

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, LUBOMIRA DYDYK, MIECZYSLAW SMIALEK

SELECTIVE WHITE MATTER DAMAGE DUE TO MANGANESE INTOXICATION

Department of Neuropathology, Medical Research Centre, Polish Academy
of Sciences, Warszawa

The similarity of the clinical picture and abnormalities in brain catecholamine metabolism in Parkinson's disease and manganese intoxication in man (Cotzias et al. 1971; Hornykiewicz 1972; Cook et al. 1974; Banta, Markesbery 1977; Šarič et al. 1977) as well as the positive reaction of both conditions to levodopa treatment inspired a great number of experimental studies aiming either at explanation of the pathomechanism of manganese encephalopathy or at creation of a convenient model of the extrapyramidal disease. These studies were carried out on various experimental animals (from rats to subhuman primates) with different manganese compounds in varying doses and ways of application (Makarczenko 1956; Chandra, Shukla 1961; Pentschew et al. 1963; Neff et al. 1969; Chandra 1972; Bonilla 1978; Hietanen et al. 1981). Pathomorphological observations concerning experimental manganese encephalopathy vary to a great extent within the range from no abnormalities whatsoever to severe tissue impairment either generalized in the whole central nervous system or limited to particular brain structures (Makarczenko 1956; Pentschew et al. 1963; Neff et al. 1969; Chandra, Srivastova 1970; Jonderko 1970; Mustafa, Chandra 1971; Chandra 1972; Singh et al. 1974). Most common in all the descriptions is the damage of the grey matter structures consisting of neuronal degeneration and/or loss with secondary astrocytic reaction and good preservation of the white matter. In some descriptions glial abnormalities could be considered as primary ones (Pentschew et al. 1963).

In the present paper we describe a reverse situation — predominance, if not selectiveness, of white matter damage due to manganese intoxication.

MATERIAL AND METHODS

The experiments were carried out on 6-week-old, male, albino rats (± 150 g body weight at the beginning of experiment) given in the course of 4 weeks 7 subsequent intravenous injections of manganese chloride, dissolved in physiological saline solution. The intravenous way of manganese administration was chosen to avoid poor intestinal metal absorption and its dependence on alimentary factors (Aston 1980). Two initial injections, each containing a dosis of 20 mg/kg weight of Mn^{++} were given every third day, the following three injections, with a dosis of 40 mg/kg body weight of Mn^{++} each, were administered in the course of one week with two-days intervals. The last two injections containing the same doses of metal were applied at one week intervals. Following the last injection the animals were left to survive for 4 weeks, for complete excretion of the metal deposits from the body organs (Hietanen et al. 1981). Control animals were given intravenously physiological saline solution according to the same scheme. During the whole period of experiments the animals did not show any neurological symptoms.

Intracardiac perfusion with 10 percent neutral formalin was applied in animals used for light-microscopic studies, while in those for electron-microscope perfusion was performed with 2 percent solution of glutaraldehyde in cacodylate buffer, pH 7.2. The material for both light and electron microscopy was processed in an appropriate routine way. For light microscopy the paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin, Klüver-Barrera and Kanzler-Arendt methods. Ultrathin sections for electron microscopy were counterstained with uranyl acetate and lead citrate.

RESULTS

Histological abnormalities in the white matter structures consisted in the appearance of numerous, minute lacunae, occurring in varying density, accumulation of these led to tissue spongiosis. They were present in the white matter of the whole central nervous system, being most numerous in the subcortical white matter (Fig. 1), strio-pallidal bundles, in the medullar substance of the cerebellum (Fig. 2) and in the white matter structures of the brain stem and spinal cord (Fig. 3). They were much less abundant in some grey matter structures rich in myelinated nerve fibers. They were present in deep layers of the cerebral cortex, thalami, inferior olives and anterior horns of the spinal cord. They did not appear in the striatum and cerebellar cortex. Good preservation of myelin within the spongiotic tissue was a very striking feature. Most of the lacunae were empty, only some of them contained small round structures, which could be interpreted as either nuclei or

transversely cut axon cylinders (Fig. 4). On the longitudinal sections of myelinated nerve fibers the lacunae either separated individual fibers or disrupted their continuity (Fig. 5). In some structures tissue lacunation was accompanied by cellular or fibrous gliosis (Fig. 6). Im-

