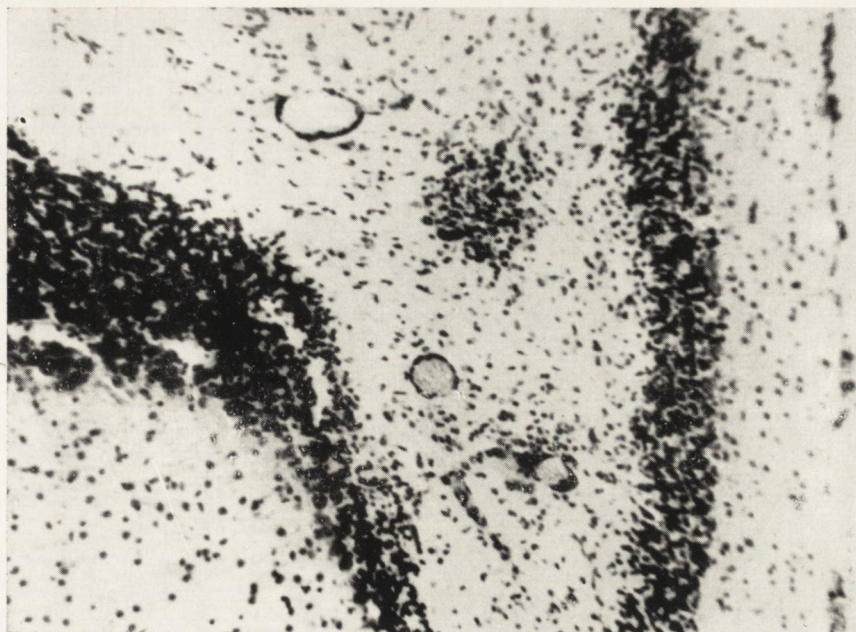


Ryc. 3

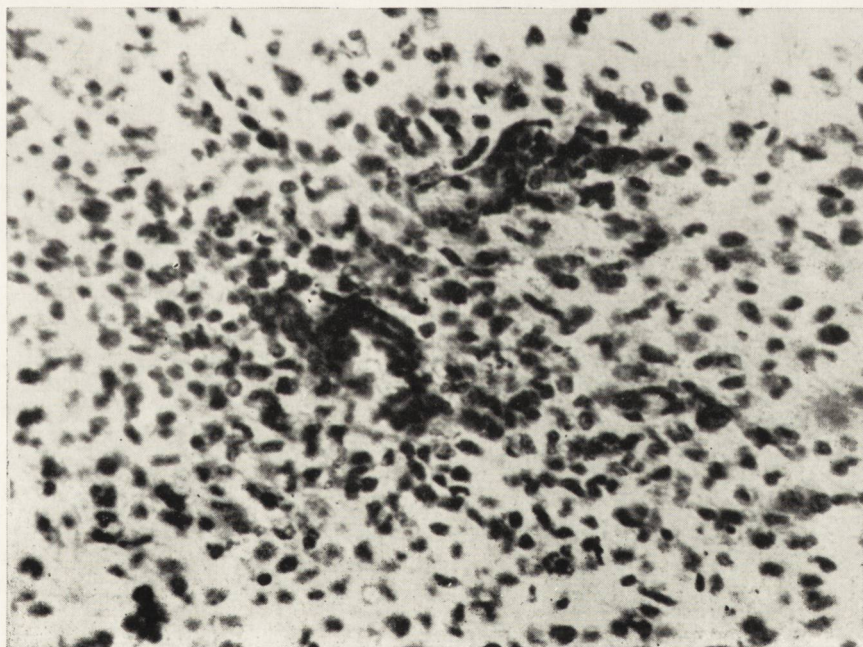


Ryc. 4



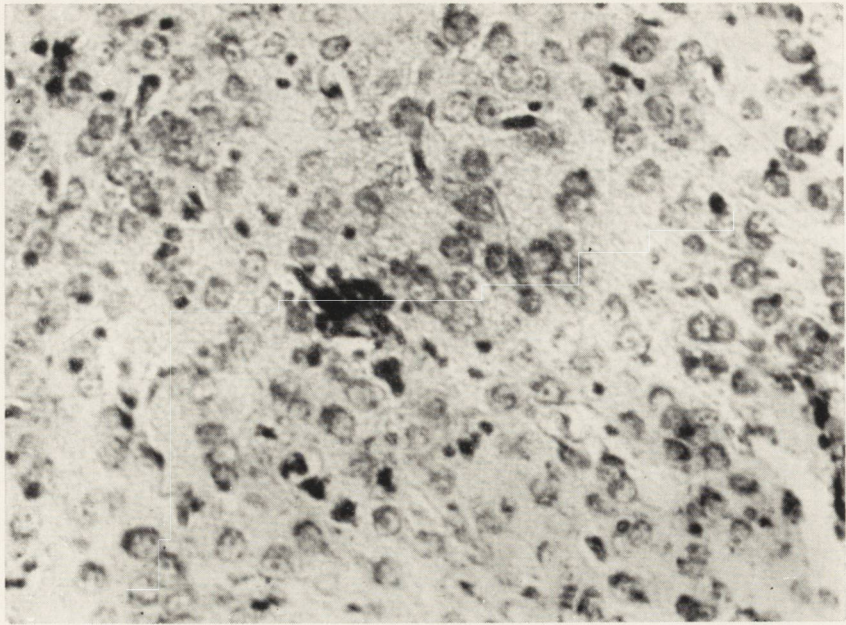


Ryc. 5

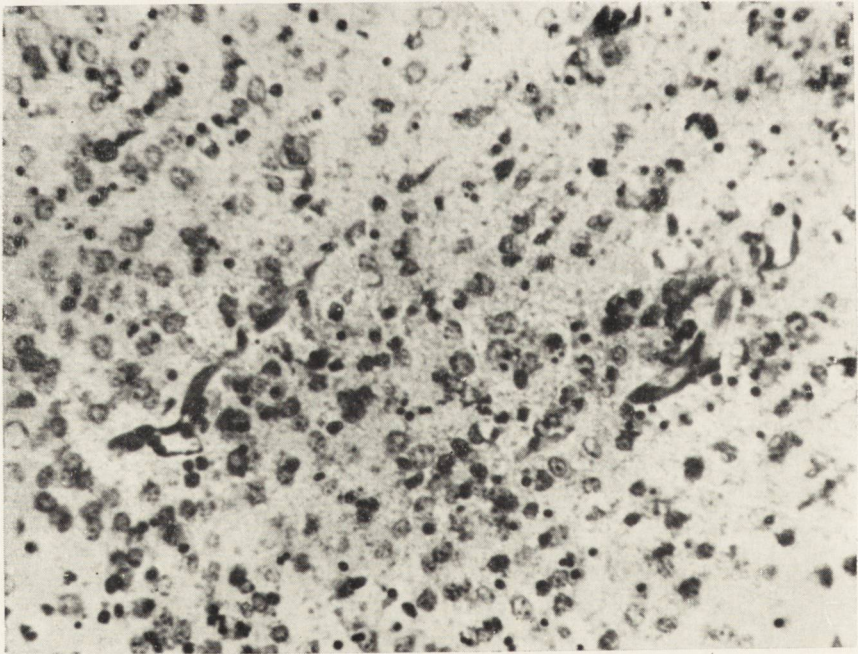


Ryc. 6





Ryc. 7



Ryc. 8



4. Osetowska E., Wiśniewski H., Wróblewska-Mularczyk Z.: Topografia zmian tkankowych a umiejscowienie wirusa w kleszczowym zapaleniu mózgu. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 35—47 (a).
5. Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z.: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. Obraz mózgu po zakażeniu domóżgowym myszy dorosłych. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 231—244.

Nadesłano: 25.V.1965 r.

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

*Ryc. 1.* Klasyczny naciek „rozproszony” przy naczyniu średnim. Mysz dorosła. Hypr. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X.

*Fig. 1.* Classic example of “dispersed” infiltration around a medium blood vessel. Adult mouse. Hypr. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300.

*Ryc. 2.* Limfocytarne nacieki przy włosniczkach w korze, typowe dla osesków zakażanych obwodowo. Hypr. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X.

*Fig. 2.* Lymphocytic infiltration around cortical capillaries, typical for suckling mice infected peripherally. Hypr. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300.

*Ryc. 3.* Rozpad neuronów w korze noworodka mysiego, zakażonego obwodowo szczepem Hypr. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X.

*Fig. 3.* Disintegration of cortical neurons in a suckling mouse infected peripherally with the Hypr strain. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300.

*Ryc. 4.* Martwica pourazowa po podaniu *inoculum* (Hypr) domóżgowo u myszy oseska. Limfocyty rozsypujące się wśród rozpadłych neuronów. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 700 X.

*Fig. 4.* Posttraumatic necrosis after intracerebral inoculation (Hypr) of a suckling mouse. Lymphocytes dispersed among the disintegrating neurons. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 700.

*Ryc. 5.* Zmiany zapalne w mózdzku. Szczep Kłodobok. Mysz dorosła, szczepiona obwodowo. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 150 X.

*Fig. 5.* Inflammatory lesions in the cerebellum. Kłodobok strain. Adult mouse infected peripherally. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 150.

*Ryc. 6.* Zlewające się „rozproszone” nacieki mikroglejowo-limfocytarne. Szczep Kłodobok. Mysz dorosła, zakażona obwodowo. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X.

*Fig. 6.* Confluescing “dispersed” microglial-lymphocytic infiltrates. Kłodobok strain. Adult mouse infected peripherally. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300.

*Ryc. 7.* Naciek śródkorowy, przypominający grudkę neuronofagiczną. Dookoła neurony zmienione homogenicznie i rozplywające się w podłożu. Szczep Kłodobok. Mysz osesek zakażona obwodowo. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X.

*Fig. 7.* Intracortical infiltration resembling a neuronophagic clump. The surrounding neurons are homogeneously altered, dissolving in the substrate. Kłodobok strain. Suckling mouse infected peripherally. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300.

*Ryc. 8.* Martwica w korze dookoła ledwo widocznych nacieków przy kapilarach. Rozproszone limfocyty i leukocyty. Wirus KFD. Mysz osesek zakażona obwodowo. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 150 X.

*Fig. 8.* Necrosis in the cortex around barely visible pericapillary infiltrates. Dispersed lymphocytes and leucocytes. KFD virus. Suckling mouse infected peripherally. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 150.



## КОММЮНИКЕ

Комиссия Премий Общества Польских Невропатологов в составе: Доц. доктор Станислав Стефанко — председатель, доц. доктор Анджей Глуц и доц. доктор Мечислав Вендер — члены, при участии Председателя Главного Управления Общества Польских Невропатологов — проф. Евы Осетовской и Секретаря Главного Управления Общества Польских Невропатологов доктора Мирослава Я. Моссаковского на заседании 22 января 1966 года присудила следующие научные премии Общества за 1965 год:

1. Три равноценные премии за лучшую публикацию в области невропатологии опубликованную в 1964/1965 гг. в польских журналах:
  - доктор Ханне Енджеевской — адъюнкту Неврологической Клиники Варшавского Медицинского Института за работу: „Патоморфология первично мышечных заболеваний”, опубликованную в журнале „Польская Невропатология” — № 2/II-1964.
  - доктор Ханне Шидловской — адъюнкту Лаборатории Неврохирургической Патологии Польской Академии Наук в г. Кракове за работу: „Попытки применения статистических методов в оценке злокачественности глиозных опухолей”, опубликованную в журнале „Польская Невропатология” — № 1—2/III-1965.
  - доктор Ирмине Б. Зельман — адъюнкту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве за работу: „Реакции соединительной ткани в очагах демиелинизации в диссеминированном и диффузном склерозе”, опубликованную в журнале „Польская Невропатология” — № 2/II-1964.
2. Одну премию за лучшее донесение, представленное на Заседании Общества Польских Невропатологов:
  - врачу Мечиславу Смялэк — докторанту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве и магистру фармации Тересе Залевской — ассистенту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве за работу: „Количественная топография меди в мозгу в болезни Вильсона и в портосистемной энцефалопатии”, представленной 27 мая 1965 г.
3. Одну премию за лучшую документацию донесения представленного на Заседании Общества Польских Невропатологов:
  - врачу Кристине Ренкавек — докторанту Института Невропатологии Польской Академии Наук в Варшаве за документацию работы: „Активность оксидационных энзимов в гливовой ткани *in vitro* — дегидрогеназы связанные с коэнзимом II”, представленного 23 марта 1965 г.



ANDRZEJ GŁUSZCZ, WŁADYSŁAW RYDZEWSKI

## OSTRE OKOŁOŻYLNE ZAPALENIE PNIA MÓZGOWEGO PO PRZEBYTEJ GRYPIE

Z Pracowni Neuropatologicznej przy Katedrze Anatomii Patologicznej AM  
w Łodzi

Kierownik Katedry: prof. dr med. A. Pruszczyński

Z Kliniki Neurologicznej AM w Łodzi

Kierownik: doc. dr med. A. Prusiński

Pogrypowe zapalenie mózgu nie jest dotychczas jeszcze w pełni zdefiniowaną jednostką kliniczno-neuropatologiczną. Z opisu niewielkiej liczby ogłoszonych dotychczas przypadków (Furtado 1958, Jellinger i Seitelberger 1961, Macchi i wsp. 1961, Sabin 1961, Osetowska i Zelman 1963) wynika, że ta sprawa chorobowa dotyczy najczęściej dzieci, odznacza się niejednorodną topografią zmian patologicznych w mózgu, które cechuje ponadto znaczny polimorfizm obrazów histopatologicznych, oceniony i scharakteryzowany przez Osetowską i Zelman (1963) jako różnorodność rozwojowa postępującego procesu chorobowego. Pełne wyjaśnienie pozycji nozologicznej pogrypowego zapalenia mózgu będzie możliwe po zebraniu i analizie anatomo-klinicznej obszerniejszego materiału kazuistycznego.

Wymienione przesłanki skłaniają nas do przedstawienia przypadku prawdopodobnie pogrypowego zapalenia mózgu, który dotyczył kobiety 31-letniej i rozwijał się pod postacią ostrego okołozylnego zapalenia z ogniskami martwic w pniu mózgowym; stanowi on, naszym zdaniem, interesujący przyczynek do lepszego poznania tego procesu chorobowego.

### OPIS PRZYPADKU

Obraz kliniczny. Chora H. W., lat 31, zamężna, przyjęta 10 grudnia 1963 r. do Kliniki Neurologicznej AM w Łodzi z powodu niedowładu lewych kończyn, zaburzeń mowy o typie dysartrii oraz ogólnego złego stanu. Z wywiadu wiadomo, że poprzedniego dnia chora wstając rano z łóżka upadła nie tracąc przytomności, i wtedy wystąpił wymieniony niedowład. Od tygodnia miała złe samopoczucie, odczuwała drętwienie lewej połowy ciała i ogólne osłabienie, które to objawy utrzymywały się po przebytej przed kilku dniami grypie.



Badanie neurologiczne w chwili przyjęcia: chora przytomna, choć nieco przymroczone i apatyczna, nieznaczna sztywność karku, bez innych objawów oponowych; skojarzone zbaczenie gałek ocznych w lewo z niedowładem spojrzania w stronę prawą; splycenie fałdu nosowo-wargowego po stronie lewej, zbaczenie języka w tę samą stronę, mowa skandowana; połowiczny niedowład lewostronny miernego stopnia ze wzmożeniem odruchów ścięgniastych i okostnowych oraz objawem Babińskiego, bez wzmożenia napięcia mięśniowego i zaburzeń czucia. Badaniem fizykalnym uchwytnych zmian chorobowych w narządach wewnętrznych nie znaleziono.

Badanie dodatkowe: OB 5/9, leukocytoza 10 000; w płynie mózgowo-rdzeniowym pleocytoza jednojądrzasta 24 w 1 mm<sup>3</sup>, białko 85 mg%, cukier 79 mg%, WR ujemny.

Podczas pobytu chorej w Klinice lewostronny niedowład przekształcił się po dwóch dniach w całkowity bezwład. Jednocześnie wystąpiły silne bóle głowy, wymioty, dołączyło się opadnięcie powieki po stronie lewej i utrudnienie połykania. Wśród pogłębiających się zaburzeń świadomości chora zmarła z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej.

**Obraz anatomicopatologiczny.** Badanie sekcyjne wykonano w 15 godzin po zgonie w Zakładzie Anatomii Patologicznej AM w Łodzi. Protokół sekc. nr 865/63.

Podczas badania narządów wewnętrznych stwierdzono rozsiane ogniska odoskrzelowego zapalenia w dolnych płatach obu płuc oraz rozszerzenie komór serca. Mózgowie wagi 1350 g, zewnętrznie okazywało znaczne przekrwienie opon miękkich oraz cechy uogólnionego obrzęku. Na przekrojach czołowych stwierdzoną szaro-żółtawe, nieostro odgraniczone, miejscami zlewające się ogniska rozmięknieniowo-martwicze w pniu mózgowym. Obejmowały one konary mózgu i most, kończąc się na granicy z rdzeniem przedłużonym. Największe z tych ognisk zajmowało prawą stronę nakrywki konaru mózgu i mostu, zachodząc od przodu na okolicę jądra migdałowatego, ku górze zaś na mózdzkową część zachyłka komory IV i okolicę *corpus juxtarestiforme*, z częściowym zajęciem lewego jądra zębatego. Mniej rozległe ognisko o podobnej lokalizacji znaleziono po stronie przeciwnej. Ponadto jedno duże i kilka drobnych częściowo zlewających się ognisk stwierdzono w podstawie mostu i w podstawie prawego konaru mózgu.

Badanie mikroskopowe mózgu wykonano na pobranych seryjnie przekrojach pnia mózgowego i mózdzku oraz wycinkach ze wszystkich płatów kresomózgowia. Skrawki sporządzone z wycinków utrwalonych w formolu i zatopionych w parafinie barwiono: hematoksyliną i eozyną, fioletem krezyłu, błękitem Luxolu (wg Klüver-Barrery) metodą Heidenheina na mielinę, oraz metodą Holzera na włókna glejowe. Obraz mikroskopowy wycinków pobranych z pnia mózgowego odpowiadał obrazowi zapalenia okołożylnego, z obrzękiem i demielinizacją oraz rozpadem tkanki nerwowej, w różnych stadiach



rozwoju. Zmiany mniej nasilone, obejmujące w sposób rozlany okolice zawzgorza, oraz podstawną część prawego płata skroniowego łącznie z korą amonalną, ujawniały się pod postacią znacznego wypełnienia krwią naczyń żylnych i kapilarów, drobnokomórkowych nacieków okołonaczyniowych oraz pasmowatej glejozy izomorficznej w istocie białej z jednoczesnym pomnożeniem gleju satelitowego w istocie szarej. W pniu mózgowym zmiany wyraźnie nasilały się. Wokół naczyń żylnych i włosowatych stwierdzono obecność obfitych, mufkowatych nacieków limfocytnych i plazmatycznokomórkowych, przechodzących obwodowo w ogniskowe lub pasmowate skupienia makrofagów. Nacieki te znajdowały się głównie w rozległych, plackowatych strefach okołonaczyniowego obrzęku o znacznym nasileniu, który miejscami przechodził w stan gąbczasty (ryc. 1) lub w całkowity rozpad tkanki mózgowej (ryc. 2). W miejscach, gdzie makroskopowo tkanka mózgowa wykazywała cechy martwicy, widoczny był zupełny rozpad komórek i włókien nerwowych, a na ich miejscu występowały liczne makrofagi skupiające się wokół naczyń wykazujących różne stopnie uszkodzenia ściany naczyniowej (ryc. 3, 4). Komórki nerwowe poza obszarami zupełnej martwicy wykazywały stosunkowo nieznaczne zmiany o typie zwyrodnienia osiowego lub centralnej chromatolizy. Bardziej uszkodzone były komórki istoty czarnej (ryc. 5). W jej obrębie stwierdzało się złogi pigmentu pozakomórkowego lub w obrębie makrofagów. Osłonki mielinowe w otoczeniu ognisk martwicy wykazywały rozpełznięcie oraz nieznaczne stopnia zblednięcie, nieostro przechodzące w otaczającą niezmienną tkankę nerwową. Powyższe zmiany dotyczące osłonek mielinowych nie ulegały nasileniu nawet w obszarach gąbczastego obrzęku tkanki mózgowej (ryc. 6). Należy natomiast podkreślić, że nie znaleziono ostro odgraniczonych ognisk demielinizacji charakterystycznych np. dla świeżego rzutu stwardnienia rozsianego. W oponach miękkich głównie na podstawie pnia mózgu widoczne były skąpe drobnokomórkowe nacieki. W pniu mózgowym ściany naczyń krwionośnych odległych od ognisk martwicy wykazywały obrzmienie i proliferację warstwy śródbłonnków. Ponadto stwierdzono poszerzenie przestrzeni Virchow-Robina, które zawierały skrzące masy białkowe oraz nacieki komórkowe złożone z limfocytów, plazmocytów i histiocytów.

#### OMÓWIENIE

Na podstawie danych klinicznych oraz obrazu morfologicznego, opisany przypadek można określić jako ostre okołozylne zapalenie pnia mózgowego z naczyniopochodnymi ogniskami martwicy. Zmiany martwicze w przebiegu zapalenia mózgu występują w różnych odmianach



zapaleń wirusowych zarówno ostrych (Bogaert i Devas 1955, Wildi 1961, Bogaert i Radermecker 1963), jak też w podostrych (Gutewa i Osetowska 1959, Campell i wsp. 1963) i w przewlekłych (Ulrich 1964).

Zmiany martwicze o największym nasileniu w pniu mózgowym zdarzają się w niektórych zapaleniach kleszczowych, zapaleniu śpiączkowym (Furtado 1958) jak również w zapaleniach pogrypowych (Sabin 1961). Podobne zmiany spotyka się również w ostrej postaci stwardnienia rozsianego (Zimmermann i Netzký 1950), jednakże tę sprawę chorobową można w naszym przypadku wyłączyć na podstawie istnienia ściśle ograniczonej lokalizacji zmian i braku ostro odgraniczonych ognisk demielinizacji.

Pomimo, że w naszym przypadku nie wykonano badań wirusologicznych ani serologicznych, za etiologią grypową przemawia przebieg kliniczny, w którym objawy neurologiczne bezpośrednio poprzedzone były przebytą grypą, jak również w pewnej mierze histotopografia i histoarchitektonika zmian patomorfologicznych. Zmiany te, rozwijające się odnaczyniowo i to w postaci niemal wyłącznie okołozylnych mukowatych nacieków limfocytarnych i plazmatycznokomórkowych z nieostro odgraniczoną demielinizacją oraz z współistniejącym obrzękiem, przechodzącym poprzez zmiany gąbczaste w całkowitą martwicę, nacieczoną licie makrofagami — składają się na obraz mogący odpowiadać poinfekcyjnemu zapaleniu okołozylnemu, który częściowo odpowiada III postaci zapalenia grypowego według podziału Osetowskiej i Zelman (1963).

Na szczególną uwagę w naszym przypadku zasługuje obecność komórek plazmatycznych oraz znaczne nasilenie i rozległość zmian zmartwiających, przekraczających swą intensywnością zarówno zmiany w przypadkach zapalenia grypowego opisanych przez Osetowską i Zelman (1963), jak również zmiany o podobnej lokalizacji i charakterze morfologicznym w przypadkach Sabina (1961) oraz Macchiego i wsp. (1961). Tak duże nasilenie zmian martwiczych wobec stosunkowo szybkiego przebiegu klinicznego oraz nieznacznego tylko uszkodzenia komórek nerwowych, zdaje się dobitnie świadczyć o wtórnym, pozakaźnym odczynie alergicznym tkanki nerwowej.

А. Глушч, В. Рыдзевски

#### ОСТРОЕ ПАРАВЕНОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ МОЗГОВОГО СТВОЛА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГРИППА

#### Содержание

Описывается случай 31-летней женщины, умершей от острого воспаления мозгового ствола. Неврологические симптомы появились на четвертый день



после перенесенного гриппа и характеризовались нарастающим левосторонним гемипарезом, поражением зрения субкортикального типа и бульбарным синдромом.

Патоморфологическая картина выражалась следующими изменениями:

1. Несколько, частично сливающимися некротическими очагами главным образом в правой половине моста и среднего мозга. Эти очаги охватывали покрывку и основание по правой стороне переходили на *brachium pontis*, *corpus juxtarestiforme* и зубатое ядро. Мозговая ткань в этих местах была полностью разрушенная и инфильтрированная фагоцитами, плазмо- и лимфоцитами, локализуясь главным образом около венозных сосудов.

2. Околососудистой, главным образом паравенозный отек с частичным распадом миелиновых оболочек и с лимфоцитарно-плазмоцитарными инфильтрациями в основании мозгового ствола.

3. Незначительные околососудистые инфильтраты, изоморфический глиоз белого вещества и околоневрональный сателитоз в каудальных участках мозгового ствола и в правой париетальной доле.

Описанная картина напоминает картину третьей формы гриппозного паравенозно-лимфоцитарно-микроглиевого энцефалита по классификации Осетовской и Зельман (1963), отличается однако наличием плазматических клеток и интенсивностью некроза, что редко наблюдается в гриппозном энцефалите. Рассматривается возможность участия аллергического фактора в патогенезе описуемых повреждений.

A. Głuszczyk, W. Rydzewski

#### ACUTE PERIVENOUS ENCEPHALITIS OF THE BRAIN STEM AFTER INFLUENZAL INFECTION

##### Summary

The case concerns a thirty-one-year-old woman, who died of acute brain-stem encephalitis. The neurological symptoms appeared four days after recovery from an influenzal infection. The illness began with fever, weakness and left paresis. Meningeal and bulbar symptoms, finally total left paralysis appeared, followed by loss of consciousness and death.

The pathological picture was based upon the following features:

1. Several, partly confluent necrotic foci mostly on the right side of the pons and peduncles, involving both tegmentum and basis and extending on the right side to the *brachium pontis*, *corpus juxtarestiforme*, and nucleus dentatus. The brain tissue was here completely disintegrated and infiltrated densely by macrophages, lymphocytes and plasma cells forming extensive perivenous infiltrates.

2. Perivascular, mostly perivenous edema and demyelination with lymphocytic-plasmacellular infiltrations in the base of pons.

3. Discrete, perivascular infiltrations, isomorphic gliosis of the white matter and perineuronal satellitosis in the upper brain stem and in the right temporal lobe.

This picture corresponds partly to the III-rd form of influenzal (lymphocytic-microglial perivenous) encephalitis described by Osetowska and Zelman (1963)

except plasmacellular infiltrations and its severely accentuated necrotizing tendency which is infrequent in influenzal encephalitides. The possibility of an allergic pathogenesis of the lesions is discussed.