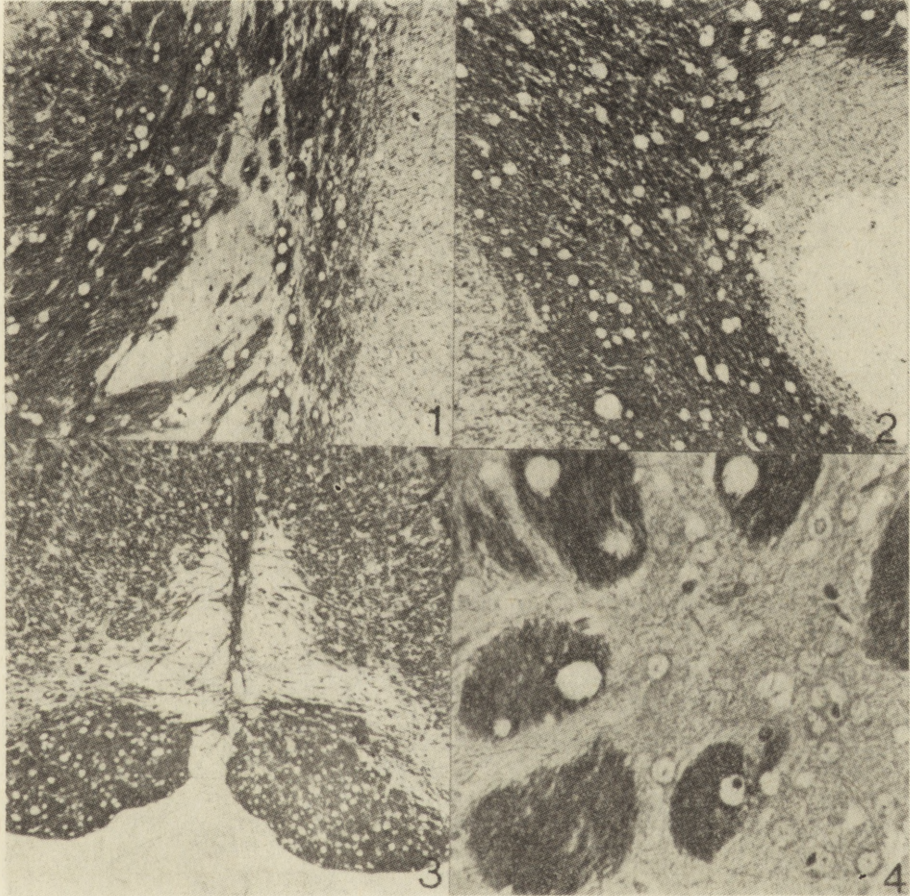


Fig. 1. Microcavitation of subcortical white matter and striopallidal bundles, Klüver—Barrera. $\times 100$

Ryc. 1. Drobnajamkowe zmiany w podkorowej istocie białej i w pęczkach striopallidarnych. Klüver—Barrera. Pow. $100\times$

Fig. 2. Microcavitation of cerebellar white matter. Unchanged microscopic appearance of the cortex and dentate nucleus. Klüver—Barrera. $\times 100$

Ryc. 2. Drobnajamkowe zmiany w istocie białej mózdzku. Niezmieniona kora i jądro zębate. Klüver—Barrera. Pow. $100\times$

Fig. 3. Microcavitation of pyramidal fibers and other white matter structures of medulla. Klüver—Barrera. $\times 60$

Ryc. 3. Drobnajamkowe zmiany w szlakach piramidowych i innych białych strukturach opuszki. Klüver—Barrera. Pow. $60\times$

Fig. 4. Empty microcavities in the striopallidal bundles. In one of them a small round structure is visible. Klüver—Barrera. $\times 400$

Ryc. 4. Puste jamki w utkaniu pęczków striopallidarnych. W jednej z nich widoczny ciemny, okrągły twór. Klüver—Barrera. Pow. $400\times$

pairment of grey structures was minimal. It was manifested by shrinkage of individual or grouped neurons within the neocortex, Ammon's horn and rhinencephalic cortex (Fig. 7). Unchanged were striatal, thalamic, cerebellar neurons and most of the brain stem nerve cells. Nigral neurons showing severe degeneration, disintegration and loss were exceptional.

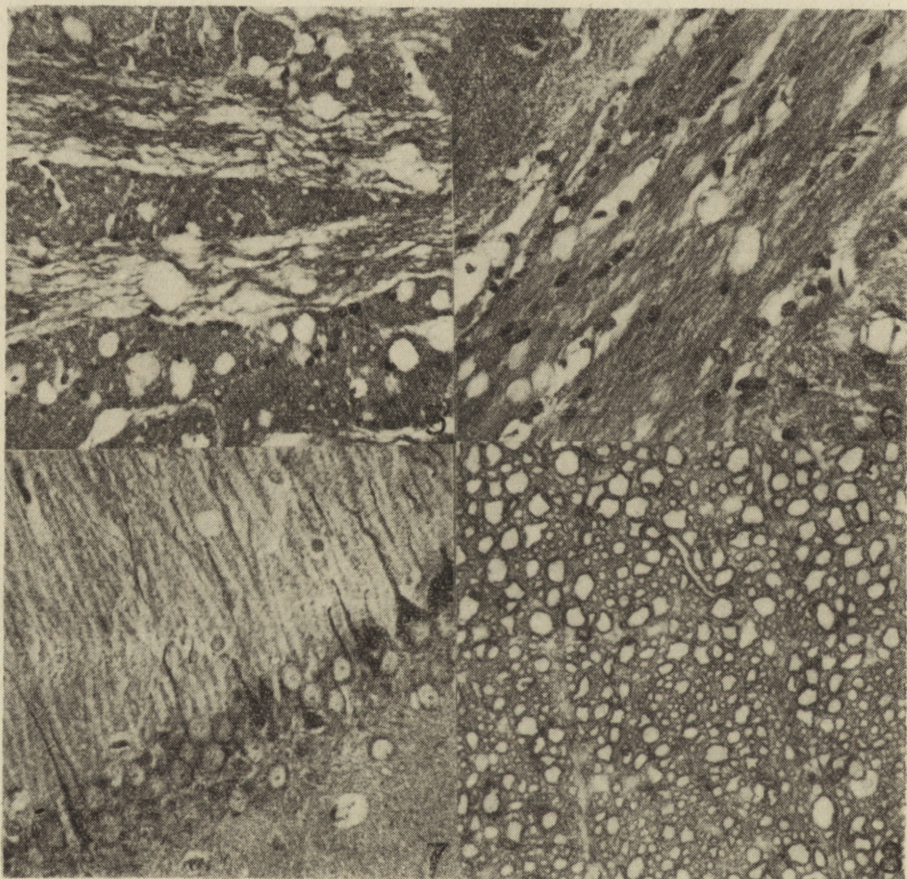


Fig. 5. Microcavities interrupting integrity of longitudinal nerve fibers. H—E. $\times 400$

Ryc. 5. Puste jamki przerywające ciągłość podłużnie przebiegających włókien nerwowych. H—E. Pow. $400 \times$

Fig. 6. Fibrogliosis in subcortical white matter. Kanzler—Arendt. $\times 400$

Ryc. 6. Rozplem włókien glejowych w podkorowej istocie białej. Kanzler—Arendt. Pow. $400 \times$

Fig. 7. Dark, shrunken neurons in the pyramidal cell layer of Ammon's horn. Klüver—Barrera. $\times 400$

Ryc. 7. Ciemne, obkurczone neurony w warstwie komórek piramidowych rogu Amona. Klüver—Barrera. Pow. $400 \times$

Fig. 8. Numerous swollen axon cylinders in medullar white matter. Semithin section. Toluidine blue. $\times 400$

Ryc. 8. Liczne obrzmiałe aksony w istocie białej opuszki. Półcienki skrawek, błękit toluidyny. Pow. $400 \times$



Fig. 9. Tissue fragment of cerebellar white matter. Axon cylinders with axoplasm of varying density: axons with condensed axoplasm, containing abundant filaments (ax₁), axon with moderate density of axoplasm (ax₂). m₁ — swollen mitochondria, m₂ — greatly distended mitochondria filling a great part of axoplasm. Ser — dilated cisternae of smooth endoplasmic reticulum. my — local splitting of myelin lamellae. × 13 650.

Ryc. 9. Fragment istoty białej mózdzku. Większość włókien nerwowych z nieprawidłowym obrazem aksonów. ax₁ — aksony z zagęszczoną aksoplazmą zawierającą znaczne ilości neurofilamentów, ax₂ — aksony z umiarkowaną gęstością elektronową aksoplazmy. m₁ — obrzmiałe mitochondria, m₂ — mitochondrium balonowato rozdęte zajmujące znaczną część aksoplazmy, ser — poszerzone zbiorniki gładkiej siateczki śródplazmatycznej, my — miejscowe rozwarstwienie osłoki mielinowej. Pow. 13 650 ×

The electron-microscopic abnormalities involved all structural elements of the white matter, those concerning axon cylinders (Fig. 8) and astroglia being most prominent. Myelin was less involved. So were oligodendrocytes and blood vessels.