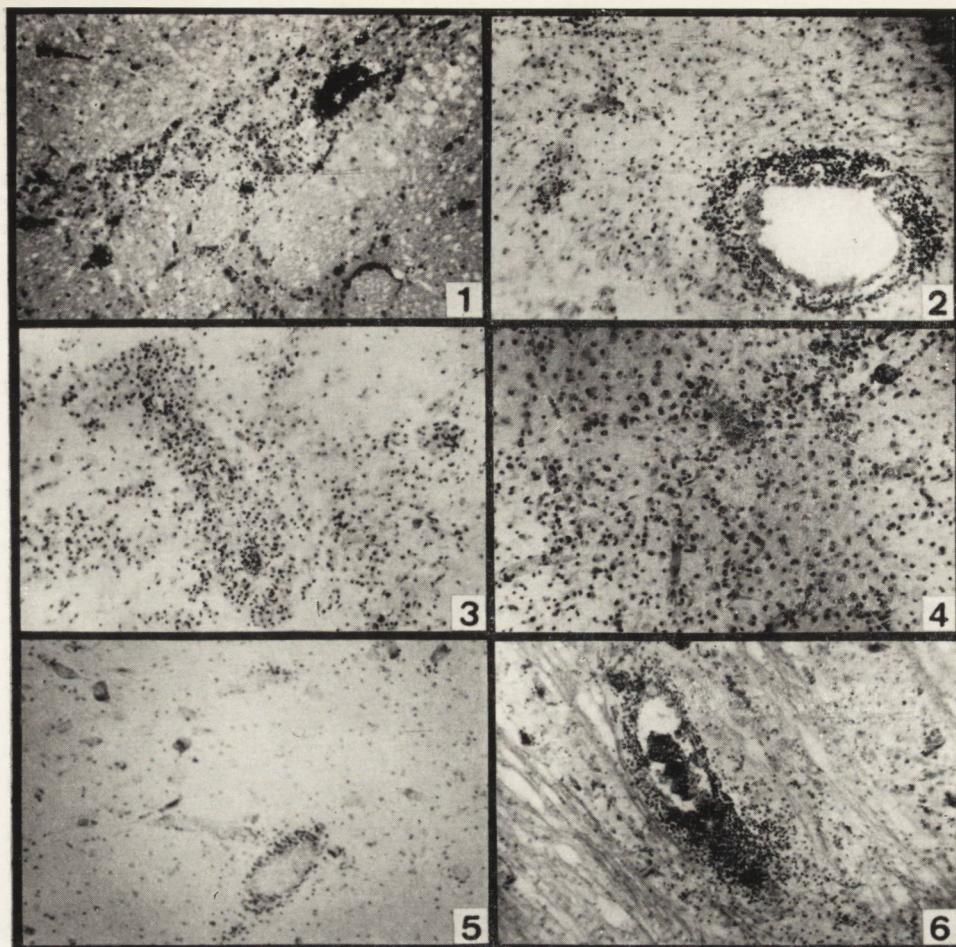
#### PISMIENNICTWO

1. Bogaert L. van, Devas J.: Sur une observation mortelle d'encéphalite aiguë nécrosante. *Rev. Neurol.*, 1955, 92, 329—342.
2. Bogaert L. van, Radermecker J.: Neuropathologie de quelques encéphalites humaine à virus. W: „Les encéphalites à virus”. Paris, Masson, 1963.
3. Campell A. M. G., Norman R. M., Sandry R. J.: Subacute encephalitis in an adult associated with necrotising myelitis and results of animal inoculation experiments. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 439.
4. Furtado D.: Encéphalite par grippe asiatique. *Rev. Neurol.*, 1958, 98, 192—205.
5. Gutewa J., Osetowska E.: A chronic form of subacute sclerosing encephalitis. *Encephalitides Elsevier*, Amsterdam, 1961.
6. Jellinger K., Seitelberger F.: Findings in fatal cases of encephalitis during the 1957—1958 influenza epidemic. *Encephalitides. Elsevier*: Amsterdam, 1961.
7. Macchi G., Guazzi G. C., Battaglia S., Masini T.: Postinfluenzal panencephalitis with a mixed nodular-perivenous pathological picture. *Encephalitides. Elsevier*. Amsterdam, 1961.
8. Osetowska E., Zelman I.: Caractères neuropathologiques de l'encephalite grippe en Pologne. *Acta Neuropath.*, 1963, 2, 328—333.
9. Popow J., Klimowicz L.: Pogrypowe zapalenie mózgu u kobiety 51-letniej. *Neuropatologia Polska*, 1963, 2, 289—294.
10. Sabin A. B.: Pathologic and virologic studies on three cases of so-called postinfluenzal encephalitis. *Encephalitides. Elsevier*. Amsterdam, 1961.
11. Ulrich J.: Nekrotisierende Encephalitis des Hirnstammes unter dem Bild einer multiplen Sklerose verlaufend (Behcet'sche Krankheit?) *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1964, 186, 367—378.
12. Wildi E.: Acute necrotising encephalitis with intranuclear inclusions. *Encephalitides. Elsevier*. Amsterdam, 1961.
13. Zimmermann H. M., Netzký M. G.: The pathology of multiple sclerosis. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1950, 28, 271.

Nadesłano: 26.III.1965 r.

Adres autorów: Katedra Anatomii Patologicznej, Pracownia Neuropatologii, Łódź, ul. Narutowicza 96.





*Ryc. 1.* Znaczny obrzęk okołonacyniowy, naciek limfocytny wokół naczynia krwionośnego i skupienia mikrogleju w podstawie mostu. Hematoksylina-eoźyna. Pow. 96 X.

*Fig. 1.* Severe perivascular edema, perivascular lymphocytic infiltration and microglial collections in the basal part of the pons. Hematoxylin-eosin. Magn. X 96.

*Ryc. 2.* Nacieki limfocytno-mikroglejowe wokół naczynia żylnego i włóściczek w częściowo zdemielinizowanym, częściowo martwiczym ognisku z nakrywki śródmózgowia. Błękit Luxolu + Fiolet krezyłu. Pow. 96 X.

*Fig. 2.* Perivenous and pericapillary lymphocytic infiltration in a demyelinated, partly necrotic area in the tegmentum of midbrain Luxol Fast Blue + Cresyl violet. Magn. X 96.

*Rys. 3, 4.* Fragment ogniska martwicy z górnej, prawej części nakrywki mostu z obfitymi skupieniami makrofagów. Błękit Luxolu + Fiolet krezyłu. Pow. 96 i 180 X.

*Fig. 3, 4.* A fragment of a necrotic area from the upper right part of the tegmentum of the pons with dense macrophagic infiltration. Luxol Fast Blue + Cresyl violet. Magn. X 96 and X 180.

*Ryc. 5.* Ciężkie uszkodzenie komórek nerwowych prawej części istoty czarnej. Fiolet krezyłu. Pow. 96 X.

*Fig. 5.* Severely damaged nerve cells from the right substantia nigra. Cresyl violet. Magn. X 96.

*Ryc. 6.* Nacieki limfocytno-mikroglejowe wokół naczynia żylnego, obrzęknięcie i częściowy rozpad osłonek mielinowych włókien poprzecznych mostu. Błękit Luxolu + Fiolet krezyłu. Pow. 96 X.

*Fig. 6.* Perivenous lymphocytic and microglial infiltration, swelling and partial disintegration of myelin sheaths of the transverse fibers of the pons. Luxol Fast Blue + Cresyl violet. Magn. X 96.



TADEUSZ MAJDECKI

## ULTRASTRUKTURA ZŁOGÓW LIPIDOWYCH W *IDIOTIA AMAUROTICA*

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

*Idiotia amaurotica* (IA), w której podstawowym spichrzanym związkiem jest gangliozyd, stanowi wśród sfingolipidów dużą grupę chorobową o wielu odmianach klinicznych i patologicznych. Porównanie zmian w poszczególnych formach IA uzupełnione zostało w ostatnich latach badaniami ultrastruktury spichrzanych substancji, co wpłynęło na lepsze poznanie tego skomplikowanego procesu chorobowego.

Autorami pierwszej pracy na temat ultrastruktury złogów lipidowych w IA byli Terry i Korey (1960); dotyczyła ona dziecięcej postaci tej choroby. Dalsze prace tych autorów (1962, 1963) przyczyniły się do dokładnego poznania obrazu mikroskopowo-elektronowego (ME) w chorobie Tay-Sachsa.

W dziecięcej postaci IA (postać Tay-Sachsa) w cytoplazmie neuronów występują charakterystyczne twory, które Terry i wsp. (1962) nazwali „cytoplazmatycznymi ciałami błoniastymi” („membranous cytoplasmic body” — MCB). Ziarnistości te są wielkości 0,5—2,0  $\mu$ . MCB podzielić można na trzy zasadnicze typy: 1) twory okrągłe o koncentrycznym układzie błon; 2) owalne twory otoczone najczęściej parzystą błoną, z prostolinijnymi, równoległymi blaszkami, ułożonymi pod kątem prostym do osi długiej tworów; 3) twory mieszane, w których wewnątrz okręźnie ułożonych błon występują prostolinijne, równoległe blaszki. W miejscach, gdzie układ blaszkowaty ma regularny przebieg, MCB zbudowane są z naprzemiennie ułożonych warstw o dużej gęstości (szerokości 25—30 Å). Odległość między nimi wynosi około 26 Å. W ten sposób powstają periody o szerokości 50—60 Å. W środku wielu koncentrycznych MCB stwierdzono czasem strefę bezstrukturalną lub drobnoziarnistą.

Uzupełniając opis złogów lipidowych podany przez Terry i wsp., Escola (1964 c) opisał występujące często w sąsiedztwie MCB skupiska



bezstrukturalnej substancji o dużej gęstości, otoczone pojedynczą błoną, z małymi pęcherzykami o średnicy 20—300 m $\mu$ . Złogi te przedstawiają niekiedy obraz tworów złożonych o wymiarze 1—1,5  $\mu$ . Występujące tu blaszki z reguły są luźno ułożone, prostolinijne lub lekko łukowate.

Innym rodzajem struktur opisanych przez Escola (1964 c) są sporadycznie występujące, prostokątne, lub wieloboczne twory o dużej gęstości, wielkości ok. 0,5  $\mu$ . Na przekroju poprzecznym mają one charakterystyczną siateczkową budowę o okrągłych lub wielobocznych oczkach, szerokości ok. 150 Å. Na przekrojach podłużnych przedstawiają one naprzemienne pasma. Są to prawdopodobnie niezwykle regularne, gęsto ułożone twory cewkowate.

Badania przeprowadzono głównie na materiale pochodzącym z biopsji mózgowych; częściowo był to materiał sekcyjny. Jak się okazało, w tkance nawet w znacznym stopniu zautolizowanej, MCB pozostawały stosunkowo dobrze zachowane. W materiale autopsyjnym, przechowywanym przez wiele nawet miesięcy w formalinie, obserwowano wszystkie zwykle spotykane formy MCB, zachowana była zwykle również periodyczność w układzie blaszek.

Spotykane w IA twory, nazwane MCB, określono jako swoiste dla tej choroby i niespotykane w opisanych dotychczas innych lipidozach. Terry i wsp. (1963) podkreślają, że wszystkie trzy formy MCB są zupełnie niezależne od zwykle widywanych organelli komórkowych. Nie ma w nich rybosomów, nie wykazują również uchwytynych związków strukturalnych z układem błon siatki śródplazmatycznej, aparatem Golgiego, ani mitochondriami.

Po wyizolowaniu MCB na drodze frakcjonowanego wirowania, Samuels i wsp. (1962, 1963) określili ich skład chemiczny. W 90% są to lipidy — gangliozydy, cholesterydy i w małej ilości fosfolipidy — oraz w 10% białka. Wyniki te potwierdzają badania Klenka i wsp. (1962). Można przypuszczać, że glikolipidy połączone z proteinami występują w formie błoniastych zespołów strukturalnych. Odnośnie opisanych przez Escola (1964 c) struktur złożonych z tworów cewkowatych, nie wiadomo, czy są one stałym zjawiskiem występującym w procesie spichrzenia w IA. Rzadkość występowania tych elementów utrudnia ich izolację w celu określenia składu chemicznego.

Dla wyjaśnienia mechanizmu powstawania MCB, Terry i wsp. (1962) wykorzystali przypadek o krótkim przebiegu klinicznym, w którym neurony zawierały niewielkie ilości złogów lipidowych. W cytoplazmie tych komórek lipidy nie miały formy regularnych błon, występowały natomiast w postaci zgrupowań małych pęcherzyków o pojedynczych konturach. W obrzeżu tych ostatnich zgrupowań, obecne były zwykle twory blaszkowate, w tych razach bez zachowania periodycznych odstęp-



pów. Obserwacje te były podstawą przypuszczenia, że po uformowaniu się drobin lipidowych, siły międzycząsteczkowe powodowały powstawanie skupisk o takiej koncentracji, której następstwem był szeregowy układ drobin, pęcherzyków i blaszek. Polaryzacja hydrofilnych i hydrofobnych grup powodowała powstawanie regularnego układu periodycznego, dającego się przyrównać do tak zwanych figur mielinowych. Tworzenie figur mielinowych obserwowano między innymi w makrofach z zawartymi w nich resztkami erytrocytów i martwej tkanki i *in vitro* przy hydratacji fosfolipidów. W podobny sposób Escola (1964 b) pragnie wytłumaczyć powstawanie tworów cewkowatych, powołując się również na badania *in vitro* Stoeckeniusa (1960), który obok figur mielinowych obserwował tworzenie się podobnych cewkowatych układów wielobocznych. Znaczenie tych tworów jest niejasne (Escola 1964 c). Podobne układy spotyka się czasem w świecie roślinnym przy tworzeniu chloroplastów (Granick 1961). Widuje się je również u zwierząt, chociażby w mitochondriach nowonarodzonych myszy i szczurów (Napoliitano i Fawcett 1958) i w cytoplazmie komórek zarodkowych królika (Hadek i Swift 1960).

Zwyrodnienie MCB charakteryzuje się według Terry i wsp. (1962) postępującym uszkodzeniem blaszek. Materiał spichrzany staje się coraz bardziej bezstrukturalny i gęsty elektronowo. Stan taki dotyczy głównie złogów w komórkach glejowych, pericytach i komórkach śródbłonki. Z badań histochemicznych wiadomo, że w chorobie Tay-Sachsa neurony zawierają liczne, drobne, rozrzucone w cytoplazmie ziarnistości zawierające kwaśną fosfatazę. Są one znacznie mniejsze od MCB. Fagocytyzujące komórki posiadają więcej ziaren silnie dodatnich w reakcji na kwaśną fosfatazę. W badaniach przy użyciu mikroskopu świetlnego, zmiany te przebiegają równolegle z wzrostem intensywności barwienia Sudanem i PAS.

Gęste elektronowo ciała, składające się z ziaren, pęcherzyków, błon i substancji bezstrukturalnej, występujące w reaktywnym gleju, pericytach i komórkach śródbłonki, byłyby zatem według Gonatasa i wsp. (1963) pochodnymi enzymatycznie zmienionych lipidów neuronalnych. Escola (1964 c) uważa, że skupiska pęcherzyków nie powstają podczas tworzenia się czy rozpadu MCB, sądzi natomiast, że mogą one być szczególną formą złogów innej nieznannej jeszcze substancji.

Opis ultrastruktury złogów lipidowych w młodzieńczej postaci IA (postać Spielmeyera — Vogta) podają Zeman i Donahne (1963). W przebadanych 4 mózgach obserwowali oni ciała lipidowe w cytoplazmie i rzadziej w wypustkach osiowych neuronów, cytoplazmie gleju i komórkach śródbłonki. Były to twory różnokształtne, o charakterystycznej budowie, różnej wielkości, otoczone zwykle błoną. W zależ-



ności od wewnętrznej struktury można było rozróżnić dwa ich rodzaje. Pierwszy stanowiły większe, nieregularne skupiska okrągłych, owalnych struktur cewkowatych. Drugi rodzaj stanowiły małe, gęste elektronowo, ziarniste ciała, zwykle wielkości mitochondriów, o cewkowatej budowie, trudnej często do odróżnienia od grzebieni mitochondrialnych.

Podkreślając wyraźnie odmienny wygląd złogów w dziecięcej i młodzieńczej postaci IA, Zeman i Donahne (1963) sugerują różną patogenę obu tych postaci chorobowych. Istniejące podobieństwo między gęstymi lipidowymi ciałami ziarnistymi i mitochondriami usprawiedliwić może przypuszczenie o tworzeniu się złogów w postaci Sieplmeyera — Vogta, z tworzywa macierzy mitochondriów. Argumentem przemawiającym za tym, że ziarna lipidowe pochodzą z substancji podstawowej mitochondriów, mogą być uprzednie obserwacje dokonane w chorobie Gauchera (Fisher i Reidbord 1962).

Celowym wydaje się przypomnieć opisany przez Gonatasa i wsp. (1963) przypadek nieokreślonego typu młodzieńczej lipidozy, który umożliwił autorom wysunięcie nowej koncepcji odnośnie tworzenia się złogów lipidowych. Koncepcja ta mogłaby w pewnej mierze przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmów zachodzących przy tworzeniu się złogów w IA. W cytoplazmie neuronów i gleju obserwowali oni liczne liposomy, ciała błoniasto-pęcherzykowe, ciała złożone i lipofuscynę. Według autorów, są to morfologiczne odpowiedniki szeregu przemian fizykochemicznych, których ostatecznym wynikiem jest powstawanie ciał lipofuscynowych.

Badania nad ultrastrukturą złogów w późnej postaci IA (postać Kufsa) przeprowadził Escola (1964 a). W postaci tej cytoplazma komórek nerwowych zawiera okrągłe lub owalne, raczej gęste, bezstrukturalne twory o średnicy 0,5—2  $\mu$ . Ich zgrupowaniom towarzyszył czasem w sąsiedztwie układ tworów blaszkowatych. Ze zlewania się kilku elementów powstawały twory płatowate. Ostre ich kontury ograniczone były często błoną osmofilną. Brzeźnie widać było czasem strefę szerokości ok. 50 m $\mu$ , o nieco większej gęstości.

Obok tych elementów występują niekiedy zgrupowania gęstych, nieostro ograniczonych złogów wielkości 0,1—0,3  $\mu$  reprezentujące, być może, wcześniejszą fazę rozwojową większych elementów.

Inny charakter mają złogi o strukturze blaszkowatej. Tworzą je czasem elementy bezstrukturalne, czasem składają się one wyłącznie z systemów wieloblaszkowych. Blaszkki mają niekiedy układ nieregularny, luźny, czasem z tendencją do układania się równoległego. Równoległe układy 1—3 blaszek wykazują przebieg prostolinijsy, lub lekko łukowaty.



Escola (1964 a) podkreśla wyraźną różnicę zachodzącą między zło-gami późnej i dziecięcej postaci IA. W postaci późnej najczęstsze są twory bezstrukturalne, obok których znajdują się, prawie zawsze szcząt-kowe, nieregularne, wieloblaszkowe złogi posiadające czasem typowy dla formy dziecięcej koncentryczny lub równoległy układ. W postaci późnej IA stwierdzono metodami histochemicznymi (Seitelberger i wsp. 1957, 1958) szereg dodatnich reakcji białkowych. Powstawanie ciał bez-strukturalnych zależeć zatem może od wiązania spichrzanych lipidów z substancjami białkowymi.

Ostatnią przebadaną postacią IA jest jej późno dziecięca po-stać (postać Bielschowsky'ego) opracowana przez Sluga i Majdeckiego (praca w druku). Obserwacje te dotyczą jedynej dotychczas formy IA, w której stwierdzono równoczesne występowanie typowych dla choroby Tay-Sachsa MCB, obok opisanych w postaci młodzieńczej, dużych zło-gów z zawartym wewnątrz nieregularnym układem cewkowatym. Rów-noczesne występowanie tych tworów obok siebie w tym samym przy-padku IA wskazuje, że ultrastruktura spichrzanych lipidów nie może stanowić dodatkowego kryterium dla wyodrębniania poszczególnych po-staci IA jako jednostek o odmiennej patogenezie.

Dotychczasowe badania przemawiają za tym, że opisane różnice w ultrastrukturze zależą od przemian fizyko-chemicznych oraz aktual-nego składu chemicznego złogów poszczególnych form IA. Przemiany te opisał Terry i wsp. (1962, 1963) w przypadku dziecięcej postaci IA, to jest w formie o przebiegu bardzo ostrym, w którym prześledzić mo-żna najlepiej wszystkie jej fazy rozwojowe. Można przypuszczać z du-żym prawdopodobieństwem, że podobne przemiany zachodzą w posta-ciach choroby rozwijających się wolniej.

Zakładając powyższe, początkowej fazie odpowiadałyby zatem złogi z przewagą gangliozydów z małą ilością białek, dając obraz ultrastruk-tury MCB. Można przypuszczać, że regularnie występujące tu układy błoniaste, których szczątkowe elementy spotyka się we wszystkich póź-niejszych formach IA, w miarę zwiększania się komponenty białkowej ulegają rozpadowi. Tak zmienione twory zlewają się ze sobą tworząc rozległe złogi, które w miarę dalej postępujących przemian fizyko-che-micznych ulegają rozpadowi na mniejsze ciała bezstrukturalne o niereg-ularnych kształtach. Ostateczny ten produkt — złogi bezstrukturalne — odpowiadają składowi chemicznemu lipidów o znacznej komponente biał-kowej. Potwierdzają to zarówno badania dokonywane przy pomocy ME, jak i prowadzone przy pomocy metod histochemicznych w mikros-kopii świetlnej w odniesieniu do postaci późnej.

Obrazy ultrastrukturalne uzyskane w ME pozwalają w pewnej mie-rze wiązać powstawanie złogów lipidowych ze zmianami zachodzącymi



w mitochondriach. Obrazy takie w postaci młodzieńczej obserwowali Zeman i Donahne (1963), zaś w postaci późno dziecięcej IA, Sluga i Majdecki (praca w druku). Koncepcję tę należy jednak uznać za roboczą, wymagającą dalszych badań.

Również dalszych badań wymaga podany przez Terry i wsp. (1962) biofizyczny mechanizm powstawania MCB.

Problem mechanizmu powstawania złogów lipidowych w IA pozostaje więc nadal zagadnieniem otwartym.

Jak wynika z powyższego opisu, badania ultrastruktury złogów w IA, dokonywane przy pomocy ME, pozwoliły na wysunięcie nowych koncepcji. Konfrontacja tych wyników z wynikami uzyskanymi innymi metodami (zwłaszcza biochemicznych) może przyczynić się w przyszłości do wyjaśnienia patogenezy tego skomplikowanego procesu chorobowego.

Załączone zdjęcia pochodzą z pracy Sluga L i Majdeckiego T. p.t. „Zur Ultrastruktur der Speichersubstanzen von Spätinfantiler amaurotischer Idiotie”, która ukaże się w czasopiśmie „Acta Neuropathologica”.

Т. Майдецкий

## УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛИПИДНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ В IDIOTIA AMAUROTICA

### Содержание

Проводится обзор актуальных исследований ультраструктуры липидных отложений, заметно отличающихся в некоторых формах *idiotia amaurotica*. Одновременное обнаружение разных форм отложений в случае поздней детской формы *idiotia amaurotica* (форма Бельшовского) признается как доказательство, что различия ультраструктуры не могут являться аргументом для выделения некоторых форм *idiotia amaurotica*, как единиц с различным патогенезом. Изменяющаяся картина ультраструктуры отложений рассматривается как проявление процессов химического порядка.

T. Majdecki

## ULTRASTRUCTURE OF LIPID DEPOSITS IN IDIOTIA AMAUROTICA

### Summary

A survey was made of the recent studies on the ultrastructure of lipid deposits, which differ distinctly in some forms of *idiotia amaurotica*. Simultaneous finding of different forms of deposits in a case of the late infantile form of *idiotia amaurotica* (Bielschowsky's form) is considered proof that differences in ultrastructure are not sufficient to allow segregation of certain forms of the disease with different pathogenesis. The variable ultrastructure of the deposits is regarded as a result of chemical transformations.



## PIŚMIENICTWO

1. Escola J.: Über die Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen von familiärer amaurotischer Idiotie. *Acta Neuropath.*, 1964, 3, 309—318 a.
2. Escola J.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei verschiedenen Verlaufsformen der familiären amaurotischen Idiotie. *Der Nervenarzt.* 1964, 10, 461—463 b.
3. Escola J.: Über die Feinstruktur der Speichersubstanzen bei der infantilen Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Acta Neuropath.*, 1964, 3, 289—294 c.
4. Fisher E., Reidbord H.: Gaucher's Disease: Pathogenetic considerations based on Electron Microscopic and Histochemical Observations. *Am. J. Path.*, 1962, 41, 679—692.
5. Gonatas N., Terry R., Winkler R., Korey S., Gomez C., Stein A.: A case of Juvenile Lipoidosis: The Significance of Electron Microscopic and Biochemical Observations of a Cerebral Biopsy. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1963, 22, 4, 557—580.
6. Granick S.: *The Chloroplasts: Inheritance Structure and Function.* The Cell. N. York, London: Academic Press, 1961, 489—602.
7. Hadek R., Swift H.: A crystalloid Inclusion in the Rabbit Blastocyst. *JBBC*, 1960, 8, 836—842.
8. Klenk E., Gielen W., Padberg G.: *The Structure of the Gangliosides. Cerebral Sphingolipidoses.* N. York. London. Academic Press, 1962, 301—307.
9. Neapolitano L., Fawcett D.: The fine Structure of Brown Adipose Tissue in the Newborn Mouse and Rat. *JBBC*, 1958, 4, 685—692.
10. Samuels S., Korey S., Gonatas J., Terry R., Weiss M.: The Membranous Granules in Tay-Sachs' Disease. *Cerebral Sphingolipidoses.* N. York, London. Academic Press, 1962, 309—315.
11. Samuels S., Korey S., Gonats J., Terry R., Weiss M.: Studies in Tay-Sachs' Disease. *J. Neuropath. Exp. Neur.*, 1963, 22, 1, 81—97.
12. Seitelberger F., Nagy K.: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1958, 177, 577—596.
13. Seitelberger F., Vogel G., Stephan H.: Spätinfantile amaurotische Idiotie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1957, 196, 154—190.
14. Sluga L., Majdecki T.: Zur Ultrastruktur der Speichersubstanzen von Spätinfantiler amaurotischer Idiotie (praca w druku).
15. Stoekenius W.: The Molecular Structure of Lipid-Water Systems and Cell Membrane Models studied with the Electron Microscope. *Symposia of the Society for Cell Biology. Vol. I. The Interpretation of Ultrastructure.* N. York. London. Academic Press, 1960.
16. Terry R., Korey S.: Membranous cytoplasmic Granules in Infantile Amaurotic Idiocy. *Nature*, 1960, 188, 4755, 1000—1002.
17. Terry R., Korey S., Weiss M.: Electron Microscopy of the Cerebrum in Tay-Sachs' Disease. *Cerebral Sphingolipidoses.* N. York. London. Academic Press, 1962, 49—56.
18. Terry R., Weiss M.: Studies in Tay-Sachs' Disease. *J. Neuropaht. Exp. Neur.*, 1963, 22, 1, 18—55.
19. Zeman W., Donahne S.: Fine Structure of the Lipid Bodies in Juvenile Amaurotic Idiocy. *Acta Neuropath.*, 1963, 3, 144—149.