Axonal changes consisted in the occurrence of abnormal swollen and degenerating mitochondria, increased amount of distended canals of smooth endoplasmic reticulum and abnormal density of axoplasm. Abnormal mitochondria were present in axons with light, unchanged and condensed axoplasm (Fig. 9). Mitochondrial changes took the form of enlargement, swelling with break-down of cristae, their peripheral

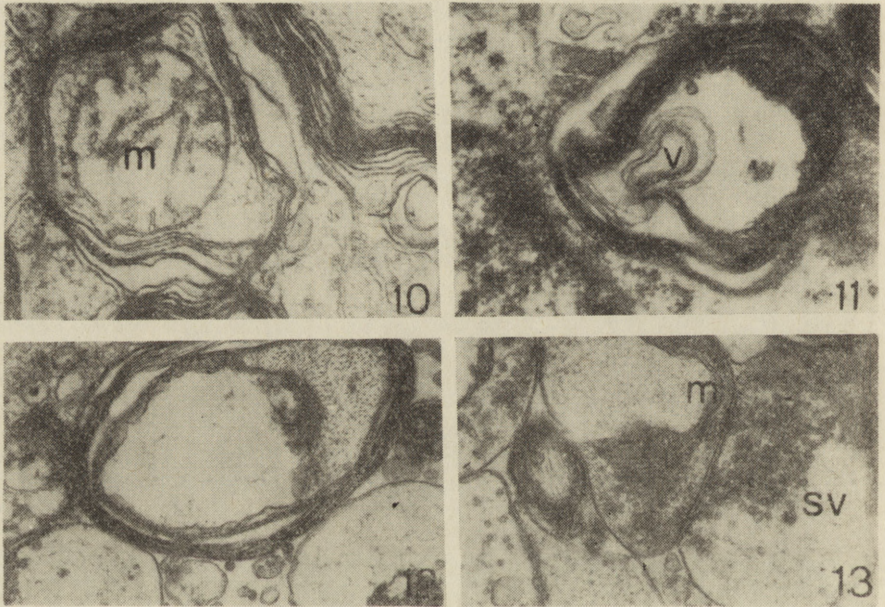


Fig. 10. Nerve fiber from substantia nigra. Swollen mitochondrion with light matrix and fragmented tubulo-vesicular cristae. $\times 13\ 650$

Ryc. 10. Włókno nerwowe z istoty czarnej. Mitochondrium (m) o niskiej gęstości elektronowej macierzy z fragmentacją i cewkowo-pęcherzykową strukturą grzebieni. Pow. $13\ 650 \times$

Fig. 11. Nerve fiber from cerebellar white matter. Swollen mitochondrion with partially condensed configuration and a vacuole (v) within matrix. $\times 13\ 350$

Ryc. 11. Włókno nerwowe z istoty białej mózdzku. Obrzmiałe mitochondrium o częściowo skondensowanej konfiguracji z drobną wakuolą w macierzy. Pow. $13\ 350 \times$

Fig. 12. Tissue fragment from putamen. Swollen mitochondrion filling almost completely the cross section of an axon. $\times 13\ 350$

Ryc. 12. Fragment tkankowy ze skorupy. Obrzmiałe mitochondrium wypełnia niemal całkowicie przekrój aksonu. Pow. $13\ 350 \times$

Fig. 13. Tissue fragment from substantia nigra. Axon-terminal with aggregation of synaptic vesicles (sv). Dendritic profile containing abnormal mitochondrion (m). $\times 13\ 350$

Ryc. 13. Fragment tkankowy z istoty czarnej. Zakończenie aksonalne z agregacją pęcherzyków synaptycznych (sv), obok dendryt z przewężonym mitochondrium (m). Pow. $13\ 350 \times$



Fig. 14. Nerve fiber from medulla. Axoplasm (ax) with an excess of filaments. Local splitting of myelin lamellae. $\times 13\ 350$

Ryc. 14. Włókno nerwowe z opuszki. Aksoplazma ze zwiększoną zawartością neurofilamentów. Miejscowe rozwarstwienie blaszek osłonki mielinowej. Pow. $13\ 350 \times$