Nadeslano: 30.III.1965 r.

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



*Ryc. 1.* Dwa cytoplazmatyczne ciała błoniaste" (MCB) typowe dla choroby Tay-Sachsa. Wokół MCB złogi lipidowe, typowe dla postaci młodzieńczej IA. Przypadek późno dziecięcej postaci IA. Materiał utrwalony w czterotlenku osmu, zatopiony w eponie. Pow. 32.000 X.

*Fig. 1.* Two „membranous cytoplasmic bodies” (MCB) typical of Tay-Sachs's disease. Around the MCB there are lipid deposits typical of the juvenal form of IA. Late infantile form IA. Material fixed with osmium tetroxide, imbedded in epon. Magn. X 32 000.

*Ryc. 2.* „Cytoplazmatyczne ciało błoniaste” (MCB) o układzie prostoliniowym, równoległym, blaszek prostopadłych do osi długiej tworów. Przypadek późno dziecięcej postaci IA. Materiał utrwalony w czterotlenku osmu, zatopiony w eponie. M — mitochondrium. Pow. 80.000 X.

*Fig. 2.* A „membranous cytoplasmic body” (MCB) with rectilinear, parallel arrangement of the laminae perpendicular to the long axis of the structure. Late infantile form of IA. Material fixed with osmium tetroxide, imbedded in epon. M — mitochondrium. Magn. X 80 000.

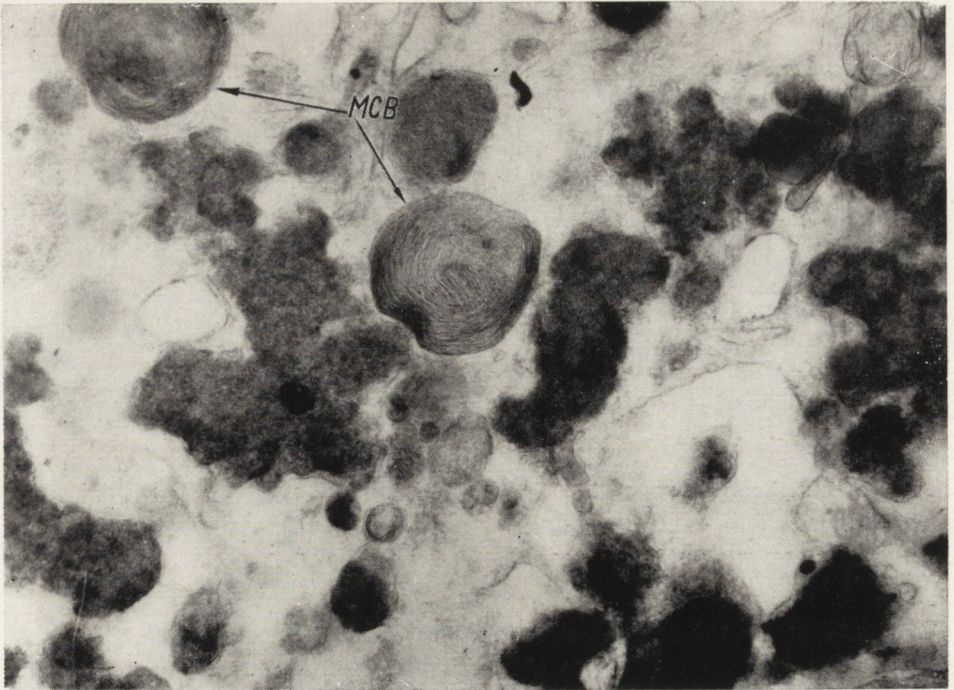
*Ryc. 3.* Różnokształtne twory cewkowate (TB), typowe dla młodzieńczej postaci IA. Przypadek późno dziecięcej postaci IA. Materiał utrwalony w czterotlenku osmu, zatopiony w eponie. J — jądro, M — mitochondria, NP — neuropil, BJ — błona jądrowa. Pow. 20.000 X.

*Fig. 3.* Various shape tubular bodies (TB) typical of the juvenal form of IA. Late infantile form of IA. Material fixed with osmium tetroxide, imbedded in epon. J — nucleus, M — mitochondria, NP — neuropil, BJ — nuclear membrane. Magn. X 20.000.

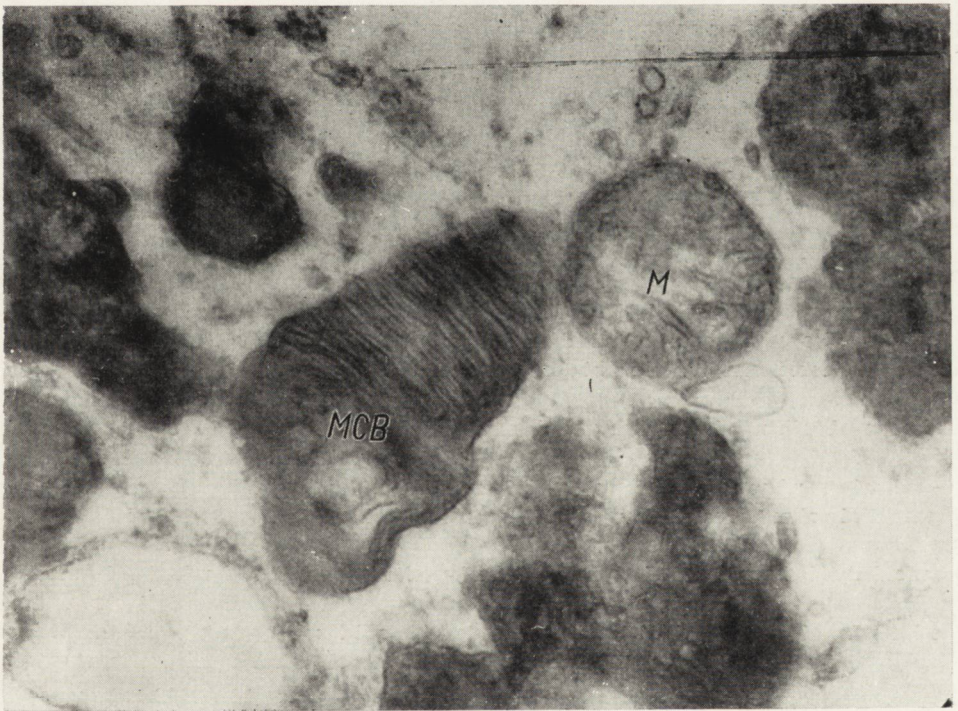
*Ryc. 4.* Duże powiększenie tworów typowych dla młodzieńczej postaci IA, jak na ryc. 3 (TB). Przypadek późno dziecięcej postaci IA. Materiał utrwalony w czterotlenku osmu, zatopiony w eponie. Pow. 62 000 X. Na fragmencie zdjęcia (w prawym, dolnym rogu) przedstawiono fazę zlewania się mniejszych tworów jako ewentualny mechanizm powstawania większych złogów. Pozostałe dane j.w.; M. — mitochondrium.

*Fig. 4.* High-power magnification of a structure typical of the juvenal form of IA, as in Fig. 3. (TB). Late infantile form of IA. Material fixed with osmium tetroxide, imbedded in epon. Magn. X 62 000. In the lower-right-hand fragment of the photogram confluence of smaller structures is seen, a possible mechanism of the formation of larger deposits. Other explanations v.s.; M — mitochondrium.



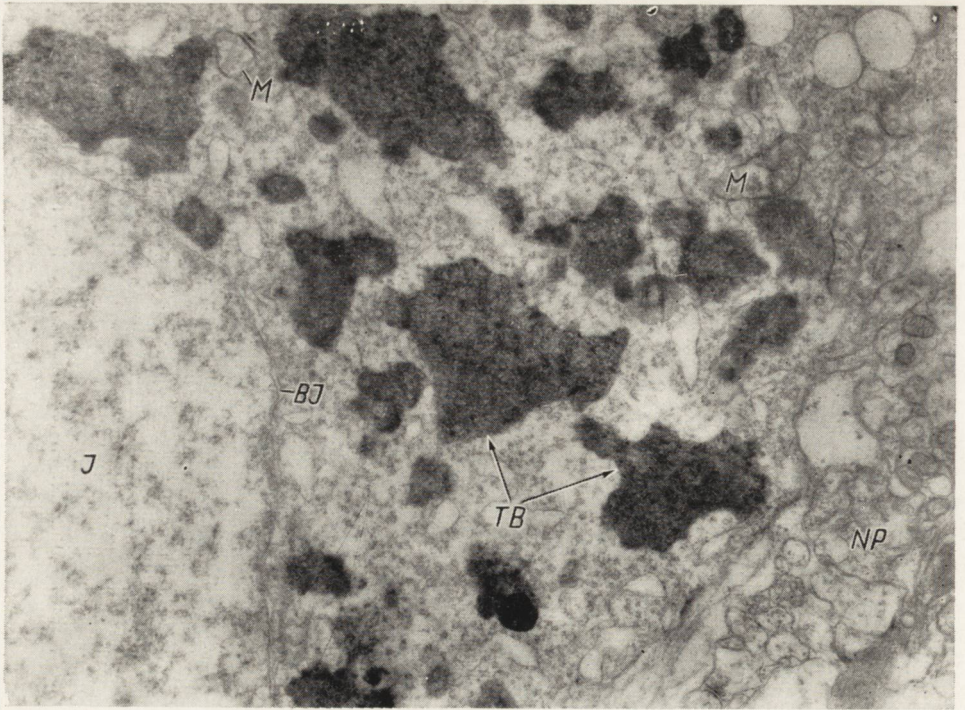


Ryc. 1

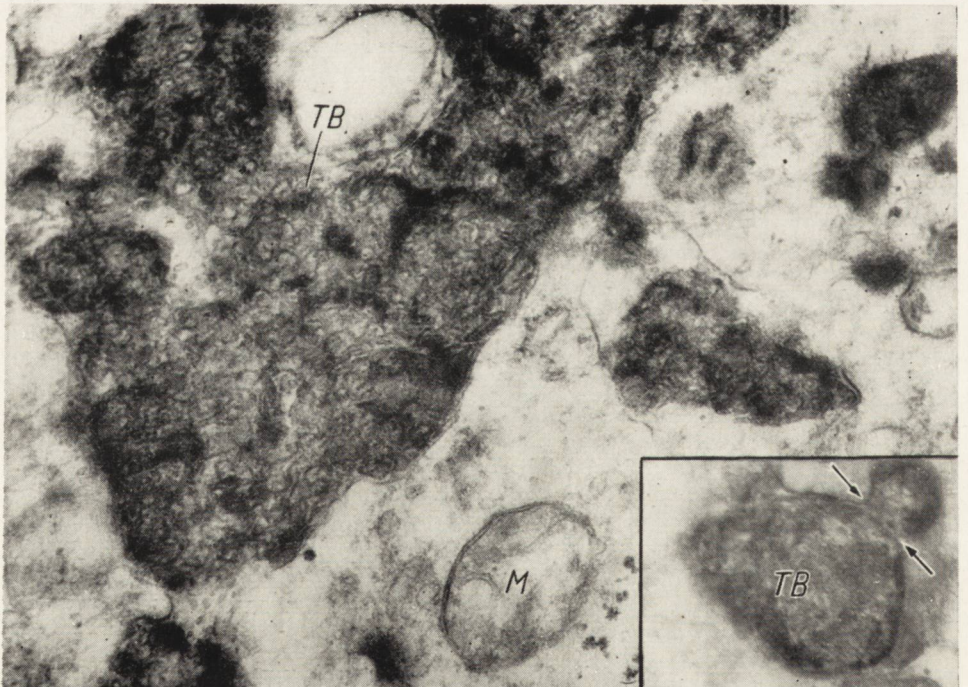


Ryc. 2





Ryc. 3



Ryc. 4



EWA OSETOWSKA

## ZMIANY MOPROLOGICZNE W MÓZGACH STARCZYCH PSÓW

Zakład Neuropatologii PAN w Warszawie  
Pracownia Neuropatologii Porównawczej w Łomnie-Las  
Kierownik Zakładu i Pracowni: prof. dr med. E. Osetowska

Zagadnienie starzenia się ustroju biologicznego jest przedmiotem nieustannego i można by powiedzieć, dotkliwego, zainteresowania nauki. Jest równocześnie zagadnieniem specjalnie trudnym do rozwiązania. Starość tak uchwytna i wyraźna i dla osobnika starzejącego się i dla jego otoczenia nie ma właściwie określonych wykładników fizyko-chemicznych i morfologicznych. Przeprowadzenie linii granicznej pomiędzy zużyciem organizmu wywołanym powtarzającymi się incydentami chorobowymi a zużyciem spowodowanym starością „fizjologiczną” okazuje się w praktyce niezmiernie trudne, w stosunku do materiału ludzkiego prawie niemożliwe. Jeżeli wśród gatunku *homo sapiens* zdarza się śmierć ze starości, osobnicy tacy pozostają poza zasięgiem badania klinicznego i sekcyjnego i spostrzeżenia na ten temat są tak odosobnione, że nie pozwalają na wyprowadzenie reguł ogólnie obowiązujących. Wydaje się, że poza utratą wagi ciała, zanikiem narządów parenchymalnych na korzyść tkanki łącznej (Braunmühl 1957) mało jest zmian uchwytnych obiektywnie, które można by bez reszty przypisać starości fizjologicznej.

Poszukiwanie odpowiedniego modelu doświadczalnego wśród zwierząt laboratoryjnych natrafia tym samym na wyjątkowo duże trudności. Nie można doświadczalnie odtworzyć procesu, którego właściwa natura nie jest znana. Pozostaje zatem możliwość druga: badanie ze wszelkich możliwych punktów widzenia zwierzęcia starzejącego się spontanicznie.

Standardowe zwierzęta laboratoryjne o znanych i stałych cechach biologicznych wydają się najdogodniejszym przedmiotem studium, przede wszystkim ze względu na określoną dla danego szczepu, linii, gatunku długość przeżycia. Niedogodnym zjawiskiem jest odrębność objawów starzenia się u poszczególnych gatunków, która nie pozwala na przenoszenie obserwacji i porównywanie ich pomiędzy różnymi zwierzętami (Müller 1939, Sulkin 1961).



Niestandardowe zwierzę laboratoryjne — pies — okazuje się z punktu widzenia gerontologii specjalnie interesującym objektem badań. Stanowi on, spośród ssaków udomowionych, jedno z nielicznych zwierząt, któremu na oczach człowieka dane jest dożyć później starości. Żyje przy tym w warunkach bardzo zbliżonych do warunków życia człowieka, spożywa mniej więcej podobną dietę. Ma określoną i skomplikowaną wyższą czynność nerwową, pozwalającą na uchwycenie jej zmian i aberracji, a także wyczerpywania się i załamywania pod wpływem stresu. Jeżeli bowiem zagadnienie starzenia się ustroju w ogóle jest interesujące w odniesieniu do każdego narządu, zagadnienie starzenia się mózgu znajduje się niewątpliwie w centrum uwagi naukowej. Po pierwsze ze względu na znaczenie modelowe narządu: komórka nerwowa jest elementem niewymiennym przez całe życie i *eo ipso* jest strukturą najbardziej predestynowaną do badania procesów starzenia (Sulkin, 1961). Po drugie ze względu na znaczenie praktyczne: starzenie się mózgu, pociągające za sobą zmiany funkcjonalne, jest dotkliwe dla otoczenia. Poza tym starzenie się mózgu stanowi *sui generis* marnotrawstwo włożonego kapitału: doświadczenie i wiedza nabyte przez lata życia zaczynają ulegać bezpowrotnej destrukcji w swoim niejako szczytowym momencie naładowania, uniemożliwiając wykorzystanie nagromadzonych zasobów psycho-intelektualnych.

Ze względu na wspomniane powyżej podobieństwo warunków życia psa i człowieka neuropatologia porównawcza skupiła swoje zainteresowanie na zmianach zachodzących w mózgu starczego psa. Istnieje na ten temat w literaturze neuropatologicznej dość dużo przyczynków drobniejszych. Stosunkowo mniej jest badań opartych na większym materiale porównawczym, którego zgromadzenie przeważnie natrafia na trudności. Do najistotniejszych i najgruntowniejszych pozycji trzeba zaliczyć pracę Müllera z roku 1939, opartą na przebadaniu 40 mózgów psów, 6 koni i 13 kotów. Do rewelacyjnych należą spostrzeżenia Braunmühla (1956), odkrywające w mózgach starczego psa struktury uważane dotychczas za atrybut wyłączny mózgu starego człowieka, tzw. starcze plaki srebrochłonne.

Ogólna charakterystyka mózgu starczego psa jest w swoich zasadniczych punktach zgodna u większości autorów (Braunmühl 1956, 1957, Sulkin 1961, Scholz 1957 oraz cytowani za nimi: Joest, Kikkuchi, Spatz i Romeis).

Mózg psa starczego jest mniejszy niż mózg psa w sile wieku, o ogólnym charakterze zanikowym, bez wybiórczych nasileń topograficznych. Opony są grube i zwłókniałe. Stwierdza się wyrównawcze wodogłowie wewnętrzne i zewnętrzne. Warstwy graniczne podoponowa i podwyściółkowa są poszerzone. Müller (1939) stwierdza przynacyniowe nagroma-



dzenia lipidów sudanofilnych w ilościach, które u ludzi musiałyby być już uważane za patologiczne; wzmożenie ilości lipopigmentu w neuronach przy stosunkowo niedużych zanikach neuronów korowych; ściany naczyń śródmózgowych wykazują znaczne pogrubienie z rozrostem włókien klejorodnych. Spostrzegano także stosunkowo często zwapnienia w oponach.

Plaki srebrochłonne znalezione w mózgu psów przez Braunmühla (1957) miały nieco odrębną morfologię, niż plaki u człowieka, ale niewątpliwie były one strukturami jak najbardziej analogicznymi, o tej samej naturze fizyko-chemicznej. Dla porządku należy zaznaczyć, że także i Müller (1939) obserwował w jednym przypadku u psa i w jednym u konia pola o większym wysyceniu w impregnacji srebrowej, które nasunęły mu myśl o podobieństwie z plakami ludzkimi. Wobec jednak sporadyczności obserwowanego zjawiska nie zdecydował się na jednoznaczną klasyfikację diagnostyczną. Materiał Müllera był dwukrotnie większy niż materiał Braunmühla, ale w seriach obu autorów prawdziwie starczych psów było zaledwie kilka. Müller (1939) przyjął za początek starzenia się psa okres około 8 roku życia. Braunmühl (1957) miał w swoim materiale psy od 3 do 20 lat. Wobec stosunkowo małej ilości badań systematycznych, opartych na ujednocionej metodyce, podjęto to zagadnienie na szeroką skalę na specjalnej kolonii starczych psów, założonej w Zakładzie Hodowli Zwierząt Laboratoryjnych PAN w Łomnie-Las. Obecne doniesienie jest pierwszym z cyklu neurogerontologicznego, zaplanowanego na szereg lat.

#### MATERIAŁ KLINICZNY

Cała kolonia psów starczych obejmuje, jak dotychczas, 10 miejsc. Pacjenci liczą od lat 12 wzwyż. Najstarszy miał lat 18. Psy skupowane są od właścicieli prywatnych, którzy decydują się na pozbycie starego zwierzęcia bądź to ze względu na jego zmniejszoną wartość użytkową, bądź ze względu na przykre dolegliwości podeszłego wieku. Niekiedy udaje się nam zabezpieczyć zwierzęta doprowadzone na uśpienie do ośrodka weterynaryjnego.

Psy, po przeprowadzeniu normalnych zabiegów kwarantannowych, jak odrobaczenie i szczepienie przeciw wścieklicznie, są umieszczane w boksach obserwacyjnych, badane klinicznie i laboratoryjnie i pozostawiane na przeżycie aż do śmierci fizjologicznej.

Bliższa charakterystyka kliniczna materiału będzie przedmiotem doniesienia specjalnego. Wstępnie i ogólnie można zasygnalizować następujące właściwości stanu fizycznego i zachowania zaobserwowane u większości zwierząt.



Psy są ociężałe, mniej ruchliwe, śpią bardzo dużo. W ostatnich okresach życia nie wstają chętnie nawet do jedzenia. Przeważnie zachowują aktywnie życzliwy stosunek do personelu obsługującego, reagują na głaskanie, skaczą i łaszą się przy objawach zainteresowania. Jedzą na ogół chętnie, poza okresem ostatnim i o ile nie mają fizycznych trudności jedzenia, związanych z brakiem uzębienia i często obserwowanymi krwawieniami i owrzodzeniami dziąseł. Mają często postawę charakterystyczną, z przykurczonymi nieco w stawach kolanowych kończynami tylnymi, jakby z tendencją do chodu na szerokiej podstawie. U niektórych osobników obserwowano przy ruchach drżenie, przypominające drżenia starczo-parkinsonoidalne u człowieka.

#### MATERIAŁ MORFOLOGICZNY

Dotychczas z wyjściowej kolonii padło 8 psów, z których 7 zdechło zupełnie samoistnie, jeden otrzymał perfuzję w okresie preagonalnym, dla otrzymania materiału porównawczego, wykluczającego zmiany pośmiertne. Wiek zwierząt przebadanych morfologicznie wynosił od 12 do 18 lat. Od wszystkich padłych psów pobrano w całości mózgi, w większości przypadków także i rdzenie, nadto wycinki z narządów mięszowych, po uprzedniej ocenie makroskopowej. Cały materiał utrwalono w 10% formolu.

W narządach wewnętrznych z odchyień istotniejszych, tylko w jednym przypadku stwierdzono marskość wątroby. W obrazie ośrodkowego układu nerwowego nie znaleziono jednak w tym przypadku zmian szczególnych.

#### METODA BADANIA

Z mózgów pobierano skrawki przez obie półkule, krajane w płaszczyźnie czołowej z okolic: czołowej (przez początek zwojów podstawy), centralnej (przez *thalamus*), potylicznej, z poziomu śródmózgowia oraz opuszki wraz z mózdzkiem. Z rdzenia pobierano trzy poziomy. Materiał częściowo mrożono, częściowo zatapio w parafinie. Barwiono: fioletem krezylu, hematoksyliną-eozyną, metodą Heidenhaina na osłonki mielinowe, van Gieson — na włókna kolagenowe, Holzera — na glej włóknisty, Griedley'a — na włókna retikulinoe, Bielschowsky'ego — na neurony, włókna nerwowe i plaki starcze.

#### WYNIKI

1. Obraz makroskopowy: zaledwie w dwóch przypadkach stwierdzono uogólniony zanik mózgu: pogłębienie rowków, zaostrenie zakrętów oraz poszerzenie układu komorowego (przypadki z 343/63 i 359/64). Mózgi te przy krajaniu miały konsystencję twardszą, elastyczną.



2. **Obraz mikroskopowy.** A. Opony i naczynia opon. Splot naczyniasty. We wszystkich przypadkach opony były wybitnie zwłókniałe, zawierające wielowarstwowe układy włókien kolagenowych. Nawet w przypadkach z objawami obrzęku opon poszczególne belecзки, dzielające pola płynu przesiękowego tworzyły grube i gęste sploty. Bardzo charakterystyczny obraz przedstawiały naczynia opon. Obserwowało się zatarcie różnic strukturalnych pomiędzy budową tętnic i żył. W tętnicach występowały podśródbłonkowe przerosty włókien kolagenowych, rozrost tychże włókien w mięśniówce, przy jej równoczesnym zaniku, oraz bardzo obfita proliferacja kolagenowa odprzydankowa. Podobnie przerastała włóknami kolagenowymi mięśniówka naczyń żylnych. Naczynia wtopione w zwłókniałe opony tworzyły sploty i kłęby naczyniowo-włókniste (ryc. 1) wciskające się głęboko pomiędzy zawoje. Wskutek mechanicznego ucisku w otaczającej tkance mózgowej tworzyły się niszowate ubytki. Niekiedy jednak obserwowano nurkowanie poszczególnych naczyń w głąb kory. Towarzyszył im śródkorowy, odprzydankowy rozrost wolnych włókien kolagenowych, z równoczesnym spychaniem w głąb warstw komórkowych kory i zaburzeniem architektoniki korowej. W poszczególnych naczyniach opon, przybierających charakter zatokowatych rozszerzeń, obserwowano się odkładanie mas pseudo-wapnia (ryc. 2). Podobnym zmianom ulegał splot naczyniasty: zrąb przerosty zmienił się w wielowarstwowe pokłady włókien klejnorodnych, wśród których obserwowano tylko zawężone, nieliczne światła naczyniowe. Rzadziej spotykano na szczycie pojedynczego kosmka o przerośniętym zrębie jedno naczynie o dużym, roztrzeniowym świetle. Należy podkreślić, że zmiany tego typu występowały w całym przejrzanym materiale i tylko nasilenie ich od przypadku do przypadku było nieco różne.

B. Naczynia śródmózgowe i zmiany naczyniopochodne. Zasadnicze naczynia we wszystkich przypadkach przedstawiały zmiany podobne. W drobnych naczyniach włosowatych kory obserwowano proliferację włókien retikuliny oraz zwłóknienia kolagenowe. Wiele z tych naczyń w barwieniu van Gieson przybierało postać litych włóknistych ciągów. W naczyniach większych obserwowano przerosty kolagenu w warstwie podśródbłonkowej, zwyrodnienie włókniste z równoczesnym zanikiem błony mięśniowej, proliferacją włókien klejnorodnych i młodych fibroblastów w przydance. Pomimo zaniku błony środkowej, co zasadniczo powinno zapobiegać zawężeniu światła naczynia, w wielu naczyniach przerost górował nad zanikiem i dochodziło do zawężenia nierównomiernego, odpowiadającego poduszkatym zgrubieniom kolagenowym. W wielu wypadkach włókna klejrodne wtórnie wyrodniały szkliste. W ani jednym przypadku nie znaleziono klasycznego atero-



matu. Obserwowano natomiast martwicę ścian, odpowiadającą martwicy tzw. „kongofilnej”. Ściany naczyń w tych przypadkach oraz powstający z nich w miejscu rozpadu materiał impregnowały się bardzo intensywnie solami srebra. Zmianom zwyrodnieniowym układu naczyniowego towarzyszyły tkankowe zmiany naczyniopochodne, w postaci: okołonaczyniowych zatok przesiekowych, drobnych martwic (tylko w jednym przypadku wyraźne pola martwicze) oraz krwinkotoków i krwotoczków okołonaczyniowych w rozmaitych stadiach organizacji. W trzech przypadkach w putamen występował typowy stan zatokowaty (z 567/64, z 418/64, 408/64), z przesięciem okołonaczyniowym, zgębczeniem otoczenia i zanikami komórkowymi w dalszym otoczeniu (ryc. 3). Ogniska krwotoczne miały albo charakter zupełnie świeżych krwinkotoków, albo też starych wynaczynień, po których ślad pozostawał w postaci nagromadzenia przynaczyniowego makrofagów obładowanych hemosyderyną, albo wreszcie starych krwiałków, z organizacją łącznotkankową, w postaci otarbiającej je warstwy kolagenowej, z koncentryczną proliferacją (ryc. 4a, b, ryc. 5). Większość z tych ognisk występowała w korze, pojedyncze w jednym przypadku obserwowano w istocie białej słupów sklepienia. W przypadku z 418/64 ogniska krwotoczne były rozsiane i występowały wyjątkowo obficie — miały one charakter różnoczasowy.