Fig. 15. Nerve fiber from medulla. Myelin-like laminary structure within distended periaxonal space. $\times 14\ 700$

Ryc. 15. Włókno nerwowe z opuszki. Blaszkowata, mielinopodobna struktura w poszerzonej przestrzeni okołoaaksonalnej. Pow. $14\ 700 \times$

displacement and appearance of tubular and vacuolar formations (Fig. 10). A condensed configuration of mitochondria was a common feature (Fig. 11). In extreme situations giant balloon-like, double membrane-bound structures occupied almost totally the axon cross sections (Fig. 12). Identical abnormalities concerned the dendrites, axon terminals and presynaptic bags. Here they accompanied cytoplasmic swelling and disturbances in the distribution of vesicles, which were either dispersed or irregularly aggregated (Fig. 13). Myelin abnormalities were less conspicuous. They consisted in partial or total lamellar splitting (Fig. 14). Enlargement of periaxonal spaces and appearance of laminar structures within them were another feature (Fig. 15). There was some enlargement of intercellular spaces (Fig. 16).

Most astrocytes exhibited cytoplasmic swelling involving both perikarya and processes. There was an increase of smooth endoplasmic reticulum with severely distended canals and cisternae of the Golgi system (Fig. 17). Astrocytic mitochondria show all types of the abnormalities described in axon cylinders (Fig. 18). A condensed configuration

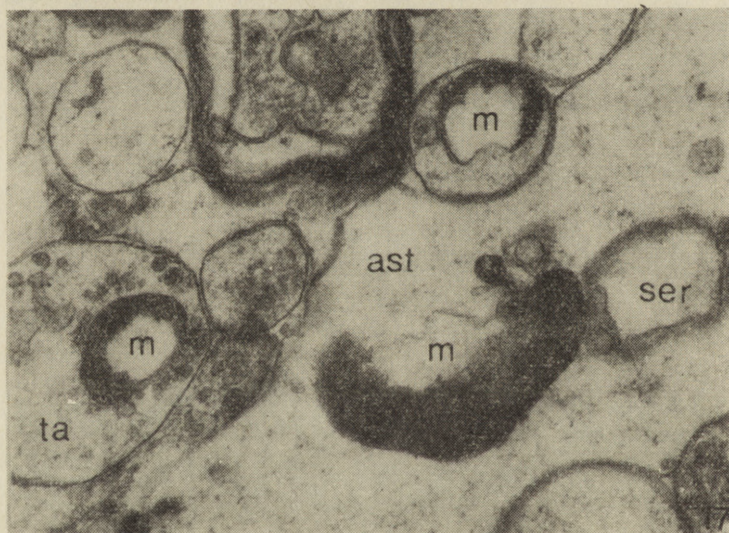


Fig. 16. Tissue fragment from medulla. Widened intercellular spaces (ics) and splitting of myelin lamellae (my_1 , my_2). Membrane-free aggregation of electron dense granular material. $\times 13\ 350$

Ryc. 16. Fragment tkankowy z opuszki. Poszerzone przestrzenie międzykomórkowe (ics) i odcinkowe rozwarstwienie blaszek osłonki mielinowej (my_1 , my_2). Nieobłonione skupienie ziarniste, elektronowo-gęsto materiału. Pow. $13\ 350 \times$

Fig. 17. Tissue fragment from substantia nigra. Swollen astrocytic process with distended channel of smooth endoplasmic reticulum (ser) and condensed configuration of mitochondrion (m). Identical mitochondrial abnormalities visible in axonal terminals (ta). $\times 13\ 650$

Ryc. 17. Fragment istoty czarnej. Obrzmiała wypustka astrocytarna (ast) z rozdętym kanałem gładkiej siateczki śródplazmatycznej (ser) i mitochondrium o skondensowanej konfiguracji (m). Identyczne nieprawidłowości mitochondrialne widoczne w zakończeniach nerwowych (ta). Pow. $13\ 650 \times$