C. Istota biała: mielina, glej. Istota biała była prawie we wszystkich przypadkach wąska, jakby sprasowana, pomiędzy stosunkowo dość szeroką korą i układem komorowym. W obrazie mielinowym nie było przejaśnień dużych, ale wyraźne spłowienia okołonaczyniowe i tu i ówdzie spłowienia bardziej rozlane, typowe dla spraw obrzękowych, to znaczy ze stosunkowo mniej nasilonym rozpadem, natomiast z wyraźnym porzypychaniem układów włókien przez płyn. W obrazie komórkowym uderzały wyraźne przesunięcia i nierównomierne odkształcenia układów oligodendrogleju. Zjawiskiem charakterystycznym było wzmożone nagromadzenie przynaczyniowe gleju komórkowego, w niektórych przypadkach przybierające postać okołonaczyniowych trawniczków (z 343/63) z wyraźnie zarysowaną protoplazmą astrocytów. Glejoza przynaczyniowa występowała także bardzo wyraźnie w obrazie Bielschowsky'ego, w którym astrocyty włókniste wyimpregnowały się równie wyraźnie, jak to zwykle widzi się w barwieniu metodą Cajala. W okolicy podwyściółkowej obserwowano się ponadto charakterystyczne nagromadzenia astrocytów przy małych naczyniach włosowatych, z krwinkotokami (ryc. 6). Ten sam obraz spotykano zresztą także w jądrach kresomózgowia w okolicy podwyściółkowej (przypadki z 418/64, z 367/64, z 368/64). Glej włóknisty reagował w sposób rozlany, dając obraz nasilonej glejozy w całej istocie białej.



D. Zmiany w architekturze korowej polegały na zanikach, przeważnie rozsianych, występujących w postaci pól ograniczonych, niekiedy w postaci większych przerzedzeń warstwowych w warstwie III i V. Duże opustoszenia spostrzegano w okolicy skroniowej i amonalnej. W poszczególnych komórkach spotykano zmiany przewlekłe, sklerotyczne oraz kropłowate nagromadzenia lipopigmentu (ryc. 7 a, b). Wyraźniejsze zmiany rozpadowe obserwowano w impregnacji srebrowej: mianowicie w obrazie Bielschowsky'ego widoczne były liczne rozpadłe włókna, zbite ziarniste rozpadły neurofibrilli; nie spotykano jednak ani razu zwyrodnienia włóknienkowego Alzheimera.

E. Srebrochłonne plaki śródkorowe znaleziono w połowie przebadanych przypadków. Najliczniej występowały one u psa osiemnastoletniego (z 418/64). Niejednokrotnie w powiększeniach małych widziało się po dwa a nawet trzy plaki w jednym polu widzenia (ryc. 8 a). Zasadniczo obserwowano trzy typy plak. 1° Wczesne plaki pierwotne, powstające w miejscu rozpadłych komórek pojedynczych: na widocznych resztkach komórkowych osadza się wyraźnie substancja srebrochłonna; w otoczeniu zaznaczyła się reakcja mikroglejowa (ryc. 8 b). 2° Plaki bardziej dojrzałe miały ujednoczone, zagęszczone jądro, w otoczeniu powstawało okrągłe przejaśnienie, a na obwodzie nagromadzające się komórki mikrogleju i fragmenty komórek rozpadłych, tworzących jakby odpowiednik klasycznego „wieńca” (ryc. 8 c). 3° Do najczęstszych należały plaki jednoogniskowe, dobrze wysyczone, o regularnym konturze, nierzadko związane lokalizacyjnie z małym naczyniem. W płacie i dookoła plaki widoczne były komórki mikrogleju i włókna astroglejowe (ryc. 9). Jeszcze innym często spotykanym typem były plaki amorficzne, złogi bezpostaciowe srebrochłonne, wyraźnie umiejscowione w rozgałęzieniach końcowych naczyń lub w pobliżu kapilarów. Miały one wygląd mało charakterystyczny. Momentem decydującym dla zakwalifikowania ich był wyraźny astroglejowy odczyn otoczenia, nieobecny przy złogach artefaktycznych i nagromadzeniach przypadkowych srebra (ryc. 10).

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z opisanych powyżej zmian na omówienie szersze zasługują przede wszystkim te, które nie zostały uwzględnione, lub potraktowane pobieżnie w literaturze przedmiotu. Do takich należą przede wszystkim zmiany w naczyniach opon i w naczyniach śródmózgowych. O zmianach w naczyniach pisze zarówno Müller (1939), jak Braunmühl (1956, 1957), jak i Dahme (1962). Opisy ich jednak nie uwzględniają charaktery-



stycznych „pseudo-naczyniakowatych” tworów, jakie stanowią uderzający element w naszych przypadkach. Opisane wyżej kłęby włóknisto-naczyniowe wciskające się w głąb zawojów mają także dość wyraźną predylekcję lokalizacyjną: występują one głównie w okolicy czołowej — do wczesnej skroniowej, nie spotykano ich natomiast w okolicy potylicznej\*. Być może, to twory naczyniowe rzucają się specjalnie w oczy na skrawkach dużych topograficznych, natomiast były mniej demonstratywne na małych wycinkach. Jeżeli chodzi o naczynia śródmózgowe, których morfologią zajmował się szczególnie Dahme (1962), to należy podkreślić, że ich charakter sklerotyczny, ilość i sposób rozmieszczenia kolagenu pod błoną wewnętrzną, zaniki medii, nierównomierne zawężenie światła, wydają się wskazywać na „czysto” starczy charakter zwyrodnienia. Ten typ zmian, opracowany szczegółowo przez Abramsa i Turmana (1961) dla naczyń obwodowych kończyn, jest uważany za jedną z niewielu cech starości fizjologicznej, nie powikłanej ani miażdżycą, ani procesami chorobowymi innego typu.

Starcze zwyrodnienie naczyń łączy się tu z zagadnieniem następnym: obecnością plaki starczej. W ostatnich latach szereg przeprowadzanych badań (Terry 1963, Terry i wsp. 1964) wydaje się rozstrzygać ponad wszelką wątpliwość amyloidowy charakter plaki starczej, postulowany po raz pierwszy w roku 1927 przez Divry cyt. za Schwartz, Kurucz i Kurucz (1964). Schwartz i wsp. 1964 podsumowując argumenty przemawiające za taką interpretacją chemicznego charakteru plaki i dorzucając bardzo ładne badania własne, oparte o barwienie thioflawina S, nadającą złożom amyloidowym zieloną fluorescencję, wysuwają następującą koncepcję patogenetyczną plaki: plaka powstaje jako wykładnik wytrącania się białek w następstwie procesu autosensybilizacji organizmu na rozpadającą się w drobnych incydentach naczyniopochodnych, tkankę mózgową. Według tych autorów plaka jest zawsze związana z naczyniem, mniej lub bardziej widoczną w danej płaszczyźnie przekroju skrawka. Jest ona rodzaju odczynu precypitacyjnego na zdenaturowane anoksją białka podłoża, na które we krwi krążącej wytwarzają się przeciwciała. Jest to oczywiście tylko hipoteza robocza, w której już trudno byłoby znaleźć miejsce dla fibrilli Alzheimera, zdradzających w mikroskopie elektronowym także periodyczność właściwą dla amyloidu (Terry i wsp.) Część tej hipotezy wydaje się jednak warta dalszego opracowania, choćby ze względu na zestawienie z następującymi faktami. Plaka starcza jest niezależna od miażdżycy naczyń. Bardzo dokładne badania natomiast niezależności tych dwóch

---

Za większością prac neurogerontologicznych porównawczych przyjęto nomenklaturę anatomiczną analogiczną do ludzkiej, ponieważ warunkuje ona lepsze pozrozumienie z neuropatologami klasycznymi i neurologami.



procesów przeprowadził Gellerstedt już w roku 1933. Eliminując *a priori* wszystkie mózgi ze zmianami miażdżycowymi, wykazał on obecność licznych plak w mózgach bez zmian typu miażdżycowego w naczyniach mózgowych. Jeżeli pomimo to spostrzeżenie Schwartz i wsp. (1964) jest słuszne i plaka jest związana topograficznie z końcowym segmentem naczynia i z naczyniopochodnymi drobnymi, subklinicznymi rozpadami tkanki mózgowej, to być może jest ona właśnie specyficznie związana z naczyniem zmienionym starczo i ze składem surowicy krwi, zmienionej odpowiednio u osobników starych. Wspomniani wyżej Abramson i Truman (1961) podkreślają bardzo mocno wybitnie wzmoczoną przepuszczalność ścian takich naczyń, w których elementy sprężyste i mięśniowe zostały zastąpione przez włókna kolagenowe, do tego często wtórnie szklisto wyrodniejące. Gross (1961) zwraca z kolei uwagę na subtelne, ale być może o doniosłych skutkach fizjologicznych, zmiany fizykochemiczne zachodzące w starczych włóknach łącznotkankowych, wpływające przede wszystkim na zmianę ich rozpuszczalności i opóźnione pęcznienie. Zmiany te mogą jeszcze bardziej przyczyniać się do zmniejszenia szczelności starczych naczyń. Natomiast Constantinidis (1962) przeprowadził szereg badań wskazujących na odrębne zespoły hormonalne występujące u osobników z miażdżycą i osobników z demencją, zakwalifikowaną do zespołów psychicznych czysto starczych. U chorych tylko starych znajdowano we krwi wzrost ilościowy globulin gamma i wzrost euglobulin alfa, u chorych miażdżycowych wzrost euglobulin beta. Odrębny skład surowicy krwi w miażdżycy, szczególnie jeżeli chodzi o frakcje lipoproteinowe, należy zresztą do tematyki pozostającej stale na warsztacie laboratoriów biochemicznych. W świetle tych faktów plaka mogłaby być interpretowana jako wynik interferencji działań: tkanki rozpadającej się pod wpływem wzmoczonej przepuszczalności naczyń i składu płynu przesiękającego. Być może w tym odrębnym składzie płynu przesiękającego znalazłaby swoje wytłumaczenie także odrębność innych odczynów tkankowych obserwowanych u starczych psów. W miażdżycy u ludzi okołonaczyniowo reaguje przede wszystkim glej włóknisty, natomiast nie obserwuje się wyraźnych odczynów gleju komórkowego w barwieniach krezyłem (Wiśniewska 1965). U psa glejoza włóknista jest rozlana, ale nie ma pierścieni włóknistych przynaczyniowych, natomiast nagromadza się w sposób uderzający glej komórkowy, widoczny w barwieniach na jądra glejowe. Następnie u ludzi w stanach miażdżycowych widuje się przede wszystkim martwice okołonaczyniowe rozplwne, natomiast rzadziej tak liczne, gojące się krwinkotoki i krwotoczki. Zjawiska te także mogą świadczyć o odrębnym mechanizmie przepuszczalności na-



czyń, bez tak dużego współczynnika ucisku i niedożywienia, jak to ma miejsce w stanach miażdżycowych.

Zestawienie tych odrębnych reakcji okołonaczyniowych, odrębnych zmian w ścianie naczynia i powiązania plaki starczej z lokalizacją przynaczyniową, wskazywałoby znowu na plakę starczą jako na właściwy wykładnik starzenia się mózgu, występujący w rozmaitym natężeniu w zależności od interferencji procesów starczego, miażdżycowego i innych chorób zachodzących w przebiegu życia. Wydaje się, że w rozważaniach idących po tej linii relacja: plaki-naczynia będzie miała znaczenie bardzo istotne. Tu jednak należy podkreślić raz jeszcze, że w badaniach tego typu stary pies okazuje się obiektem laboratoryjnym z wyboru, właśnie ze względu na brak typowych zmian miażdżycowych i równoczesną obecność plaki, uważanej do niedawna za charakterystyczny element mózgu człowieka.

W doniesieniu powyższym świadomie pominięto bliższą charakterystykę histochemiczną poszczególnych opisywanych struktur morfologicznych. Podobnie jak i obserwacje kliniczne, będzie to przedmiotem osobnego doniesienia z naszego cyklu gerontologicznego.

#### WNIOSKI

Typy i charakter zmian morfologicznych opisanych powyżej da się streścić w następujących punktach.

1. Najbardziej charakterystyczną i najdonioślejszą w skutkach zmianą w mózgu starczego psa jest zwyrodnienie włókniste ścian naczyniowych, z zastąpieniem elementów mięśniowych i sprężystych przez włókna kolagenowe. Naczynia oponowe tętnicze i żyłne tworzą przy tym pseudo-naczyniakowate sploty, uciskające tkankę mózgową.

2. Wzmoczona przepuszczalność ścian naczyniowych powoduje reakcję glejową otoczenia w postaci przynaczyniowej proliferacji gleju komórkowego i słabej, rozlanej glejozy włóknistej.

3. Uszkodzenia naczyniopochodne mają charakter krwinkotoków w rozmaitych okresach organizacji oraz przynaczyniowych zatok, przypominających stan zatokowaty u ludzi.

4. Plaki starcze typu pierwotnego i amorficzne obserwowano w polowie przebadanych przypadków.

5. Ubytki neuronalne oraz zmiany komórkowe o typie sklerotycznym i śpichrzanie lipopigmentu obserwowano głównie w korze czołowej i ciemieniowej.

6. Obraz zmian naczyniowych i naczyniopochodnych jest odrębny od obrazów widywanych w miażdżycy mózgu u człowieka. Charakter tych zmian przemawia za ich powiązaniem patogenetycznym z właściwą dla wieku starczego przebudową ścian naczyniowych.



7. Ze względu na brak współistniejących klasycznych zmian miażdżycowych u psa starczego należałoby go uznać, jako model laboratoryjny z wyboru do badań neurogerontologicznych.

Э. Осетовска

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГАХ ПРЕСТАРЕЛЫХ СОБАК

##### Содержание

Исследования проводились на мозгах 8 престарелых собак в возрасте 12—18 лет. Собаки вплоть до физиологической смерти содержались в условиях „колони-пансиона” для престарелых собак на 20 мест, организованного на базе Института Лабораторных Животных в Ломне-Лес. Одной собаке в преагональном периоде провели формалиновую перфузию для получения контрольной картины, дающей возможность элиминировать эвентуальные посмертные изменения. Срезы для морфологических исследований брались из обоих полушарий с разных уровней, а также из мозгового ствола, мозжечка и спинного мозга. Замороженный и парафиновый материал окрашивали по методам: Бельшовского, Гридлея, Холцера, ван Гисон, Хейденхайна, крезилвиолетом и гематоксилин-эозином.

Самым характеристическим изменением было фиброзное перерождение сосудистых стенок с замещением эластических и мышечных элементов колагеновыми волокнами. Менингеальные артерии и вены образовали притом псевдогемангиоматозные сплетения, давящие на мозговую ткань и образующие глубокие ниши между извилинами коры. В пределах мозговой ткани повышенная проницаемость сосудистых стенок вызывает глиевую реакцию в виде пролиферации гипертрофической клеточной глии. Вазогенные повреждения носят характер околосоудистого диапедеза в разных стадиях организации, зато относительно редко наблюдалась околосоудистая маляция, типичная для атероматоза у людей. Старческие плаки примитивного и аморфического типа наблюдались в половине исследованных случаев. Неврональные дефекты и клеточные изменения локализовались главным образом во фронтальной и темпоральной коре.

Картина сосудистых и вазогенных изменений отличается от картин наблюдаемых в атероматозе мозга у человека. Характер этих изменений указывает на их патогенетическое единство с перестройкой сосудистых стенок, отличающейся от атероматозных изменений, а свойственной физиологическому старению. Собака, как лабораторное животное не воспроизводящее самостоятельно атероматозных изменений, может являться по выбору моделью для исследования „чистых” старческих мозговых изменений.

E. Osetowska

#### MORPHOLOGIC CHANGES IN THE BRAINS OF OLD DOGS

##### Summary

The brains of eight old dogs, aged 12 to 18 years, were studied. Until death the dogs were kept in physiological conditions in a „colony” for old dogs, comprising 20 places, organized at the Department of Breeding of Laboratory Animals at



Lomna Las. Only one dog in the preagonal period received a formalin perfusion in order to obtain a comparative picture allowing exclusion of postmortem changes. Sections for morphologic study were secured from both hemispheres at different levels and from the brain stem, cerebellum and medulla. Frozen and paraffinized material was stained by the methods of Bielschowsky, Griedley's, Holzer, Van Gieson, Heidenhain, with cresyl violet and with hematoxylin-eosin.

The most characteristic change consisted in fibrous degeneration of vascular walls, with replacement of elastic and muscular elements by collagen fibers. The meningeal arterial and venous vessels formed pseudoangiomatous plexuses which compressed the brain tissue and produced deep intergyral niches. Increased permeability of the vascular walls in the cerebral tissue produces gliosis in the form of proliferative hypertrophic cellular glia. Vasculogenic damage takes the form of perivascular erythrocytic extravasation in various stages of organization. On the other hand, paravascular malacia, which is characteristic of human atherosclerosis, was rare. Senile plaques of the primitive and amorphous type were observed in one-half of the studied cases. Neuronal loss and cellular changes were encountered mainly in the frontal and parietal cortex.

The pattern of the vascular and vasculogenic changes differs from that observed in cerebral atherosclerosis in man. The character of the changes indicates pathogenetic relationship to the changes in the vascular walls, which differ from those in atherosclerosis and are a manifestation of physiologic aging. The dog as a laboratory animal which does not develop atherosclerosis spontaneously may be considered as a model of „pure” senile cerebral changes.

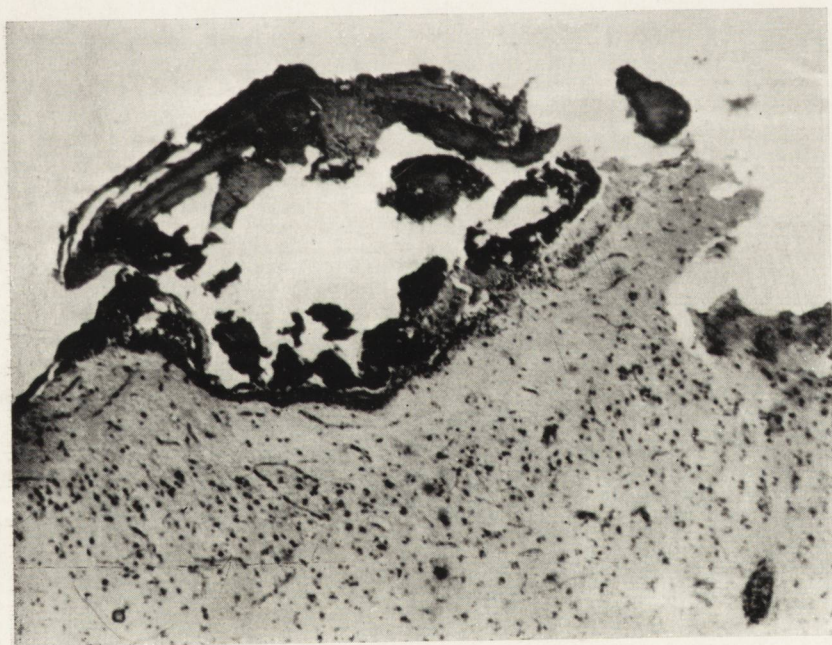
#### PIŚMIENNICTWO

1. Abramson D. I., Turman G. A.: Ageing changes in blood vessels. W "Structural aspects of ageing" Ed. G. H. Bourne. Hafner. New York, 1961, 201—215.
2. Braunmühl A. von: Kongophile Angiopathie und "senile Plaques" bei greisen Hunden. Arch. Psych. Nervenkr., 1956, 194, 336—414.
3. Braunmühl A. von: Alterserkrankungen des Zentralnervensystem. W. Henke-Lubarsch — Handbuch spez. path. Anatomie. Springer. Berlin, 1957, 13, I.A., 337—539.
4. Constantinidis J.: Indications fournies par différentes examens sériques. Recherches de corrélations entre troubles sériques et lésions cérébrales. Psychiat. Neurol., 1962, 144, 193—211.
5. Dahme E.: Pathologische Befunde an der Hirngefäßen bei Tieren. Die Veränderungen der Hirngefäße beim alten Hund. Acta Neuropathol. 1962. Symposium über vergleichende Neuropathologie. Suppl. I. 54—60.
6. Gellerstedt N.: Zur Kenntniss der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Almqvist u. Wiksells. Uppsala, 1933.
7. Gross J.: Ageing of connective tissue. The extracellular compounds. W „Structural aspects of ageing" Ed. E. G. Bourne. Hafner. New York, 1961, 181—195.
8. Müller W.: Ergebnisse vergleichender pathologisch-anatomischer Untersuchungen des Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Altersveränderungen. Arch. Psych. Nervenkr., 1939, 109, 147—181.
9. Scholz W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsam morphologische, histochemische und struktur physiologische Daten. Henke-Lubarsch. Handbuch spez. path. Anatomie. Springer. Berlin, 1957, 13, I. 42—225.



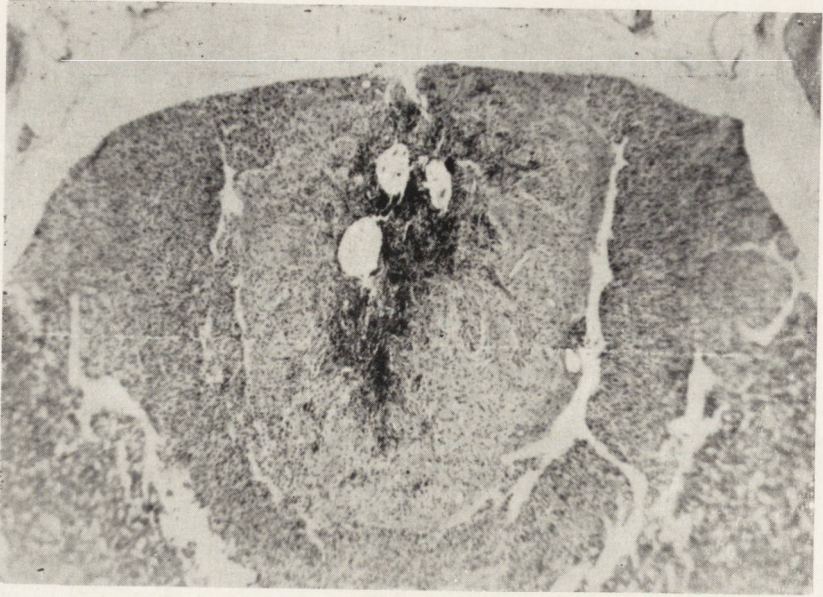


Ryc. 1



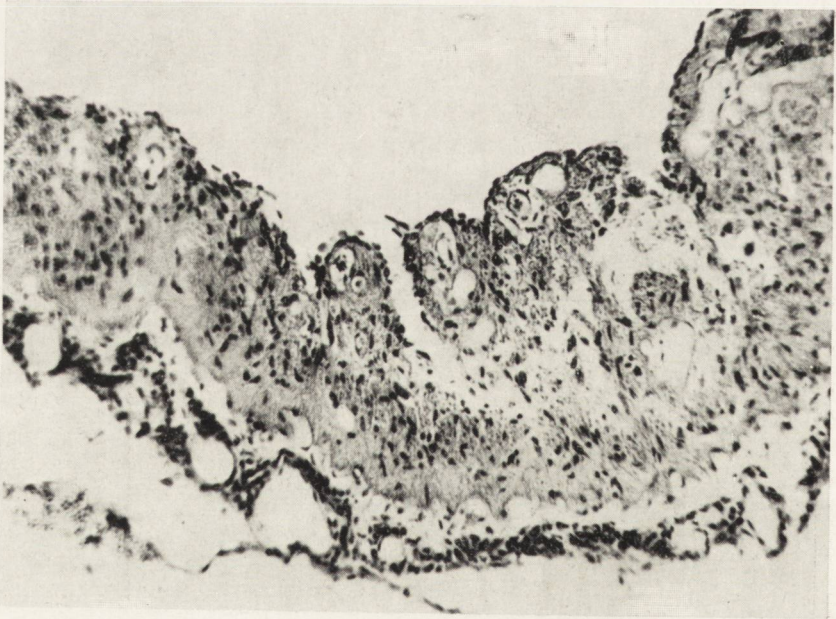
Ryc. 2





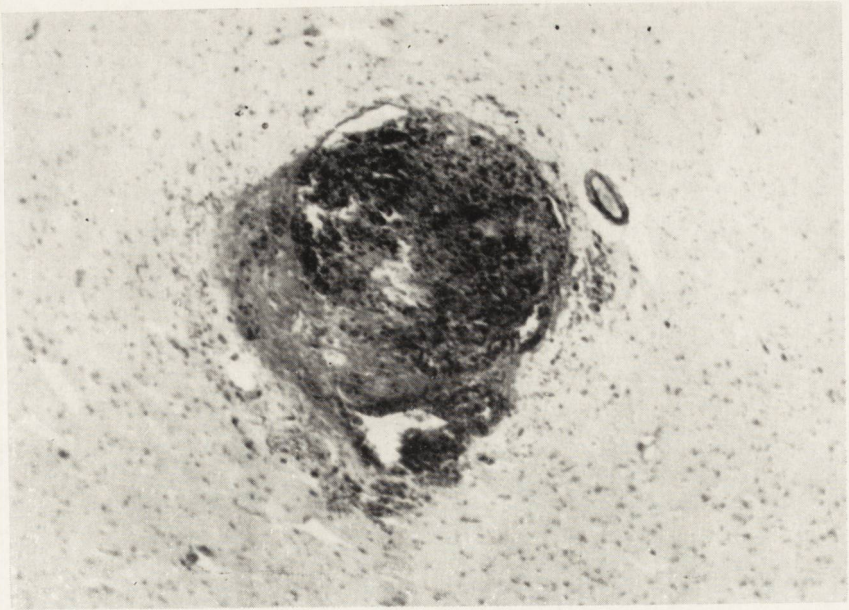
Ryc. 3

1. 1971

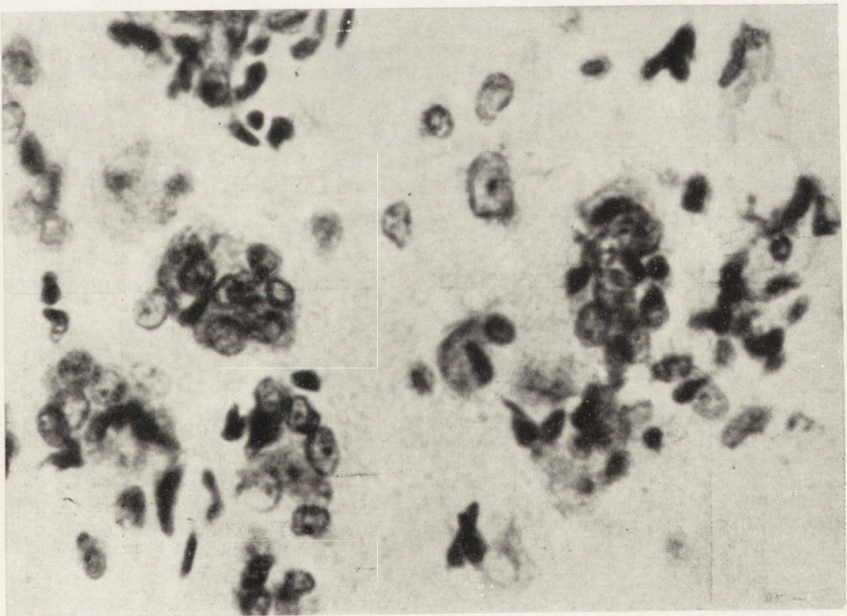


Ryc. 4



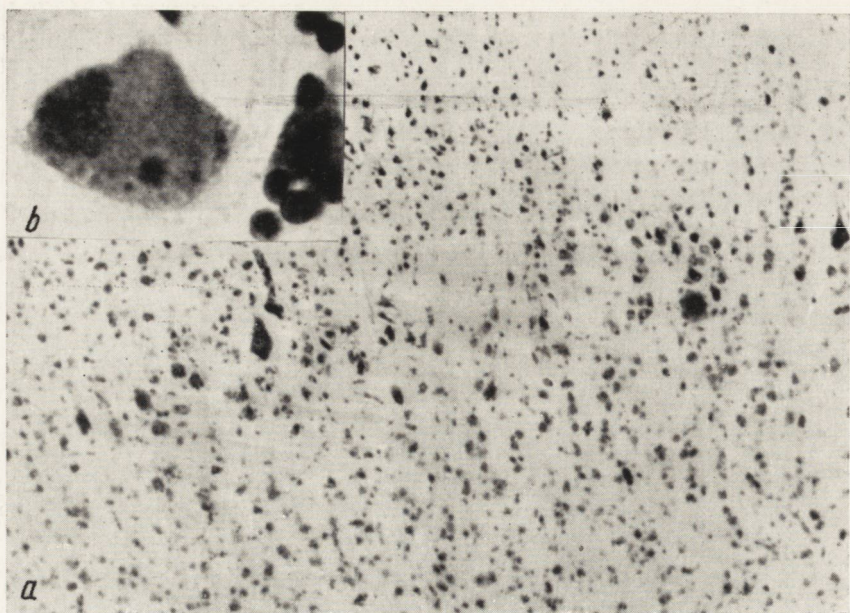


Ryc. 5



Ryc. 6



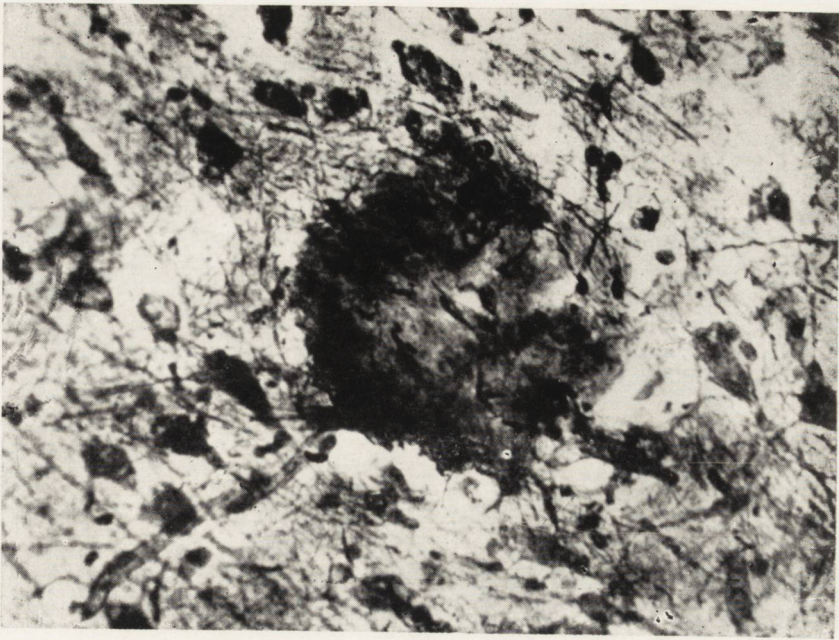


Ryc. 7

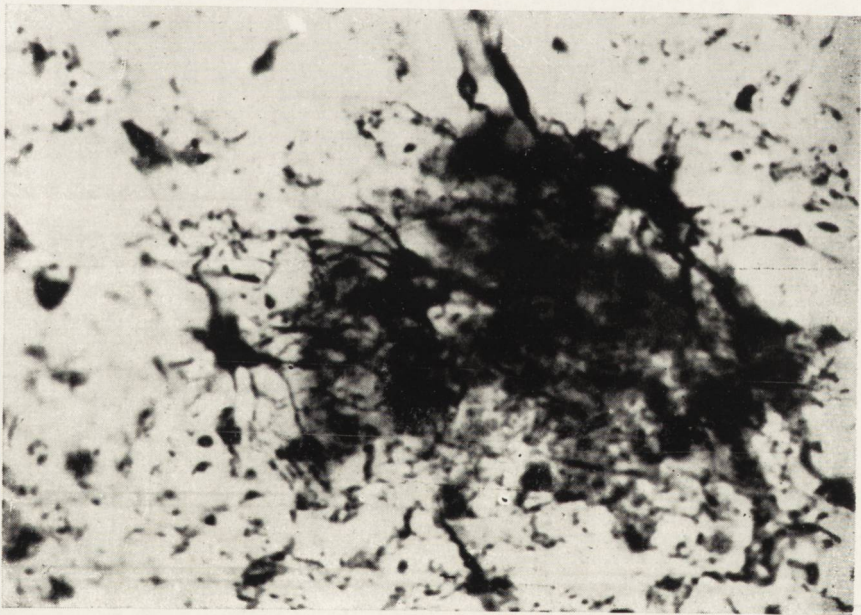


Ryc. 8





Ryc. 9



Ryc. 10



10. Schwartz Ph., Kurucz J., Kurucz A.: Recherches sur la morphologie et la pathologie des altérations séniles. Presse Méd., 1964, 72, 2979—2984.
11. Sulkin M. N.: Ageing of the nerve cell. W "Structural aspects of ageing" Ed. G. H. Bourne. Hafner. New York, 1961, 201—245.
12. Terry R. D.: The fine structure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's Disease. J. Neurop., 1963, 22, 629—642.
13. Terry R. D., Gontas K. N., Weiss M.: Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. Amer. J. Path., 1964, 44, 269—297.
14. Wiśniewska K.: Badania morfologiczne nad zachowaniem się granicznej błony glejowej okołonaczyniowej w przypadkach miażdżycy z nadciśnieniem i bez nadciśnienia. Neuropatologia Polska, 1965, 3, 321—349.

Nadesłano: 7.V.1965 r.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii PAN. Warszawa ul. Pasteura 3.

*Ryc. 1.* Pseudo-naczyniakowy splot tętniczko-żylny, wnikający pomiędzy zawoje mózgu i tworzący w nich głęboką niszę. Parafina. Van Gieson. Pow. 40 X.

*Fig. 1.* Pseudo-angiomatous vascular plexus penetrating between two cortical gyri producing a deep niche. Paraffin. Van Gieson. Magn. X 40.

*Ryc. 2.* Zwapnienie śródołonowe. Masy wapniejące odkładają się w zatoce żylniej. Parafina. Van Gieson. Pow. 40 X.

*Fig. 2.* Intrameningeal calcification. Calcium is deposited in the venous sinus. Paraffin. Van Gieson. Magn. X 40.

*Ryc. 3.* Stan zatokowaty w zwojach podstawy. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 150 X.

*Fig. 3.* Status lacunaris in the basal ganglia. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 150.

*Ryc. 4 a, b.* Krwinkotoki w korze mózgowej *a* — świeży, *b* — z organizacją okołonaczyniową: glej i mikrofagi obciążone hemosyderyną. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 150 X i 450 X.

*Fig. 4 a, b.* Minute hemorrhages in the cortex *a* — recent focus, *b* — with perivascular glial and macrophagic organization: hemosiderin — loaded macrophages. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 150 and X 450.

*Ryc. 5.* Śródkorowy otorbiony krwiak. Otoczka z włókien kolagenowych. Parafina. Van Gieson. Pow. 150 X.

*Fig. 5.* Intracortical hematoma, encapsulated with the collagen fibers. Paraffin. Van Gieson. Magn. X 150.

*Ryc. 6.* Komórkowa reakcja glejowa około naczyń włosowatych z małymi krwinkotokami w zwojach podstawy. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 450 X.

*Fig. 6.* Pericapillary glial reaction in the basal ganglia. Erythrocytic extravasations. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 450.

*Ryc. 7 a, b.* *a* — Opustoszenia komórkowe w korze. *b* — Pojedyncze komórki nerwowe ze złogami lipopigmentu. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 300 X i 700 X.

*Fig. 7 a, b.* Cortical rarefactions. The isolated neuron with granular lipopigment deposits. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 300 and X 700.

*Ryc. 8 a, b, c.* *a* — trzy małe plaki starcze w jednym polu widzenia; *b* — plaka amorficzna; substancja srebrochłonna gromadzi się na resztkach rozpadłego neuronu; *c* — plaka z brzezną reakcją mikroglejową, tworzącą wieniec. Materiał mrożony. Impregnacja metodą Bielschowsky'ego. Pow. 150 X i 300 X.

*Fig. 8 a, b, c.* *a* — three small senile plaques in one visual field; *b* — amorphous plaque: the argentophile substance agglomerates on the desintegrated neuron; *c* — the plaque with clear halo outlined by a microglial corona. Frozen section. Bielschowsky staining. Magn. X 150 and X 300.



Ryc. 9. Okrągła plaka starcza z mikroglejową reakcją na obwodzie. Materiał mrożony. Impregnacja met. Bielschowsky'ego. Pow. 700 X.

Fig. 9. Round senile plaque with microglial reaction on the periphery. Frozen section. Bielschowsky staining. Magn. X 700.

Ryc. 10. Amorficzna plaka z reakcją astrocytarną w otoczeniu. Materiał mrożony. Impregnacja met. Bielschowsky'ego. Pow. 700 X.

Fig. 10. Amorphous plaque with astroglial reaction in the vicinity. Frozen section. Bielschowsky's Staining. Magn. X 700.



JADWIGA KAHL-KUNSTETTER

## ENCEFALOPATIA W PRZEBIEGU PORFIRII

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

W warunkach fizjologicznych spotyka się koproporfiryny i ślady uroporfiryny w stolcu, moczu, żółci. Protoporfiryna z żelazem tworzy hem, który w połączeniu z białkiem jest składnikiem hemoglobiny, myoglobiny, oraz enzymów wewnątrzkomórkowych: cytochromu, katalazy i peroksydazy. W porfirii, przy zaburzeniach enzymatycznych złożonych procesów syntezy, dochodzi do nadmiernego wytwarzania uro- i koproporfiryny, oraz do pojawiania się zwiększonej ilości prekursorów porfiryń: kwasu  $\delta$ -aminolewulinowego i porfobilinogenu, które są wykrywalne w moczu chorych.

Porfiria jest dziedziczną chorobą, której mechanizm powstania, pomimo licznych doniesień, nie jest jeszcze dokładnie poznany.

Watson (1954) dzieli porfirie na:

- 1) *porphyria erythropoetica*, czyli wrodzona Gunthera,
- 2) *porphyria hepatica*,
  - a) typ ostry przerywany,
  - b) typ skórny późny,
  - c) typ mieszany,
  - d) typ utajony.

Zespół objawów brzuszno-neurologiczno-psychicznych jest charakterystyczny dla typu ostrego przerywanego.

Zmiany w układzie nerwowym występowały w ostrych przerywanych porfiriach w różnym stopniu nasilenia, nie zawsze proporcjonalnym do objawów klinicznych, a były opisywane również przypadki, w których pomimo klinicznych objawów neurologicznych i psychicznych nie stwierdzano uchwytanych zmian morfologicznych w układzie nerwowym (Hierons 1957).

W piśmiennictwie polskim o porfirii (Weremowicz 1955, Falkiewiczowa i Tuszkiewicz 1957, Fejgin i Siedlecka 1961, Margules, Żelawska-Bodakiewicz i Śmielowski 1963, Bobrowski, Darocha i Gregor 1964, Loesch, Darocha i Gregor 1964) znaleziono jeden dokładny opis neuro-



patologiczny uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przypadku Pająka, Stefanki i Sznajderowej (1962), który był przedstawiany przez Jakimowicza, Pająka i Stefanę na Kongresie Neuropatologów w Monachium 1961.

W pracy Jabłońskiej-Kaszewskiej i Hegner-Kurowskiej (1959) jest tylko wzmianka o spostrzeganej w mózgu różowej fluorescencji, ale bez dokładniejszej lokalizacji zjawiska.

Aczkolwiek nasze przypadki nie odbiegają od zmian opisywanych w literaturze światowej, wydaje się, że wobec znikomej ilości opracowań polskich przedstawienie ich może mieć po prostu znaczenie dydaktyczne.

### OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1. Chora M. N., lat 26, z zawodu rolniczka przyjęta 1.VI.64 r. na II Oddział Wewnętrzny Szpitala Praskiego (Ordynator Oddziału: prof. dr med. W. Filiński, lek. prowadzący dr E. Gorczyńska\*). U chorej od 10 dni po ciężkiej pracy fizycznej wystąpiły bóle brzucha, wymioty, zaburzenia psychiczne. Dotychczas była zdrowa, ma jedno zdrowe dziecko, kontaktu z ołowiem nie miała, leków uszkadzających wątrobę nie brała.

Stan przedmiotowy: tętno 120—130/min. RR 130/80. Brzuch wzdęty, miękki, o rozlanej bolesności, okresowo perystaltyka jelit niesłyszalna. Po kilku dniach bez bólów wystąpił niedowład w odsiebnych odcinkach kończyn z całkowitym porażeniem w grupach ksoalnych, zniesieniem odruchów kolanowych, pozostałymi odruchami fizjologicznymi zachowanymi, bez objawów spastycznych i zaburzeń czucia. W 11 dniu pobytu wystąpił nagły zgon.

Badania dodatkowe: mocz barwy ciemnego, czerwonego wina, badania rutynowe b.z. Krew: leukocytoza 14 500, poza tym badania rutynowe łącznie z próbami wątrobowymi b.z. Badania dobowego wydalania prekursorów porfiryn i porfiryn (dr med. T. Darocha, Instytut Hematologii):

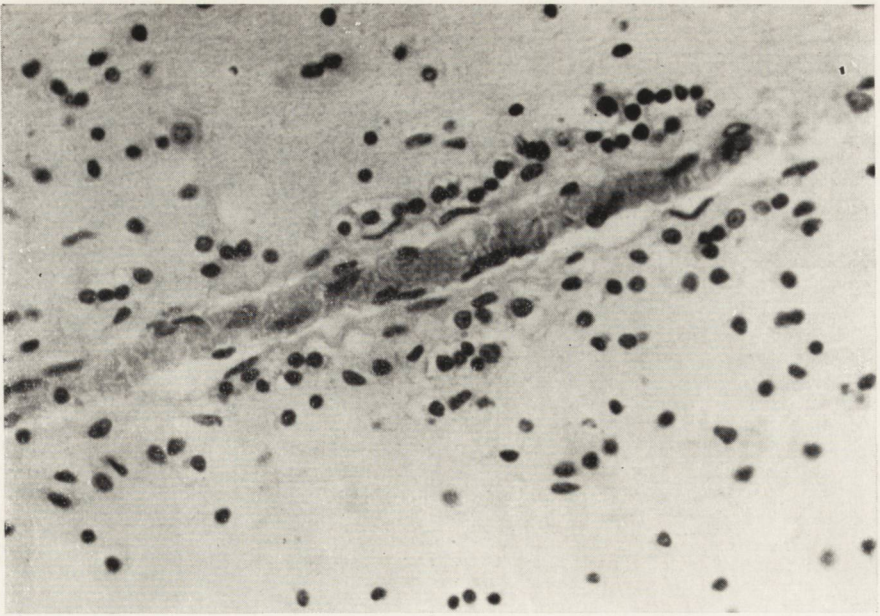
kwas $\delta$ -aminolewulinowy	58,6 mg/dobę	norma	$2 \pm 0,5$ mg/dobę
porfobilinogen	78 mg/dobę	norma	$1 \pm 0,5$ mg/dobę
koproporfiryny	1141 $\mu$ g/dobę	norma	$140 \pm 40$ $\mu$ g/dobę
uroporfiryny	100 688 $\mu$ g/dobę	norma	5—30 $\mu$ g/dobę

Rozpoznanie kliniczne: *Porphyria acuta*.

Badanie anatomopatologiczne: (dr Zaremba) *Oedema pulmonum. Anaemia organorum. Steatosis hepatis. Dilatio cordis dextri et myodegeneratio cordis. Corpus luteum ovarii dextri. Mammae lactantes.*

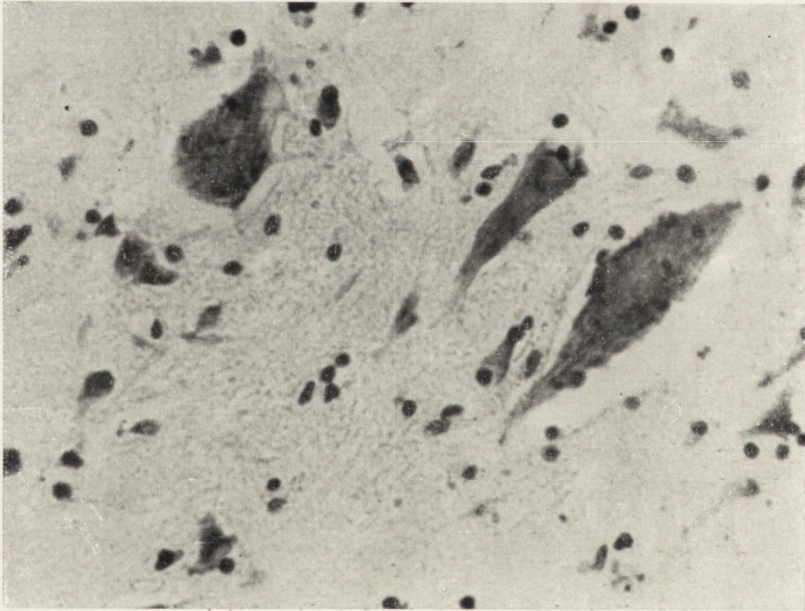
\*) Składam podziękowanie panu profesorowi Filińskiemu i pani dr Gorczyńskiej za udzielenie danych klinicznych i za umożliwienie badania mózgu.





*Ryc. 1.* Odczyn astrocytarny wokół włośniczki w istocie białej mózdzku. Przypadek 1. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 X.

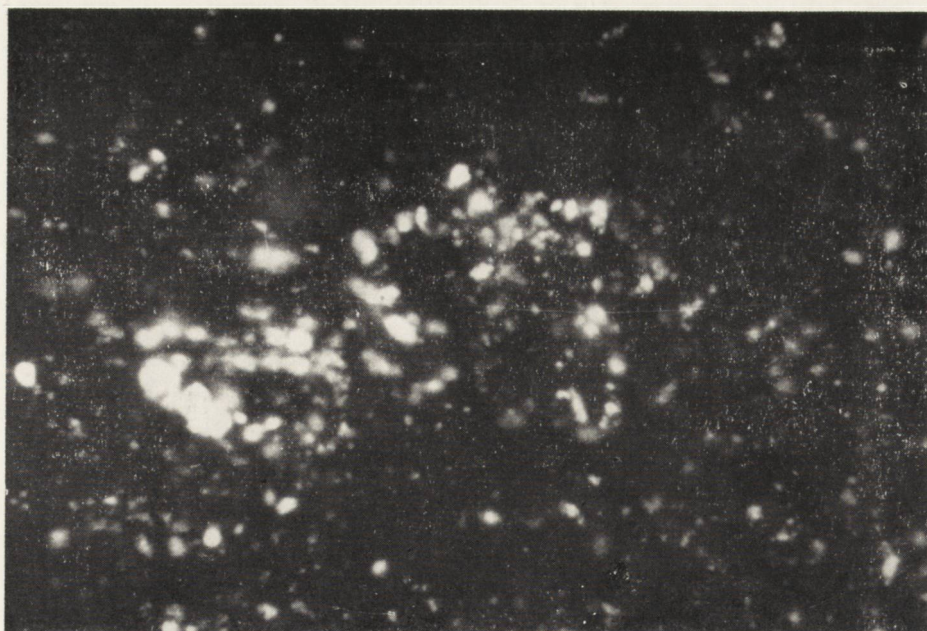
*Fig. 1.* Astrocytic reaction around a capillary in the cerebellar white substance. Case 1. Paraffin, H. E. Magn. X 600.



*Ryc. 2.* Komórki Betza z tigrolizą i jądrem przesuniętym na obwód. Przypadek 1. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 600 X.

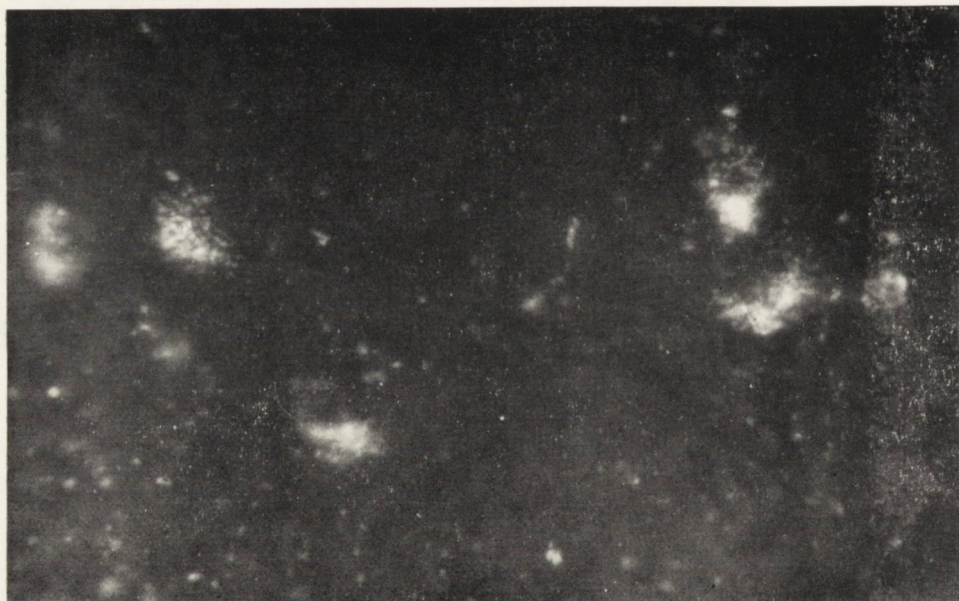
*Fig. 2.* Betz cells with tigrolysis and nucleus displaced to the periphery. Case 1. Paraffin H.E. Magn. X 600.





Ryc. 3. Fluoryzujące złoże przynaczyniowe z *nucleus dentatus*. Przypadek 1. Lampa fluorescencyjna HBO-50, filtry: UG1, GG11. Pow. 200 X.

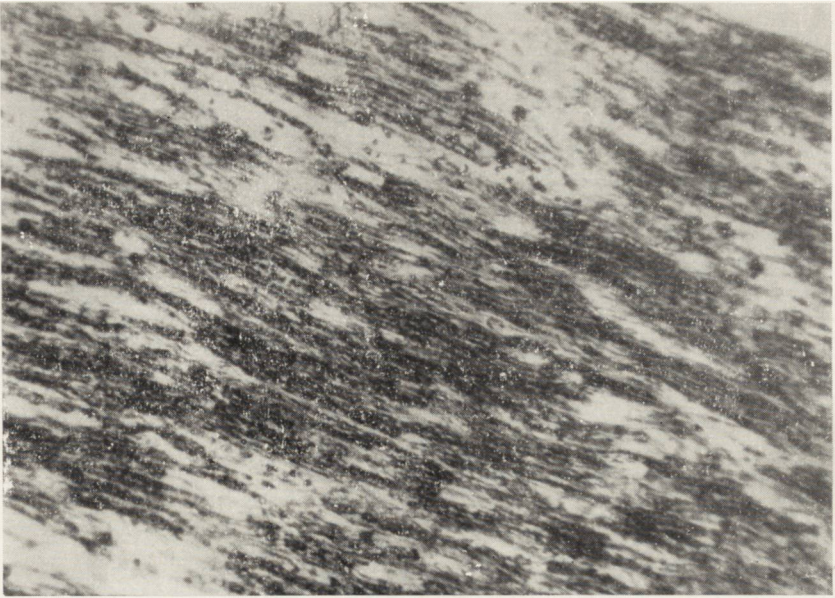
Fig. 3. Fluorescent paravascular deposits from the nucleus dentatus. Case 1. Fluorescence lamp HBO-50, UG1 filters, GG11. Magn. X 200.



Ryc. 4. Fluorescencja w komórkach *nucleus dentatus* uwidacznia się tylko w cytoplazmie, nie ma jej w jądrach. Przypadek 1. Lampa fluorescencyjna HBO-50, filtry: UG1, GG11. Pow. 200 X.

Fig. 4. Fluorescence in the cells of the *nucleus dentatus* only in the cytoplasm, absent in the nuclei. Case 1. Fluorescence lamp HBO-50; filters: UG1, GG11. Magn. X 200.





*Ryc. 5.* Korzonek z demielinizacją. Przypadek 2. Parafina. Heidenhain. Pow. 300 X.

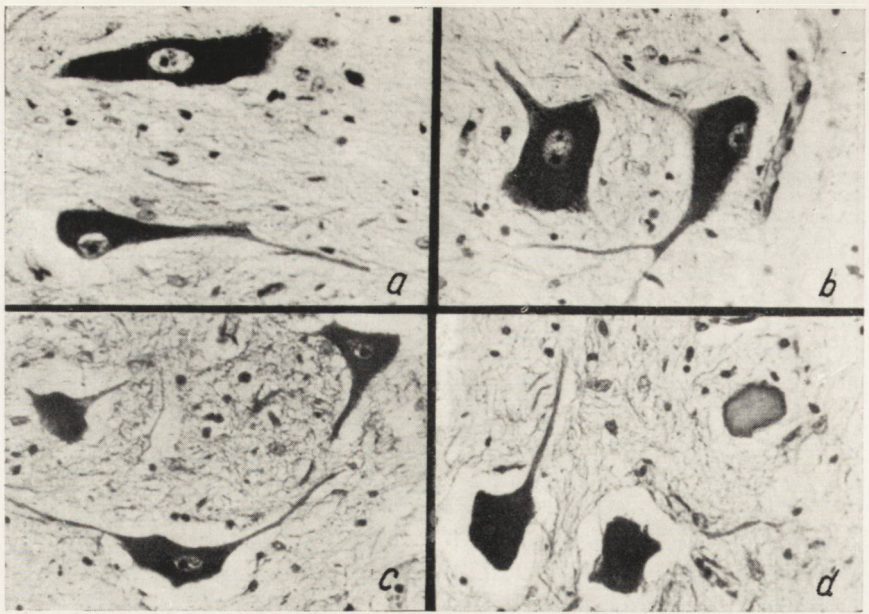
*Fig. 5.* Root exhibiting demyelination. Case 2. Paraffin. Heidenhain. Magn. X 300.



*Ryc. 6.* Poszerzenie przestrzeni przynacziowych w istocie białej mózgu. Przypadek 2. Parafina. Heidenhain. Pow. 300 X.

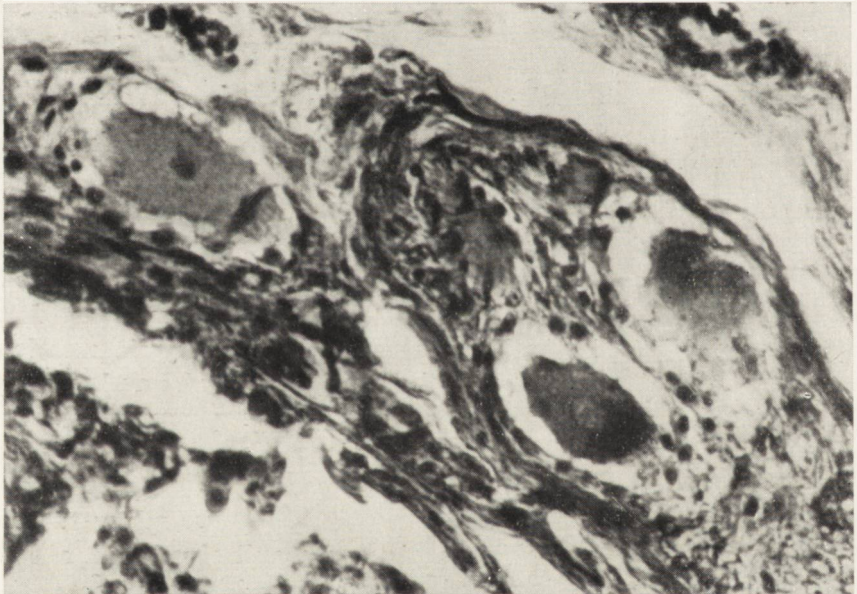
*Fig. 6.* Dilatation of the perivascular spaces in the cerebral white substance. Case 2. Paraffin. Heidenhain. Magn. X 300.





Ryc. 7 a, b, c, d. Komórki rogu przedniego: a — niezmienione, b — ze złoгами tłuszczowymi, c — ciemno wybarwiająca się, d — z tigrolizą i zmianami przewlekłymi. Przypadek 2. Parafina. Fiolet krezył. Pow. 600 X.

Fig. 7 a, b, c, d. Anterior horn cells: a — unaltered, b — with lipid deposits, c — darkly staining, d — exhibiting tigrolysis and chronic changes. Case 2. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 600.



Ryc. 8. Komórki zwoju międzykręgowego, jedna ze złoгами tłuszczowymi, druga rozpadająca się. Przypadek 2. Parafina. Heidenhain. Pow. 600 X.

Fig. 8. Cells of the intervertebral ganglion. One of the cells contains lipid deposits, and the other is disintegrating. Case 2. Paraffin. Heidenhain. Magn. X 600.



Do badania neuropatologicznego otrzymano mózg w całości, utrwalony w formołu. Makroskopowo zewnętrznie i na przekrojach zmian nie stwierdzono.

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki przez półkule, oraz z poziomów: mózdzek z opuszką, śródmózgowie, pień. Technika — parafina. Barwienie: hematoxylina-eozyna, fiolet krezył, met. Van Gieson.

**Badanie mikroskopowe:** (PAN 116/64). Kora zarówno mózgu, jak i mózdzku jest obrzękła. W całej istocie białej mózgu i mózdzku widać poszerzenie przestrzeni przynacyniowych, dokoła naczyń włosowatych obserwuje się skupienia i zagęszczenia astrocytów z obrzękłą protoplazmą (ryc. 1), wokół innych odczyn oligodendrogljowy. Żywsze odczyny gljowe występują podwyściółkowo w okolicy potylicznej, gdzie astrocyty tworzą małe syncytia. Cała istota biała jest wyraźnie „przerzedzona”. Układy oligodendrogljowe są rozepchnięte. W okolicy amonalnej w blaszce rdzeniastej dochodzi do obrazów stanu gąbczastego.

Przy kilku naczyniach żylnych w istocie białej półkul i w jądrze ogoniastym widać komórki żerne obładowane hemosyderyną.

W korze w komórkach Betza spotyka się tigrolizę (ryc. 2), w zwojach podstawy w neuronach małych i dużych zmiany ischemiczne, zaniki komórkowe w jądrze nerwu XII i tigrolizę, w jądrze grzbietowym ruchowym nerwu X zmiany wodniczkowe i tigrolizę, w oliwach wybitne stłuszczenia i zmiany wodniczkowe, w jądrze zębatym również stłuszczenia. W pozostałych neuronach pnia widoczne są podobne zmiany, ale o mniejszym nasileniu.

Do badania w mikroskopie fluorescencyjnym pobrano skrawki techniką mrozkową, nie barwiono, pokryto gliceryną.

W mikroskopie fluorescencyjnym widoczna jest fluorescencja różowo-żółtawa (związek z lipidami) w komórkach oliw, głowy jądra ogoniastego, jądra zębatego i przynacyniowo (ryc. 3, 4). W neuronach kory fluorescencji nie obserwuje się, natomiast przynacyniowo stwierdza się występowanie dość obfitych złogów fluoryzujących.

**Przypadek 2.** W przypadku tym nie otrzymano historii choroby i bliższych danych klinicznych.

Chory J. G., lat 42, z Oddziału chorób Nerwowych Szpitala Wojewódzkiego w Opolu.

**Rozpoznanie kliniczne:** *Status post operationem ca renis dextri* (1961). *Porphyria acuta intermittens. Syndroma Landry recurrens. Cirrhosis hepatis hypertrophica. Haemorrhagia ad ieiunum. Observatio quoad carcinomatosis. Insufficiencia circulatoria.*



Mózg oraz rdzeń nadesłano w całości, utrwalone w formolu. Makroskopowo bez zmian.

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki z mózgu jak w przypadku 1, oraz skrawki z rdzenia szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, korzonków, zwojów międzykręgowych.

Materiał zatopiono w parafinie, barwiono fioletem krezyłem i met. Heidenhaina.

Protokół mikroskopowy (PAN 47/64). W preparatach mieliniowych w istocie białej półkul niewielkie przejaśnienia przy niektórych naczyniach. W korzonkach rdzenia dość znaczny obrzęk i rozpad mieliny (ryc. 5), obrzęk przechodzi na pogranicze rdzenia.

W barwieniu fioletem krezyłowym widoczne w korze bardzo niewielkie opustoszenia, plackowato rozsiane, oraz w wielu komórkach Betza nagromadzenie lipidów. Podobnie w neuronach zwojów podstawy spotyka się dużo komórek obciążonych ciałami tłuszczowymi i pojedyncze z tigrolizą. Częsta satelitoza w korze i zwojach podstawy, pojedyncze obrazy neuronofagii. W istocie czarnej kilka grudek barwika leżącego luźno w tkance. W oliwach tigroliza i wybitne stłuszczenia, takie same zmiany lecz mniej nasilone widać w jądrze zębatym. W istocie białej mózgu i mózdzku podkorowo występuje znaczne zagęszczenie gleju, układające się obrączkowato dookoła naczyń. W niektórych większych naczyniach spotyka się zakrzepy leukocytarne, przy innych drobne odczyny limfocytarne. Śródbłonki naczyń, szczególnie w naczyniach włosowatych, są pobudzone, przerosłe. Przy wielu naczyniach przestrzenie przynaczyniowe są poszerzone (ryc. 6), a w skorupie i blaszce rdzeniaszej rogu Ammona tak znacznie, jak przy zacinającym się stanie zatokowatym. W rdzeniu, w komórkach rogu przedniego obserwuje się tigrolizę, stłuszczenia, część komórek wybarwiających się ciemno (ryc. 7 a, b, c, d), w innych grupach komórkowych rdzenia spostrzega się podobne zmiany ale w mniejszym nasileniu. Największe zmiany występują w komórkach zwojów międzykręgowych, niektóre z nich są spęczniałe z jądrem przesuniętym na obwód (ryc. 8). W pojedynczych korzonkach widać proliferację elementów osłonkowych.

Do badania w mikroskopie fluorescencyjnym pobrano skrawki jak w przypadku 1.

W mikroskopie fluorescencyjnym widoczna jest fluorescencja różowo-żółtawa w komórkach oliw, mostu, wzgórza i jądra ogoniastego.

#### OMÓWIENIE PRZYPADKÓW

W obydwóch przypadkach stwierdzono:

- 1) zmiany w neuronach głównie ruchowych,



2) objawy miernego obrzęku z poszerzeniem przestrzeni przynacyniowych,

3) niewielkie rozsiane, przeważnie przynacyniowe odczyny glejowe,

4) niewielkie zmiany demielinizacyjne, zwłaszcza w korzonkach (przyp. 2),

5) występowanie w pewnych ugrupowaniach neuronalnych i przynacyniowo samoistnej fluorescencji różowo-żółtawej.

Jak widać, w obydwóch przypadkach zmiany w układzie nerwowym są bardzo podobne. Podczas gdy w przypadku 2 można mieć wątpliwości przy współistnieniu innych schorzeń: przebytej sprawy nowotworowej, marskości wątroby, krwotoku, niewydolności krążenia, w jakim stopniu porfiria miała udział w powstaniu encefalopatii, to w przypadku 1, u osoby młodej, dotychczas zdrowej, raczej nie ma żadnej wątpliwości, że była jedyną przyczyną.

Wymienione wyżej zmiany mikroskopowe, pomimo tego, że nie stanowią charakterystycznego zespołu, są właściwie typowo spotykane w porfirii. Tylko samoistna fluorescencja jest specyficzna i charakterystyczna dla porfiryń. Dają one fluorescencję od czerwonej do pomarańczowej (Pearse 1959). Falk (1964) podaje, że w mikroskopie fluorescencyjnym wykazano powinowactwo porfiryń do ciał z wysoką zawartością lipoprotein. To nam tłumaczy, że intensywną fluorescencję widać było w tych ugrupowaniach neuronalnych, gdzie w preparatach barwionych jest dużo złogów tłuszczowych.

Klüver (cyt. za Naefem, Berry i Schlezingerem 1959) znalazł w warunkach fizjologicznych w układzie nerwowym w istocie białej mózgu, rdzenia, proksymalnych odcinkach niektórych nerwów czaszkowych koproporfirynę I, natomiast w neuronach kory, jądra ogoniastego, skorupy — cytochrom, nie stwierdzał wcale lub niewielką ilość cytochromu i porfiryń w nerwach obwodowych, zwojach międzykręgowych i autonomicznych. Ilości te były jednak zbyt małe, żeby dawać samoistną fluorescencję.

Różni autorzy rozmaicie interpretowali patogenezę zmian, jakie występują w układzie nerwowym w porfirii. Vannoti (cyt. za Pentschemem 1958) za przyczynę uważał toksyczny wpływ zwiększonej ilości porfiryń. Te poglądy należą już obecnie do nieaktualnych. Grogg (cyt. za Krücke 1955) przypuszczał, że działa zarówno czynnik naczyniowy, jak i toksyczny. Watson, Denny-Brown i Sciarra (cyt. za Greenfieldem i Meyerem 1963) sądzili, że zmiany komórkowe są spowodowane nawracającymi incydentami ischemicznymi. Hierons (1957) uważa, że zaburzenia metaboliczne wywołują zmiany, ale nakładają się na nie ogniska naczyniopochodne przy towarzyszącym nadciśnieniu i przejściowej anoksji (często spotykano u tych chorych zaburzenia oddechu, drgawki).



Naef, Berry i Schlezinger (1959) sądzą, że puryny i porfiryny mają wspólnego prekursora: kwas  $\delta$ -aminolewulinowy i ulegają zablokowaniu metabolicznemu w punkcie, gdzie prekursor zamienia się w puryny. Powoduje to zaburzenia w wytwarzaniu puryn, odgrywających ważną rolę w budowie koenzymów i katalizatorów. Zakłócenia w ich powstawaniu może wytłumaczyć rozległe wtórne zaburzenia w metabolicznej czynności enzymów wewnątrzkomórkowych. W ostatecznym efekcie dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego.

Jak widać z powyższego, mechanizm powstawania zaburzeń w układzie nerwowym nie jest dotychczas wyjaśniony i budzi wiele sporów i wątpliwości. Obraz morfologiczny jest mało rewelacyjny i, jak się wydaje, dalsze pogłębianie tematu leży raczej w możliwościach biochemicznych niż histologicznych.

Я. Каль-Кунстеттер

#### ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В ТЕЧЕНИИ ПОРФИРИИ

##### Содержание

Приводятся два случая клинически диагностированной острой порфирии, у 26-летней женщины и 42-летнего мужчины. Невропатологическое исследование в обоих случаях обнаружило весьма сходные изменения. Они выражались повреждением главным образом моторических нейронов, умеренным отеком с расширением околосоудистых пространств, небольшими диссеминированными, главным образом околосоудистыми глиальными реакциями, небольшими демиелинизационными изменениями, особенно в корешках (случ. 2). В оливах, дентальном ядре, ганглиях основания и параваскулярно наблюдалась самопроизвольная розово-желтоватая флуоресценция. Только это последнее явление можно считать специфическим для порфирии.

На основании обзора литературы дается основные патогенетические интерпретации функциональных расстройств в нервной системе в течении порфирии. Обращается внимание на гипотетический и неустойчивый характер этих взглядов.

J. Kahl-Kunstetter

#### ENCEPHALOPATHY IN THE COURSE OF PORPHYRIA

##### Summary

Two cases of acute intermittent porphyria, diagnosed clinically in a 26-year-old woman and in a 42-year-old man are reported. The changes observed in both cases by neuropathologic examination were very similar. They consisted in damage mainly of the motor neurons, symptoms of moderate edema and dilatation



of the perivascular spaces, slight diffuse perivascular glial reactions, and slight radicular demyelination (case 2). In the olives, dentate nucleus, basal ganglia and around blood vessels spontaneous pink-yellow fluorescence was observed. Only the last-mentioned sign was specific for porphyria.

On the basis of a survey of the literature the more important pathogenetic interpretations of the functional disorders in the nervous system in the course of porphyria are discussed. The hypothetic and tentative character of these opinions is pointed out.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bobrowski H., Darocha T., Gregor A.: Trudności rozpoznawcze i lecznicze ostrej przerywanej porfirii. *Pol. Tyg. Lek.*, 1964, 1740—1741.
2. Falk J. E.: *Porphyrins and Metalloporphyrins*. Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1964, 24—25, 85—85.
3. Falkiewiczowa S., Tuszkiewicz A.: O ostrej porfirii z opisem przypadku. *Neurol., Neurochir. i Psych. Pol.*, 1957, 7, 1—16.
4. Fejgin M., Siedlecka B.: Przypadek porfirii wątrobowej (typ ostry przerywany). *Wiad. Lek.*, 1961, 14, 309—314.
5. Greenfield J. G., Meyer A.: *Acute porphyria*. Greenfield's *Neuropathology*. Arnold, London, 1963, 316—317.
6. Hierons R.: Changes in the Nervous System in acute Porphyria. *Brain*, 1957, 80, 176—192.
7. Jabłońska-Kaszewska I., Hegner-Kurowska A.: Przypadek ostrej porfirii z objawami brzuszными i nerwowymi. *Pol. Tyg. Lek.*, 1959, 14, 1990—1994.
8. Jakimowicz W., Pająk B., Stefanko S.: Histological Peculiarities of the Nervous System in a Case of Acute Porphyria. IV International Congress of Neuro-pathology. Thieme, Stuttgart, 1962, 3, 386—389.
9. Krücke W.: Porphyrie. Henke-Lubarsch — Rössle *Handbuch der Spez. Path. Anatomie*, Springer, Berlin, 1955, XIII/5, 136—137.
10. Loesch D., Darocha T., Gregor A.: Rola zatrucia ołowiem w ujawnianiu się ostrej przerywanej porfirii. *Neurol. Neurochir. i Psych. Pol.*, 1964, 14, 775—780.
11. Margules J., Żelawska-Bodakiewicz B., Śmielowski B.: Dwa przypadki ostrej porfirii. *Wiad. Lek.*, 1963, 16, 695—698.
12. Naef R. W., Berry R. G., Schlezinger N.: Neurologic aspects of porphyria. *Neurology*, 1959, 9, 313—320.
13. Pająk B., Stefanko S., Sznajderowa R.: Obraz kliniczny i pewne osobliwości obrazu histopatologicznego układu nerwowego w przypadku ostrej porfirii. *Neurol. Neurochir. i Psych. Pol.*, 1962, 12, 203—210.
14. Pearse A.: *Histochemistry theoretical and applied*. Churchill, London, 1959, 654—655.
15. Pentschew A.: *Porphyrien*. Henke-Lubarsch Rössle. *Handbuch der Spez. Path. Anatomie*. Springer, Berlin, 1958, XIII/2 B, 1971—1987.
16. Watson C. J.: *Porphyria*. *Advances in Internal Medicine*. The Year Book Publishers, Chicago Inc. 1954, 6, 235—299.
17. Weremowicz J.: Ostra porfiriya z zespołem objawów nerwowych. *Archiw. Pol. Med. Wewn.*, 1955, 25, 799—809.

Nadesłano: 12.IV.1965 r.

Adres autorki — Zakład Neuropatologii PAN. Warszawa, ul. Pasteura 3.



## ANNOUNCEMENT

The Commission of Awards of the Society of Polish Neuropathologists with the following members: chairman Assoc. Prof. Dr. Stanisław Stefanko, members: Assoc. Prof. Dr. Andrzej Głuszczyk and Assoc. Prof. Dr. Mieczysław Wender, with participation of the President of the Society, Prof. Dr. Ewa Osetowska, and Secretary Dr. Mirosław J. Mossakowski, at a meeting on Jan. 22, 1966, has awarded the following prizes for the year 1965:

1. Three equal prizes for the best publication on neuropathology published in the year 1964/65 in Polish journals:

Dr. Hanna Jędrzejowska, adjunct of the Neurological Clinic of the Medical Academy in Warsaw, for the paper entitled: „Pathomorphology of primary myopathies”, published in Polish Neuropathology, 1964, 2/II.

Dr. Hanna Szydłowska, adjunct of the Pathological Laboratory of the Neurosurgical Department of the Polish Academy of Sciences in Cracow for the paper entitled: „Trials of applying statistical methods in the evaluation of malignancy of tumors of the supporting glia”, published in Polish Neuropathology, 1965, 1-2/III.

Dr. Irmina B. Zelman, adjunct of the Department of Neuropathology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw for the paper entitled: „Connective tissue reactions in foci of demyelination in disseminated and diffuse sclerosis”, printed in Polish Neuropathology, 1964, 2/II.

2. One prize for the best report read at a meeting of the Society of Polish Neuropathologists:

Dr. Mieczysław Śmiałek, doctorant of the Department of Neuropathology of The Polish Academy of Sciences in Warsaw and Master of Pharmacy Teresa Zalewska, assistant of the Department of Neuropathology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw, for the paper entitled „Quantitative topography of copper in the brain in Wilson's disease and in portal-system encephalopathy”, presented on May 27, 1965.

3. One prize for the best documented report presented at a meeting of the Society of Polish Neuropathologists:

Dr. Krystyna Renkawek, doctorant of the Department of Neuropathology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw for documentation of the paper entitled „Activity of oxidative enzymes in glial tissues cultured *in vitro*, dehydrogenase associated with coenzyme II”, presented on March 23, 1965.



JERZY KULCZYCKI, WILHELMINA SKAKONIK, STANISŁAW WOYKE

## PRZYPADEK ROZLANEJ MIĘSAKOWATOŚCI OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Z Kliniki Neurologicznej PAM w Szczecinie

Kierownik: prof. dr med. M. Jarema

Z Zakładu Anatomii Patologicznej PAM w Szczecinie

Kierownik: prof. dr med. K. Stojalowski

Rozlany proces nowotworowy opon mózgowo-rdzeniowych nastęrcza znaczne trudności zarówno odnośnie diagnostyki klinicznej, jak i klasyfikacji anatomopatologicznej. Liczne doniesienia, które pojawiły się od czasu opisania po raz pierwszy przez Oliviera w roku 1837 (przty. za Zülchem 1956) przypadku mięsakowatości opon, nie doprowadziły do ujednoczenia mianownictwa i podziału tej grupy nowotworów (Virchow przty. za Zülchem 1956, Eberth 1870, Fahr 1936, i inni).

Obraz kliniczny tych przypadków nasuwa niejednokrotnie podejrzenie obecności guza mózgu (Bodechtel 1958), natomiast badanie pomocnicze, jak elektroencefalografia, angiografia mózgu, pneumoencefalografia, wspomagające zazwyczaj skutecznie rozpoznawanie spraw prowadzących do ciasnoty wewnątrzczaszkowej często tutaj zawodzą. Zastój żylny na dnie oczu obserwowany jest rzadko, a dodatkowo objawy oponowe i stwierdzone czasem postępujące uszkodzenie rdzenia sugerują sprawę zapalną (Marxen-Ładzińska i wsp. 1961, Jankowicz i wsp. 1965). Jedyne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność komórek nowotworowych otwiera klinicyście możliwość wczesnego rozpoznania (Hughes i wsp. 1963, Marks i Marrack 1960).

Wyrazem trudności histologicznego zaszeregowania rozlanych nowotworów opon mózgowo-rdzeniowych są liczne przypadki rdzeniaków, opisywanych jako mięsaki (Zülch 1956). Odróżnienie mięsakowatości od glejowatości opon jest często również nietatwe (Hanbery i Dugger 1954).

Inną trudność stanowi rozstrzygnięcie w poszczególnym przypadku, czy nowotwór opon jest istotnie sprawą pierwotną, czy przerzutową. W zakresie ośrodkowego układu nerwowego poza oponami punktem jego wyjścia może być splot naczyniasty (Henschen 1955). Znalazienie



jednak ogniska nowotworowego w splocie nie rozstrzyga problemu pierwotnego umiejscowienia nowotworu. Rozlany rozrost komórek nowotworowych w oponach może być następstwem przerzutu z ogniska znajdującego się poza ośrodkowym układem nerwowym. Wykluczenie badaniem sekcyjnym takiego ogniska może być przeprowadzone z dużym prawdopodobieństwem (Henschen 1955), ale nigdy z całkowitą pewnością. Być może, że w wielu dotychczas opisanych przypadkach rzekomo pierwotnych mięsaków opon, zmiany miały charakter przerzutowy. Ostatnie zagadnienie dodatkowo wikła opisanie przez Olivecronę (1914) przypadku pierwotnej mięsakowatości opon mózgowo-rdzeniowych z niewątpliwie przerzutowymi ogniskami w nerwe.

W obserwowanym przez nas przypadku istniały wszystkie wymienione wątpliwości zarówno w toku rozumowania klinicznego, jak również, może jeszcze w poważniejszym stopniu, w interpretacji obrazów histopatologicznych. Ze względu na „typowe” trudności rozpoznawcze, na które napotykałimy mimo zastosowania nowoczesnych metod badań klinicznych, przypadek nasz, jak się wydaje, zasługuje na uwagę.

#### OPIS PRZYPADKU

Dane kliniczne. Chory, lat 45 (nr hist. chor. 654/63) został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych z podejrzeniem kamicy nerkowej. Choroba zaczęła się krótko przedtem bólami w okolicy lędźwiowej, nudnościami, wymiotami i bólami głowy. Wykonane w Klinice badania nie wykazały zmian w układzie moczowym, natomiast stwierdzono zmiany na dnie oczu, mogące przemawiać za rozpoznającym się zastojem żylnym. Chorego przeniesiono do Kliniki Neurologicznej PAM. Badanie radiologiczne czaszki, uzupełnione obustronną angiografią mózgu (przez tętnicę szyjną wspólną) odchyłań od normy nie wykazało. W tym czasie zmienił się stan neurologiczny chorego: pojawiły się zaburzenia równowagi, sztywność karku, rytmiczny oczopląs poziomy, drobnofaliste rytmiczne drżenia kończyn górnych, z czasem także dolnych. W dalszym przebiegu obserwacji uderzała maskowatość twarzy, okresowo występowały zaburzenia psychiczne: niepokój ruchowy, omamy słuchowe i wzrokowe. Proces chorobowy przebiegał z częstymi okresami poprawy, nie obserwowano jednak uchwytnej zależności stanu chorego od stosowanego leczenia. Pacjentowi podawano antybiotyki, kortykoidy, witaminy, kroplówki odżywcze w okresach nasilających się wymiotów.

Z odchyłań w badaniach pracownianych zanotowano przyspieszenie opadania krwinek czerwonych (20/40 mm). W płynie mózgowo-rdzeniowym, pobranym z nakłucia lędźwiowego, poziom białka 330 mg% oraz około 100 komórek w 1 mm<sup>3</sup>, z dużą ilością elementów atypowych. Rozmaz płynu mózgowo-rdzeniowego utrwalono w mieszaninie alkoholu i eteru sposobem stosowanym w cytodiagnostyce onkologicznej i zabarwiono hematoksyliną i eozyńą. W rozmazie, poza leukocytami wielopłatowymi i komórkami limfoidalnymi, stwierdzono pojedynczo leżące lub ułożone w drobne gniazda komórki większe o rozmiarach od 15–20 mikronów. Jądra tych komórek okrągłe lub kształtu nieregularnie nerkowatego były duże w stosunku do skąpej cytoplazmy i wyraźnie nadbarwliwe. Silnie wybarwiona



chromatyna jądrowa układała się w duże, nieregularne grudy (ryc. 1, 2). W niektórych jądrach widoczne było duże, nieregularne jąderko. Część tego typu komórek posiada po dwa nakładające się na siebie jądra. Cytoplazma wybarwiona na kolor blado-różowy wykazywała na ogół wyraźne zarysy. W oparciu o kryteria ogólnie stosowane w cytodiagnostyce onkologicznej, wyżej opisane duże komórki rozpoznano jako komórki nowotworu złośliwego (badanie nr B 6414/63).

W celu odnalezienia ewentualnego pierwotnego ogniska nowotworowego przeprowadzono badania radiologiczne narządów klatki piersiowej i przewodu pokarmowego oraz pielografię. Odchyłeń od normy nie stwierdzono. Kilkakrotne kontrolne badania dna oczu nie wykazały różnic w porównaniu z pierwszym badaniem. Chory zmarł w czwartym tygodniu pobytu w Klinice Neurologicznej wśród objawów podniecenia psychoruchowego i zaburzeń oddychania.

Klinicznie rozpoznano chorobę nowotworową z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Rozpoznanie oparto przede wszystkim na wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

**O b r a z a n a t o m o - p a t o l o g i c z n y.** Badaniem sekcyjnym (nr sekcji K. 536/63, obducent J. Sir) w zakresie klatki piersiowej i jamy brzusznej wyraźnych odchyłeń od normy nie stwierdzono.

Oglądaniem mózgowia stwierdzono rozległe zmleczenie opon miękkich szczególnie na podstawie mózgu i powierzchni mózdzku. Na podstawnej powierzchni mózgowia zmętnienia tworzyły miejscami skupienia małych grudek i naśladowały nieco obraz gruzlicy prosowatej opon. Na przekrojach czołowych mózgu nie stwierdzono uchwytnych zmian, poza wypełnieniem rowków kory pogrubiałą, białawą blaszką opon miękkich.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki ze wszystkich płatów mózgu, z jąder podstawy, śródmózgowia, opuszki, mózdzku i spłotu naczyńiówkowego komór bocznych. Utrwalono je w 8% formalinie. Skrawki parafinowe barwione hematoksyliną i eozyną, fioletem krezyłu, PAS-em, met. Perdrau, błękitem Nilu i mucykarminem. W skrawkach mrożonych wykonano reakcję DOPA.

We wszystkich preparatach pochodzących z powierzchniowych warstw mózgowia stwierdzono znaczne zgrubienie opon miękkich w wyniku nacieczenia ich elementami komórkowymi. Nacieki te były bardziej lite na podstawie mózgu i nad powierzchnią mózdzku, niż na sklepiści półkul mózgowych. Tkanka mózgowia leżąca pod zgrubiałą oponą miękką nie była w żadnym z przebadanych miejsc masywnie nacieczona, nie wykazywała też poza tym wyraźnych zmian mikroskopowych (ryc. 3). Jedyne w korze płata czołowego (ryc. 4) i korze mózdzku stwierdzono obecność nacieków komórkowych w głębi tkanki nerwowej, w przestrzeniach okołonaczyńiowych. W preparatach ze spłotu naczyniastego komór bocznych znaleziono bardzo obfite nacieczenia komórkowe, zacierające miejscami zupełnie rysunek tkanki. Komórki tworzące nacieki w oponach nie miały charakteru jednolitego. Głównie



nym składnikiem nacieku były komórki o średnicy od 10 do 30 mikronów, z dużym, pęcherzykowatym jądrem i wyraźnie zaznaczonym nieregularnym jąderkiem. Chromatyna jądrowa, ułożona w nieregularne grudy skupiała się często na obwodzie wzdłuż błony jądrowej (ryc. 5, 6). W niektórych komórkach struktura jądra uległa zupełnemu zatarciu, a jądra tak zmienione przypominały obraz bładoniebiesko wybarwionej wodniczki. Część komórek zawierała po dwa lub kilka jąder, które nakładały się na siebie (ryc. 6) lub ułożone były obwodowo. Figury podziałów mitotycznych widoczne były po jednej na dwa — trzy pola widzenia przy średnim powiększeniu. Cytoplazma była wyraźnie zarysowana, na ogół skąpa. W niektórych komórkach z obwodowo ułożonym nerkowatym jądrem cytoplazma była bardziej obfita, delikatna, piankowata, bładoniebieska. Komórki o bardziej obfitej cytoplazmie z obwodowo ułożonym jądrem przypominały morfologicznie duże monocyty. Większość jednak wyżej opisanych komórek miała cechy morfologiczne elementów złośliwych. Drugim składnikiem komórkowym nacieków były rozrzucone pojedyncze lub ułożone w drobne gniazda komórki limfoidalne. Naczynia krwionośne opon nie wykazywały wyraźnych odchyień. Nie stwierdzono ognisk martwiczych w nacieczonych tkankach. Na terenie nacieków (ryc. 7) występowały dość liczne włókna srebrochłonne.

W celu wykluczenia czerniaka złośliwego i przerzutowego gruczolakoraka wykonywaliśmy reakcję dwuoksyfenyloalaniną, barwienie błękitem Nilu i mucykarminem. We wszystkich trzech metodach wynik barwienia był ujemny.

W oparciu o obraz kliniczny, badanie sekcyjne i histopatologiczne można, w tym przypadku, z pewnym prawdopodobieństwem przyjąć rozpoznanie pierwotnej, rozlanej mięsakovatości opon (*sarcomatosis diffusa meningum* wg Zülcha).

W kilku miejscach wśród nacieków stwierdzono obecność pojedynczych komórek grzyba, barwiących się dodatnio metodą PAS (prawdopodobnie *cryptococcus neoformans*).

#### OMÓWIENIE

W przebiegu klinicznym zwraca uwagę okres objawów pochodzenia rzekomo nerkowego. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że opasujące bóle okolicy lędźwiowej były pochodzenia korzonkowego i pozostawały w związku z naciekiem nowotworowym opon rdzenia kręgowego, podobnie jak w przypadkach Arendta (1930), van Bogaerta i Martina (1936) oraz Scheideggera (1954).

Szczególnie dużą rolę w rozpoznawaniu przyżyciowym mięsakovatości opon należy przypisać badaniu cytologicznemu płynu mózgowo-rdzeni



niowego. Płyn, podobnie jak stosuje się na ogół w cytodiagnostyce onkologicznej, winien być bezpośrednio po pobraniu odwirowany, a z osadu wykonane rozmazy na szkiełkach podstawowych. Rozmazy jeszcze wilgotne należy zanurzyć w mieszaninę alkoholu z eterem. W taki sposób przygotowany i utrwalony rozmaz zapewni czytelny obraz cytologiczny.

Znalezione w preparatach histologicznych komórki grzyba uważamy w naszym przypadku za objaw zakażenia dodatkowego.

Я. Кульчицки, В. Скаконик, Ст. Войке

#### СЛУЧАЙ ДИФФУЗНОГО САРКОМАТОЗА СПИННОМОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК

##### Содержание

Описывается случай диффузного саркоматоза мягких мозговых оболочек. В этом случае с неясной клинической картиной — прижизненно, на основании исследования спинномозговой жидкости диагностировали злокачественный процесс.

J. Kulczycki, W. Skakonik, S. Woyke

#### A CASE OF DIFFUSE LEPTOMENINGEAL SARCOMATOSIS

##### Summary

A case of diffuse meningeal sarcomatosis has been described. A neoplastic infiltration of the leptomeninges was diagnosed, in the clinically obscure case, on the basis of cytological examination of the cerebrospinal fluid.

##### PIŚMIENNICTWO

1. Arendt R.: Nowotworowatość opon miękkich mózgu. *Neur. Pol.*, 1930, 13, 63—71.
2. Bodechtel G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Wyd. G. Thieme, Stuttgart, 1958.
3. Bogaert L. van, Martin J. Meningeomatose diffuse cérébrospinale a évolution rapide. *Revue Neur.*, 1936—56, 181—182.
4. Eberth C. J.: Über Entwicklung des Epithelioms der Pia und der Lunge. *Virch. Arch.*, 1870, 49, 51—62.
5. Fahr Th.: Kurzer Beitrag zur Frage des meningealen Sarkoms. *Zbl. Path.*, 1936, 65, 289—291.
6. Henschen F.: Tumoren des Zentranevensystems und seiner Hüllen. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie u. Histologie*. O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle Springer, Berlin 1955.
7. Hanbery J. W., Dugger G. S.: Perithelial sarcoma of the brain. A clinicopathological study of thirteen cases. *Arch. Neur. Psychiat.* 1954, 71, 732—761.
8. Hughes I. E., Adams I., Ilbert R. C.: Invasion of the leptomeninges by tumour; the differential diagnosis from tuberculous meningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1963, 26, 83—89.
9. Jankowicz E., Borowska-Lehman J., Janikowski T.: Mięsakowatość opon rdzenia kręgowego. *Neurolog. Neurochir. i Psych. Pol.*, 1965, 15, 171—173.
10. Marks V., Marrack D.: Tumour cells in the cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1960, 23, 194—200.



11. Marxen-Ładzińska M., Ładziński K.: Piorunujący przebieg w przypadku mięsakowatości opon miękkich rdzenia. *Neurol. Neurochir. i Psych. Pol.*, 1961, 11, 61—68.
12. Olivecrona H.: Ein Fall von Geschwülsbildung in den weichen Häuten des Zentralnervensystems. *Virch. Arch.*, 1014, 217, 161—173.
13. Olivier: cyt. wg Zülcha.
14. Scheidegger S.: Diffuse meningeale Sarcomatose. *Oncologia*, 1954, 71, 331—340.
15. Virchow R.: cyt. wg Zülcha.
16. Zülch K. J.: *Handbuch der Neurochirurgie*. H. Olivecrona, W. Tönnis wyd. Springer, Berlin, 1956.

Nadesłano: 8.X.1965 r.

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

*Ryc. 1.* Rozmaz osadu płynu mózgowo-rdzeniowego. Widać jedną drobną, okrągłą komórkę limfoidalną i dwie komórki większe. Komórki duże o zaznaczonym rąbku cytoplazmy i dużym hiperchromatycznym jądrze z ziarnistą chromatyną posiadają cechy komórki nowotworowej. Hematoksylina-eozyna. Pow.  $10 \times 100$ .

*Fig. 1.* A smear of cerebrospinal fluid. Note a small round lymphoid cell and two larger cells. One of these with sharply outlined cytoplasm and hyperchromatic coarse granulated nucleus is of a malignant type. Hematoxylin-eosin. Magn.  $10 \times 100$ .

*Ryc. 2.* Rozmaz osadu płynu mózgowo-rdzeniowego. Widoczna grupa czterech komórek nowotworowych o nieregularnych obrysach i dużych jądrach, różniących się między sobą wielkością. Hematoksylina-eozyna. Pow.  $10 \times 100$ .

*Fig. 2.* A smear of cerebrospinal fluid. Group of four tumor cells showing irregularity of nuclear outline. Note difference of nuclear size. Hematoxylin-eosin. Magn.  $10 \times 100$ .

*Ryc. 3.* Pogrubiała opona miękka, nacieczona obficie komórkami nowotworowymi. PAS.

*Fig. 3.* Leptomeninges thickened due to infiltration by neoplastic cells. PAS.

*Ryc. 4.* Opona miękka nacieczona komórkami nowotworowymi, które wnikają wzdłuż naczyń w głąb tkanki mózgowej. PAS.

*Fig. 4.* Leptomeninges with cellular infiltration. The neoplastic cells penetrate along the blood vessels into the cerebral tissue. PAS.

*Ryc. 5.* Naciek komórkowy w obrębie opony miękkiej. Poza pojedynczymi komórkami typu limfoidalnego widać liczne komórki nowotworowe o pęcherzykowatym jądrze, z wyraźnym jąderkiem i gruboziarnistą chromatyną. Hematoksylina-eozyna. Pow.  $10 \times 40$ .

*Fig. 5.* Leptomeninges with cellular infiltration. Numerous neoplastic cells with vesicular nuclei and irregular nucleoli are seen. There are only a few lymphoid cells. Hematoxylin-eosin. Magn.  $10 \times 40$ .

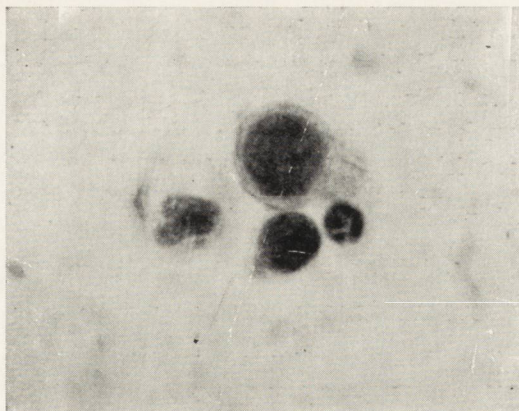
*Ryc. 6.* Naciek komórkowy w obrębie opony miękkiej. Komórki nowotworowe o dużych, pęcherzykowatych jądrach z widocznym dużym, nieregularnym jąderkiem i gruboziarnistą chromatyną. Błona jądrowa nieregularnie pogrubiała. Niektóre komórki posiadają po dwa jądra. Hematoksylina-eozyna. Pow.  $10 \times 100$ .

*Fig. 6.* Leptomeninges with cellular infiltration. The large vesicular nuclei with coarse chromatin and irregular nucleoli are prominent. Nuclear membrane is irregular and thickened. Hematoxylin-eosin. Magn.  $10 \times 100$ .

*Ryc. 7.* Naciek komórkowy w obrębie opony miękkiej. Widoczne włókna srebrowe między komórkami nowotworowymi. Impregnacja srebrem wg Perdrau. Pow.  $10 \times 12$ .

*Fig. 7.* Leptomeninges with cellular infiltration. Reticulin fibers between neoplastic cells. Perdrau silver impregnation. Magn.  $10 \times 12$ .





Ryc. 1

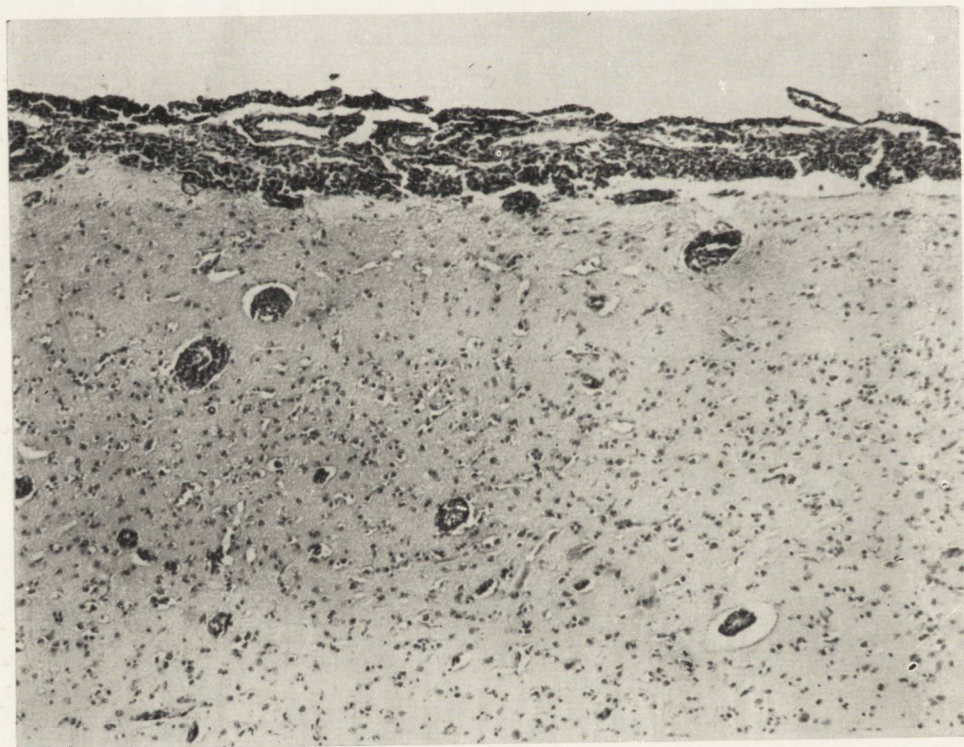


Ryc. 2



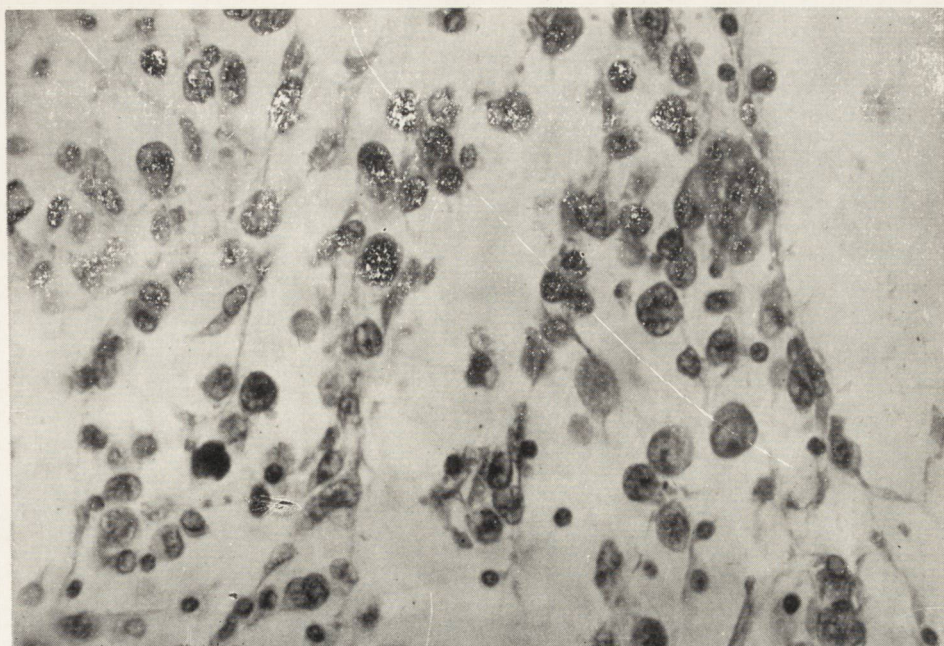


Ryc. 3

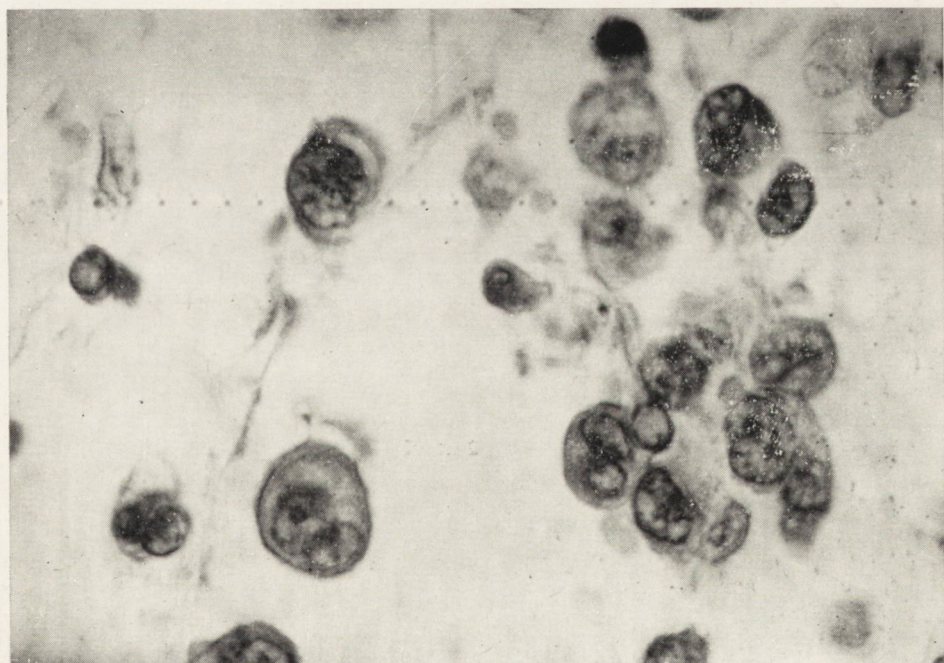


Ryc. 4





Ryc. 5



Ryc. 6





Ryc. 7



IRMINA B. ZELMAN, HALINA KROH, ZOFIA GNIAZDOWSKA

## PRZYPADEK MIKROCEFALII ENCEFALOKLASTYCZNEJ

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

Z Kliniki Diagnostyki Chorób Dziecięcych AM w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. Z. Lejmbach

Bailey i Woodard wyróżnili (1956) dwa typy mikrocefalii. Jeden z nich stanowi odmianę czystego zaburzenia dysgenetycznego, bez wpływu dodatkowych czynników szkodliwych. Wspomniani autorzy wyodrębnili tu dwie podgrupy: *microcephalia vera*, charakteryzująca się prawidłowym ukształtowaniem płaszcza mózgowego z proporcjonalnie tylko zmniejszoną ilością neuronów i istoty białej oraz *microcephalia schisencephalica* różniąca się od poprzedniej współlistnieniem symetrycznych wad ogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym i anomalii naczyńniowych wzdłuż *neuroaxis*. Drugi typ mikrocefalii, zwany mikrocefalią encefaloklastyczną, poza występowaniem typowych zaburzeń w ukształtowaniu płaszcza mózgowego, charakteryzuje się ponadto uszkodzeniem tkanki mózgowej (zanik neuronów, demielinizacje, glejoza, wtórne zwyrodnienia dróg nerwowych) w następstwie dodatkowego jeszcze działania czynnika szkodliwego, najczęściej anoksji. Norman, Ulrich i Woods (1958) przyjmują istnienie postaci przejściowych pomiędzy formą dysgenetyczną i encefaloklastyczną.

Poniżej przedstawiony przypadek ze względu na podwójny charakter procesu patologicznego odpowiada encefaloklastycznej postaci mikrocefalii.

### OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka D. C., została przyjęta do Kliniki Diagnostyki Chorób Dziecięcych AM w Warszawie (nr ks. gł. 639/63) w trzecim tygodniu życia z powodu małogłowa (obwód czaszki 29,5 cm), powtarzających się co parę sekund napadów bezdechu i stóp końsko-szpotaowych.

Wywiad: pierwsze dziecko urodzone 20 miesięcy przed D. C. również z małogłowie zmarło na tej samej klinice w 6 tygodniu życia z rozpoznaniem: *Microcephalia, hypoplasia cerebri suspecta, susp. vitium cordis et renum congenitum, enterocolitis, hypotrophia*. Rozpoznanie anatomo-patologiczne: *Hyperaemia leptome-*



*ninguum, microgyria cerebri, hypoplasia corporis callosi, ossificatio saturarum cranii, colitis catarrhalis haemorrhagica, insufficientia valvulae mitralis congenita.*

Oboje rodzice zdrowi. Przebieg obu ciąży prawidłowy. Matka podała jedynie, że przechodziła „grypę” w 5 miesiącu pierwszej ciąży i na podobną gripę cierpiała w 8 miesiącu ciąży z dzieckiem D. C. Przeprowadzone u ojca badanie seminologiczne wykazało: teratospermia i poikilospermia (plemniki prawidłowe 48%, teratologiczne 41%, elementy poronne 11%). Odchylenia w budowie plemników ze zmianami dotyczącymi główki i wstawek. Ruchomość plemników dostateczna).

Przedmiotowo: stan ogólny dziecka ciężki, napady bezdechu i zwolnienia oddechu do 20/min. Okresowe, drobnofaliste drżenia rąk, oczopląs, ziewanie. Narządy wewnętrzne bez uchwytnych zmian.

Badanie neurologiczne (dr J. Czochańska): czaszka o zmniejszonej części mózgowej z macalnymi szwami kostnymi i ciemiączkami. Tarcze nerwów wzrokowych nieco bledsze. W zakresie nerwów czaszkowych wyraźnych zmian nie stwierdzono. KKG — szkieletowe ustawienie rąk z opadaniem w stawach nadgarstkowych, napięcie mięśniowe wzmożone, bolesne przykurcze stawowe. KKD — końsko-szpotaawe ustawienie stóp, odruchy ścięgniste żywe, równe. Odruchy: ssania, pełzania i postawy — dodatnie, odruch szukania — ujemny. Objaw Moro i toniczny szyjny — ujemne. Obecny objaw Gampera (charakterystyczny dla bezmózgowców z zachowaniem *diencephalon*).

Badania dodatkowe: płyn mózgowo-rdzeniowy prawidłowy. Odczyn wiązania dopełniacza z antygenem toksoplazmozy ujemny. W moczu 0,066% białka, 5—10 leukocytów w p.w. Badanie moczu na obecność komórek cytomegalicznych i kwasu fenylo-pyrogroonowego ujemne. Rtg czaszki: wymiary pokrywy czaszki w stosunku do części twarzowej znacznie zmniejszone, zachowane szwy kostne i ciemiączka. Nieprawidłowych zwągnięć nie stwierdzono. Odma czaszkowa: znaczne poszerzenie i zaokrąglenie komory III, w obrębie płatów widoczne okrągławe ubytki wypełnione powietrzem. Grubość tkanki mózgowej wybitnie zmniejszona. Rozpoznanie: *Hydrocephalus. Porencephalia. Atrophia cerebri.*

Dziecko zmarło po dwumiesięcznym pobycie w klinice wśród objawów narastającego wyniszczenia z rozpoznaniem: *Microcephalia. Hydrocephalus internus. Anencephalia suspecta.*

Wynik sekcji ogólnej: *oedema pulmonum. Anaemia organorum. Inanitiono.*

Badanie makroskopowe mózgu (Zakład Neuropatologii PAN nr 106/63). Mózg bardzo mały, po utrwaleniu w formalinie wagi 85 g. Opony miękkie galaretowato obrzękłe, z bardzo mocno nastrzykniętą siecią naczyń na sklepiści. Rowki pierszorzędowe mózgu wykształcone prawidłowo, ale bardzo poszerzone i głębokie, natomiast rowki drugo- i trzeciorzędowe trudne do zidentyfikowania w związku z obecnością licznych zakrętów dodatkowych. Na przekrojach poprzecznych stwierdza się rozcięcie całego układu komorowego, spoidło wielkie szerokości 1 mm, kora wąska o zatartej granicy z istotą białą, w obrębie płatów skroniowych i potylicznych miejscami oddziela się warstwowo. Istota biała bardzo zredukowana, o zwiększonej spoistości. Rysunek zwojów podstawy niewyraźny. Konary mózgu i piramidy słabo widoczne. Mózdzek



w stosunku do półkul mózgowych dość duży, o bardzo licznych, drobnych, często również zaokrąglonych płacikach.

**Rozpoznanie makroskopowe:** *Microcephalia. Micropolygyria. Hydrocephalus internus.*

Do badania mikroskopowego pobrano skrawki przez półkule obejmujące okolicę czołową, ciemieniową i płat skroniowy (jednostronnie) oraz zwoje podstawy, skrawek z pogranicza ciemieniowo-potylicznego z jednej półkuli, śródmózgowie i obie półkule mózdzku wraz z opuszką. Materiał utrwalony w formolu zatopiono w parafinie. Metody barwienia: hematoksylina-eozyna, fiolet krezyłowy, Heidenhain, Kanzler-Arendt, van Gieson. Dwa skrawki mrożone zabarwiono dodatkowo metodą Bielschowsky'ego.

**Badanie mikroskopowe:** Przy lupowym przeglądzie preparatów stwierdza się przede wszystkim zaburzenia w ukształtowaniu płaszcza mózgowego. W płatach czołowych i potylicznych, mniej licznie w skroniowych spotyka się szereg zwojów dodatkowych, oddzielonych rowkami stanowiącymi jedynie niepełne zagłębienia. Występują one obok rowków dochodzących do poziomu rowków normalnych, zakłócając zupełnie prawidłowy rysunek kory. Oba płaty czołowe oddzielone są szeroką przestrzenią, a rozdęty układ komórek bocznych przykrywa jedynie cieniutka beleczka spoidła. Zakręty obręczy są niemal całkowicie pozbawione istoty białej, a zakręty wyspy prawie zupełnie wygładzone (ryc. 1). Zachowana jest przegroda przezroczysta ze szczelinowatą *cavum septi pellucidi*. Istota biała reprezentowana jest obficie tylko w centrum semiovale, dookoła *corpus striatum* została zredukowana do postaci wąskiego rąbka (ryc. 1). Układ zwojów podstawy jest normalny. Jądro ogoniaste, skorupa i gałka biała dobrze wykształcone. Przy stosunkowo wydatnym podwzgórzu uderza zaznaczony jedynie rysunek wzgórze. Torebka wewnętrzna jest bardzo wąska, dosyć dobrze zmielinizowana, podobnie włókna strio-pallidarne. Torebka zewnętrzna i ostatnia prawie niedostrzegalne. Przegroda przezroczysta nie oddziela do końca rogów przednich komory bocznej, tak że w dolnym odcinku tworzą one wspólną jamę przechodzącą w szczelinowatą przestrzeń odpowiadającą III komorze. Poszerzony róg dolny wypełnia znaczną część przekroju płata skroniowego. Róg tylny ma postać pionowo ustawionej szpary. Dno szczeliny ostrogowej, której otoczenie zawiera liczne zwoje dodatkowe, stanowi wąskie pasemko tkanki odpowiadającej układem topograficznym korze (ryc. 2). Nie stwierdza się tu jednak, podobnie jak na żadnym z pozostałych przekrojów, bezpośredniej komunikacji pomiędzy układem komorowym i oponami. Wodociąg jest nie poszerzony. Stwierdza się prawie zupełny zanik konarów w śródmózgowiu i piramid w opuszcze (ryc. 3). W mózdzku występuje mikropolygyria. Jądro zębate jest dobrze rozwinięte, natomiast istota biała



ła zredukowana do wąskiego pasemka wokół *nucl. dentatus*. W obrębie niektórych płacików brak jest zupełnie istoty białej, w innych natomiast jest wyraźnie zwięzła kora.

W barwieniach komórkowych i uzupełniających stwierdza się przede wszystkim prawie zupełny brak neuronów w korze (ryc. 4) z zastąpieniem ich przez komórki astrogleju (ryc. 5). W płatach czołowych i korze wyspy ubytki są tak rozległe, że nie spotyka się tutaj nawet pojedynczych komórek nerwowych. Natomiast w płacie skroniowym i potylicznym odróżnić można miejscami ślad pojedynczej warstwy neuronów, okrągłych, o skąpej protoplazmie (ryc. 6). Jedynie w zakręcie ostrogowym zaznaczona jest budowa warstwowa. W obrębie niektórych zakrętów płata skroniowego i potylicznego występuje siatkowate rozluźnienie struktury tkankowej w korze na poziomie odpowiadającym III—V warstwie (ryc. 4), czasami także na pograniczu kory i istoty białej. Miejscami osiąga ono takie natężenie, że dochodzi do zupełnego odsznurowania kory. W barwieniu metodą Bielschowsky'ego stwierdza się również rozległe ubytki włókien nerwowych, reprezentowanych jedynie przez pojedyncze, cienkie wypustki. Kora wszystkich okolic jest właściwie jedną ławicą astrocytów o dużej jasnej protoplazmie i pobudzonych jądrach (ryc. 5). Zajmują one prawie równomiernie całą korę, przechodząc w sposób ciągły na istotę białą. Ich ilość zmniejsza się stopniowo w miarę przesuwania się w kierunku układu komorowego. W okolicach, w których występuje gąbczaste rozrzedzenie tkanki, astroglej, zwłaszcza włóknisty, zagęszcza się miejscami w sąsiedztwie tych uszkodzeń. Olbrzymiej glejzie komórkowej towarzyszy widoczny na wszystkich skrawkach rozplem pilsni glejowej w istocie białej (ryc. 1, 2), najbardziej zaawansowany w płatach czołowych i w zakręcie ostrogowym. Glejoza obejmuje również obie torebki wewnętrzne, natomiast w zwojach podstawy włókna glejowe występują obficie tylko wokół większych naczyń. Rozplem gleju włóknistego widoczny jest także w korze wszystkich płatów. Struktury zwojów podstawy mają zachowane neurony, ale o nieprawidłowym układzie: w striatum spotyka się elementy płodowe jednego typu. W obrębie śródmózgowia i opuszki ugrupowania jądrowe wykazują jedynie nieswoiste uszkodzenia komórkowe. Wyraźniejsze ubytki występują tylko w oliwach dolnych. W mózdku istota biała w obrębie płacików reprezentowana jest bardzo skąpo; w niektórych widoczna jest tylko kora jednostronnie obrzeżona komórkami Purkiniego, w innych warstwa korowa jest znacznie węższa. W miejscach, w których występuje mikropolygyria, warstwa ziarnista ogniskowo utworzona jest tylko przez luźno rozsypane komórki. W obrębie całego mózgu, najbardziej w obrębie półkul, widoczny jest obrzęk i przekrwienie sieci naczyńniowej z licznymi krwinkotokami *per diapedesim* w gałce bladej



z niewielkim ogniskiem wynaczynionej krwi. W istocie białej spotyka się często rozrzedzenia i zatoki okołonaczyniowe oraz pola gąbczasto uszkodzonej tkanki. Opony, poza przekrwieniem i obrzękiem, nie wykazują szczególnych zmian.

W opisanym przypadku stwierdzono:

- 1) zaburzenie rozwojowe w postaci małogłowia,
- 2) nieprawidłowe ukształtowanie płaszczka mózgowego o typie mikrogyrii.
- 3) rozległe uszkodzenia parenchymalne w postaci martwicy obejmującej prawie wszystkie neurony w korze z towarzyszącą olbrzymią glejozą astrocytarną,
- 4) zaniki w obrębie dróg odkorowych,
- 5) wodogłowie wewnętrzne, które może być prawdopodobnie traktowane jako zjawisko wtórne w stosunku do postępującego zaniku i stwardnienia istoty białej,
- 6) uszkodzenia naczyniopochodne w postaci obrzęku, martwic okołonaczyniowych i gąbczastych rozrzedzeń tkanki.

#### OMÓWIENIE

W przedstawionym przypadku niejednoczasowy charakter zmian patologicznych przemawia za zadziałaniem dwóch przyczyn. Mikrocefalia jest zaburzeniem rozwojowym powstającym w okresie fazy formatywnej, tj. w pierwszych 12 tygodniach życia płodowego (Ostertag 1956, Patten 1956). Natomiast dopiero w drugiej połowie życia płodowego wraz z dojrzałością odczynową gleju mogą tworzyć się blizny i powstawać inne reakcje tkankowe (Hallervorden i Meyer 1956), stąd obserwowane w naszym przypadku procesy naprawcze należy odnieść do uszkodzenia powstałego znacznie później niż mikrocefalia. Małogłowiu towarzyszy często nieprawidłowe ukształtowanie płaszczka mózgowego w postaci mikrogyrii, pachygyrii czy agyrii, które jest wyrazem dalszych zaburzeń rozwojowych (Jacob 1936, Ostertag 1956). Z drugiej jednak strony jest rzeczą znaną, że w uszkodzeniach mózgu występuje często mikrogyria rzekoma. Momentem różnicowym dla prawdziwej i rzekomej mikrogyrii jest obraz kory mózgowej, charakteryzującej się w przypadku *microcephalia vera* niepełnym zróżnicowaniem warstw (Bielschowsky 1924, Gross i Kaltenbäck 1960). W naszym przypadku destrukcja kory mózgowej w obrębie całego płaszczka uniemożliwia rozstrzygnięcie patogenezy tego zaburzenia. Wydaje się jednak, że względnie jednolity obraz uszkodzenia i glejozy w całym mózgu sugerują raczej zaburzenie rozwojowe niż bliznowate „pozaciąganie” tkanki. Istotne jest, jakiego rodzaju czyn-



nik spowodował w tym wypadku dodatkowe uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Przyczyną mikrocefalii encefaloklastycznej może być każdy czynnik szkodliwy egzo- i endotoksyczny, niewątpliwie jednak do najczęściej spotykanych należy niedotlenienie każdego typu (Haller-vorden 1939, Scholz 1957). Od czasu i natężenia anoksji, a także od stopnia wykształcenia ośrodkowego układu nerwowego zależy obraz morfologiczny. Ubytki komórkowe, stan gąbczasty, martwice warstwowe, lub nekrozy obejmujące w mniejszym lub większym stopniu całą korę są wg Courville'a (1958) tylko w różnym stopniu wyrażonym następstwem procesu niedotlenienia. Niesłychanie dynamiczny i stosunkowo „świeży” odczyn astrocytarny z dużą komponentą komórkową w polach glejozy włóknistej sugeruje zadziałanie czynnika egzogenego bądź to w ostatnich tygodniach ciąży, bądź też już w okresie życia pozapłodowego. Z obserwacji klinicznej wiadomo nam o istnieniu długotrwałych zaburzeń oddechowych. Wydaje się, że u dziecka ze specjalną wrażliwością hypoplastycznego mózgu i wadliwie ukształtowanej kory mogły być one wystarczającym powodem głębokich zaburzeń strukturalnych, lub gwałtownego zaostżenia się uprzednio już istniejącego procesu. Natomiast o tym, że i podłoże dysgenetyczne odgrywa poważną rolę w całości tego obrazu, świadczy rodzinny charakter schorzenia.

И. Б. Зельман, Х. Крох, З. Гняздовска

#### СЛУЧАЙ ЭНЦЕФАЛОКЛАСТИЧЕСКОЙ МИКРОЦЕФАЛИИ

##### Содержание

Приводится случай микроцефалии с микрогирией у 10-недельной девочки, которой сестра, страдающая тем-же пороком умерла на 6-той неделе жизни. Кроме расстройств развития была обнаружена внутренняя гидроцефалия, обусловленная вероятно прогрессирующей атрофией и склерозом белого вещества. Особого внимания заслуживают необычно обширные клеточные дефекты в коре с замещением нервных элементов астроглией. Неврональным дефектам сопутствовало спонгиозное разрушение ткани, доводящее иногда вплоть до отслоения коры. Картина дополнялась симметрической атрофией таламуса и откоровых путей (внутренняя капсула, конары мозга, пирамиды). В виду отчетливо неодномоментного характера патологического процесса случай был зачислен к группе энцефалокластической микроцефалии.

Морфологическая картина указывает на возможность воздействия в последних неделях беременности либо в периоде внеутробной жизни вредного фактора аноксического порядка. Однако расстройства развития в виде микроцефалии происходят от первых 12 недель беременности.



I. B. Zelman, H. Kroh, Z. Gniazdowska

## A CASE OF ENCEPHALOCLASTIC MICROCEPHALY

## Summary

A case of microcephaly with microgyria in a 10-week-old girl whose sister died from the same anomaly at the age of 6 weeks was observed. In addition to the congenital anomaly, internal hydrocephalus was present, probably as a consequence of progressive atrophy and sclerosis of the white substance. Of special interest are the very extensive cellular defects in the cortex with replacement of nervous cells by astroglia. The neuronal defects were accompanied by local spongy rarefaction of the tissue, sometimes leading to separation of cortical layers. The thalamus and corticofugal pathways (internal capsule, brain stem, pyramids) were atrophic symmetrically. In view of the simultaneous character of the pathologic process, the case was classified as encephaloclastic microcephaly.

The morphologic pattern suggested the effect of anoxia in the late weeks of pregnancy, or even in the extrauterine stage. The congenital anomaly in the form of microcephaly, on the other hand, developed during the first 12 weeks of pregnancy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bailey O., Woodard J.: Some problems in the pathology of mental deficiency with microcephaly. *Neurology*, 1956, 6, 761—774.
2. Bielschowsky M.: Über die Oberflächengestaltung des Grosshirnmantels bei Pachygyrie, Microgyrie und bei normaler Entwicklung. *J. Psych. und Neurologie*, 1924, 30, 29—76.
3. Courville C. B.: Etiology and pathogenesis of laminar cortical necrosis. *Arch. Neurol.*, 1958, 79, 7—30.
4. Gross H., Kaltenbäck E.: Über eine Micrencephalia vera mit Fehlbildung und ubiquitäres Laminärschädigung der Grosshirnrinde. *Wien. Ztschr. Nervenheilk.*, 1960, 17, 324—336.
5. Jacob H.: Faktoren bei der Entstehung der normalen und der entwicklungs-gestörten Hirnrinde. *Z. Neurol.*, 1963, 155, 1.
6. Hallervorden J.: Kreislaufstörungen in der Etiologie des angeborenen Schwachsinns. *Z. Neurol.*, 1939, 167, 527.
7. Hallervorden J., Meyer J.: Cerebrale Kinderlähmung. *Handbuch der speziellen patholog. Anatomie und Histologie*. Henke-Lubarsch. Rössle. Springer. Berlin, 1956, XIII/4.
8. Norman R., Urich H., Woods G.: The relationship between prenatal porencephaly and the encephalomalacias of early life. *J. of Mental Science*, 1958, 104, 758—771.
9. Ostertag B.: Missbildungen. *Handbuch der speziellen patholog. Anatomie und Histologie*. Henke-Lubarsch-Rössle. Springer, Berlin, 1956, XIII/4.
10. Patten B.: *Human Embriology* Churchill. London, 1956.
11. Scholtz W.: An nervose System gebundene (topistische) Kreislaufschaden. *Handbuch der speziellen patholog. Anatomie und Histologie*. Henke-Lubarsch-Rössle. Springer. Berlin, 1957, XIII/1B.

Nadeslano: 27.6.1965 r.

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



*Ryc. 1.* Zanik i stwardnienie istoty białej. Wodogłowie wewnętrzne. Mikrogyria w płacie czołowym. Widoczny także zanik wzgórza i bardzo wąskie torebki wewnętrzne. Holzer. Pow. ok. 3 X.

*Fig. 1.* Atrophy and sclerosis of the white substance. Internal hydrocephalus. Microgyria in the frontal lobe. Atrophy of the thalamus and very narrow internal capsules. Holzer. Magn. approx. X 3.

*Ryc. 2.* Przekrój przez okolice ciemieniowo-potyliczną. Dno szczeliny ostrogowej w postaci wąskiego pasemka tkanki układem odpowiadającej korze. Widoczne również zakrety dodatkowe i stan gąbczasty. Holzer. Pow. ok. 4 X.

*Fig. 2.* Section through the parieto-occipital region. Bottom of the calcarine fissure in the form of a narrow strand of tissue the arrangement of which resembles cortex. Additional gyri and status spongiosus. Holzer. Magn. approx. X 4.

*Ryc. 3.* Mikropolygyria w mózdzku i zanik istoty białej przy dobrze rozwiniętym jądrze zębatym. W opuszce piramidy są zupełnie niewykształcone. Holzer. Pow. ok. 6 X.

*Fig. 3.* Micropolygyria in the cerebellum and atrophy of white substance, well developed dentate nucleus. In the medulla the pyramids are underdeveloped. Holzer. Magn. approx. X 6.

*Ryc. 4.* Zanik neuronów i stan gąbczasty w korze. Hematoksylina — eozyna. Pow. ok. 120 X.

*Fig. 4.* Atrophy of neurons and status spongiosus in the cortex. Hematoxylin-eosin. Magn. approx. X 120.

*Ryc. 5.* Rozplem gleju astrocytarnego w korze. Hematoksylina-eozyna. Pow. ok. 240 X.

*Fig. 5.* Proliferation of astrocytic glia in the cortex. Hematoxylin — eosin. Magn. approx. X 240.

*Ryc. 6.* Zachowane neurony w korze skroniowej. Hematoksylina-eozyna. Pow. ok. 300 X.

*Fig. 6.* Intact neurons in the temporal cortex. Hematoxylin-eosin. Magn. approx. X 300.





Ryc. 1



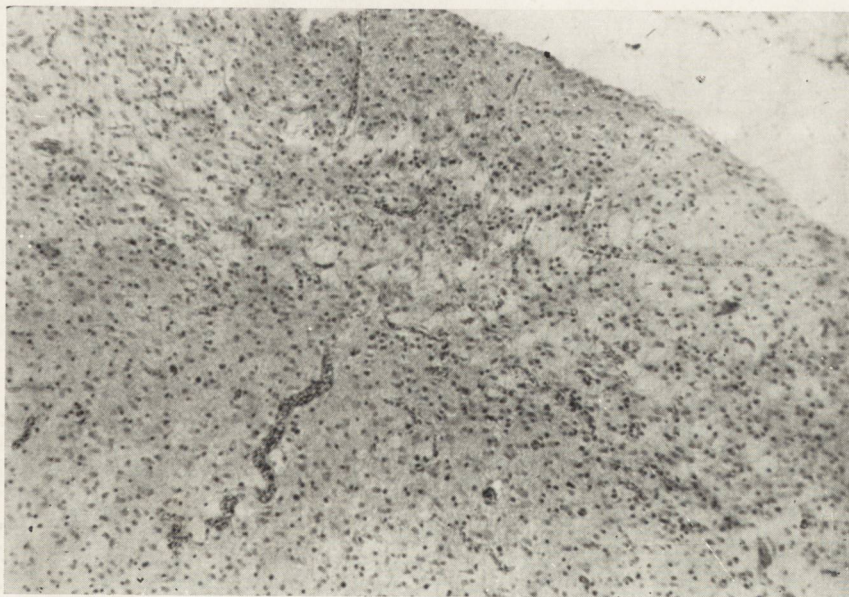


Ryc. 2



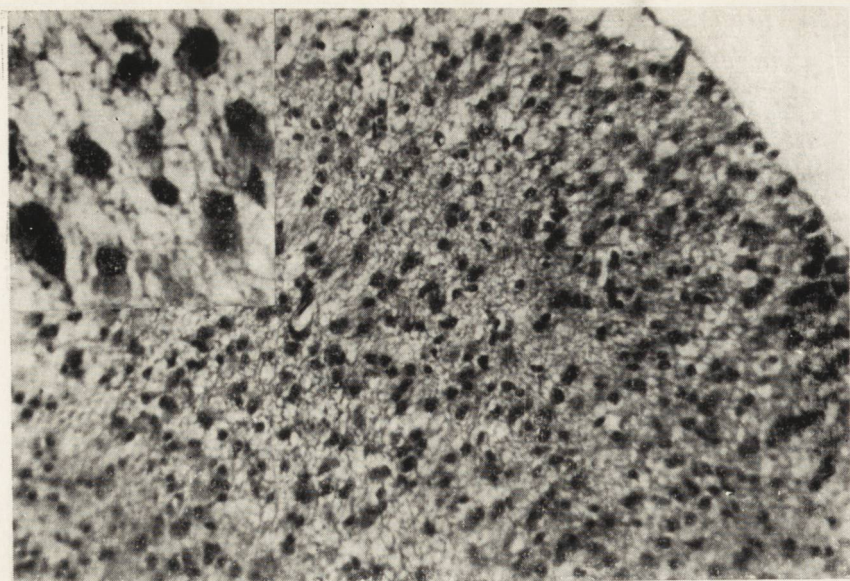


Ryc. 3

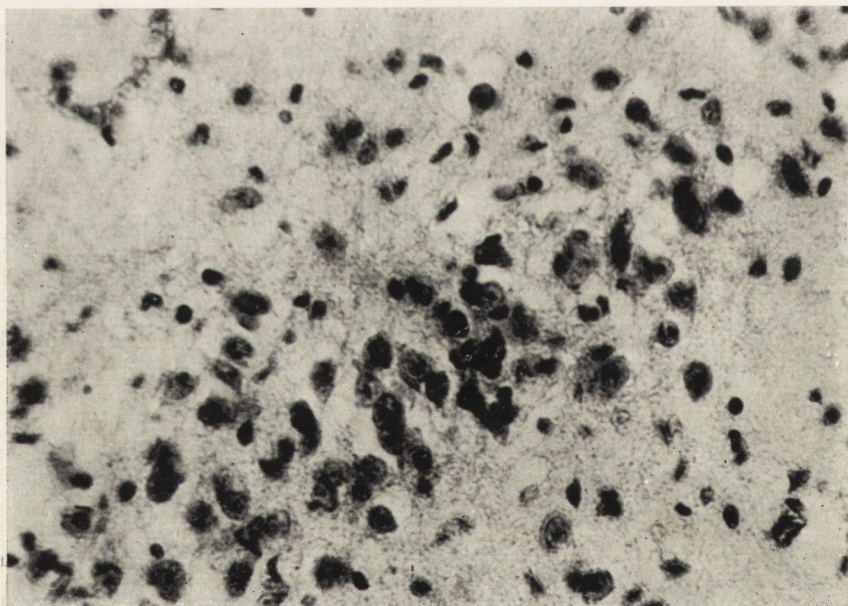


Ryc. 4





Ryc. 5



Ryc. 6



SPIS TREŚCI

D. Markiewicz: Badania porównawcze nad stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych i stwardnieniowych w naczyniach krwionośnych zwojów podstawy mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem gałki bladej . . . . .	1
Z. M. Rap: Zmiany morfologiczne w podwzgórzu, lejku i przysadce mózgowej w krwotokach podpajęczynówkowych i dokomorowych u królików . . . . .	23
H. Wiśniewski, M. Śmiałek, T. Załewska, H. Szydłowska, Z. M. Rap: Copper content in brains with blood-brain barrier damaged by freezig, hemorrhage and encephalomalacia (Experimental Work). . . . .	33
K. Renkawek, M. J. Mossakowski: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> . Część II. Dehydrogenazy związane z koenzymem II oraz dehydrogenaza $\alpha$ -glicerofosforanowa i dehydrogenaza kwasu izocytrynowego związana z koenzymem I. . . . .	53
E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. II. Obraz mózgu u myszy dorosłych po zakażeniu obwodowym oraz myszy osesków po zakażeniu obwodowym i domózgowym . . . . .	63
A. Głuszcz, W. Rydzewski: Ostre okołożyłne zapalenie pnia mózgowego po przebytej grypie . . . . .	83
T. Majdecki: Ultrastruktura złogów lipidowych w <i>idiotia amaurotica</i> . . . . .	89
E. Osetowska: Zmiany morfologiczne w mózгах starczych psów . . . . .	97
J. Kahl-Kunstetter: Encefalopatia w przebiegu porfirii . . . . .	111
J. Kulczycki, W. Skakonik, S. Woyke: Przypadek rozlanej mięsakowatości opon mózgowo-rdzeniowych . . . . .	119
I. B. Zelman, H. Kroh, Z. Gniazdowska: Przypadek mikrocefalii encefaloklastycznej . . . . .	125

СОДЕРЖАНИЕ

Д. Маркевич: Сравнительные исследования степени атероматозных и склеротических изменений в кровеносных сосудах ганглиев основания мозга с особым учетом бледного шара . . . . .	1
З. М. Рап: Морфологические изменения в гипоталамусе, воронке и гипофизе в субарахноидальных и внутрижелудочковых геморрагиях у кроликов . . . . .	23
Г. Висневски, М. Смялэк, Т. Залевска, Х. Шидловска, З. М. Рап: Содержание меда в мозгах с разрушенным барьером кровь-мозг вследствие замораживания, геморагии и церебромалации . . . . .	33
К. Ренкавек, М. Я. Моссаковски: Активность оксидационных энзимов в глиевой ткани культивированной <i>in vitro</i> . Часть II. Дегидрогеназы связанные с коэнзимом II и $\alpha$ -глицерофосфатная дегидрогеназа и дегидрогеназа изолимонной кислоты . . . . .	53
Э. Осетовска, З. Врублевска-Мулярчик: Невропатология экспериментального клещевого энцефалита. II. Картина мозга у взрослой мыши после периферической инфекции и у новорожденных мышей после периферической и центральной инфекции . . . . .	63
А. Глущ, В. Рыдзевски: Острое паравенозное воспаление мозгового ствола после перенесенного гриппа . . . . .	83
Т. Майдечки: Ультраструктура липидных отложений в <i>idiotia amaurotica</i> . . . . .	89
Э. Осетовска: Морфологические изменения в мозгах престарелых собак . . . . .	97
Я. Каль-Кунстetter: Энцефалопатия в течении порфирии . . . . .	111
Я. Кульчицки, В. Скаконик, Ст. Войке: Случай диффузного саркоматоза спинномозговых оболочек . . . . .	119
И. Б. Зельман, Х. Крох, З. Гняздовска: Случай энцефалокластической микроцефалии . . . . .	125



## CONTENTS

✓ D. Markiewicz: Comparative studies on the advancement of atheromatous and sclerotic lesions in the blood vessels of the cerebral basal ganglia with special reference to the globus pallidus . . . . .	1
✓ Z. M. Rap: Morphologic lesions in the hypothalamus, infundibulum and hypophysis in subarachnoidal and intraventricular hemorrhage in the rabbit . . . . .	23
✓ H. Wiśniewski, M. Smiałek, T. Zalewska, H. Szydłowska, Z. M. Rap: Copper content in brains with blood-brain barrier damaged by freezing, hemorrhage and encephalomalacia (Experimental Studies) . . . . .	33
✓ K. Renkawek, M. J. Mossakowski: Activity of the oxidative enzymes in glial tissue cultured <i>in vitro</i> . II. Dehydrogenases linked with coenzyme II and $\alpha$ -glycerophosphate and isocitric dehydrogenase . . . . .	53
✓ E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk: Neuropathology of experimental tick-borne encephalitis. II. Cerebral changes in adult mice infected peripherally and in suckling mice infected peripherally and intracerebrally . . . . .	63
A. Głuszcz, W. Rydzewski: Acute perivenous encephalitis of the brain stem after influenzal infection . . . . .	83
T. Majdecki: Ultrastructure of lipid deposits in <i>idiotia amaurotica</i> . . . . .	89
E. Osetowska: Morphologic changes in the brains of old dogs . . . . .	97
J. Kahl-Kunstetter: Encephalopathy in the course of porphyria . . . . .	111
J. Kulczycki, W. Skakonik, S. Woyke: A case of diffuse leptomenigeal sarcomatosis . . . . .	119
I. B. Zelman, H. Kroh, Z. Gniazdowska: A case of encephaloclastic microcephaly . . . . .	125

## WARUNKI PRENUMERATY:

Ceny prenumeraty krajowej:

półrocznie — 50.—

rocznie — 100.—

Prenumeraty przyjmowane są do 10 dnia miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty.

Prenumeratę na kraj dla czytelników indywidualnych przyjmują urzędy pocztowe oraz listonosze.

Czytelnicy indywidualni mogą dokonywać wpłat również na konto PKO Nr 1-6-100020 — Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw „Ruch”, Warszawa, ul. Wronia 23.

Wszystkie instytucje państwowe i społeczne mogą zamawiać prenumeratę wyłącznie za pośrednictwem Oddziałów i Delegatur „Ruch”.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40% droższa od krajowej, przyjmuje Biuro Kolportażu Wydawnictw Zagranicznych „Ruch” Warszawa, ul. Wronia 23, konto PKO Nr 1-6-100024, tel. 20-46-88.

Egzemplarze zdezaktualizowane można nabyć w Punkcie Wysyłkowym Prasy Archiwalnej „Ruch” — Warszawa, ul. Nowomiejska 15-17, konto PKO nr 114-6-700041 VII O/M Warszawa.