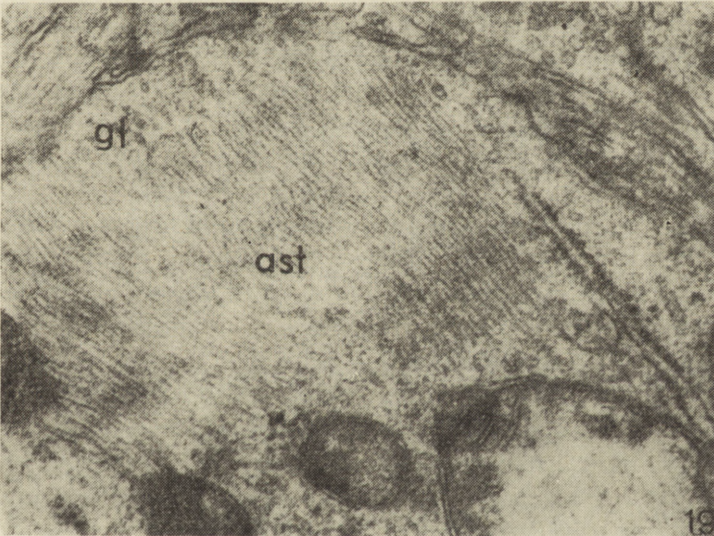
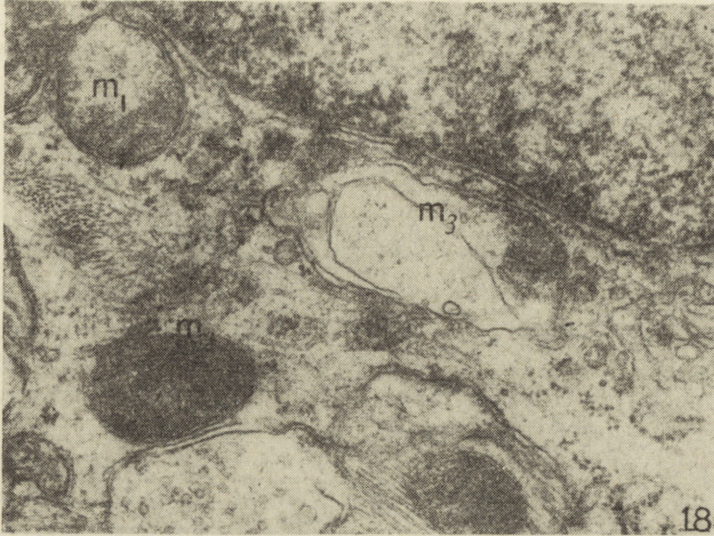


Fig. 18. Fragment of glial cell from cerebellar white matter with various forms of mitochondrial abnormalities. m_1 — swollen mitochondrion, m_2 — mitochondrion with condensed configuration, m_3 — mitochondrion with a large vacuole within the matrix. $\times 13\,350$

Ryc. 18. Fragment komórki glejowej z istoty białej mózdzku z nieprawidłowymi postaciami mitochondrium. m_1 — obrzmiałe mitochondrium, m_2 — mitochondrium ze skondensowaną konfiguracją, m_3 — mitochondrium z dużą wakuolą w macierzy. Pow. $13\,350 \times$

Fig. 19. Fragment of astrocytic process from cerebral white matter with cytoplasm densely filled with gliofilaments. Swollen mitochondrion in lower right corner. $\times 14\,700$

Ryc. 19. Fragment wypustki astrocytarnej z podkorowej istoty białej z cytoplazmą gęsto wypełnioną przez gliofilamenty. W dolnym prawym rogu znacznie obrzmiałe mitochondrium. Pow. $14\,700 \times$

of mitochondria was a common feature. There was an excess accumulation of gliofilaments both in the astrocytic perikarya and processes (Fig. 19). Oligodendrocytic impairment consisted in mitochondrial swelling and distention of endoplasmic reticulum. Capillary walls were practically unchanged.

DISCUSSION

Basing on our observations we fell unable to state that subchronic intoxication with manganese chloride, administered intravenously can result in toxic encephalopathy with a predominant, if not selective, involvement of the white matter, taking the form of its generalized spongiosis. This contrasted with the observations of most investigators, who described selective abnormalities of the grey matter, taking the form of neuronal degeneration and/or loss, either generalized or limited to the particular brain structures such as cerebral and cerebellar cortex, striatum, substantia nigra (Makarczenko 1956; Chandra, Srivastova 1970; Mustafa, Chandra 1970; Jonderko 1970; Chandra 1972), subthalamic nuclei, globus pallidus or substantia innominata (Pentschew et al. 1963). The only damage to the grey structures found in our material, consistent with other descriptions was that of the substantia nigra.

It seems that the ultrastructural background of the white matter lacunization in our material consists in mitochondrial abnormalities taking the form of tremendous swelling and degeneration leading to the formation of baloon-like structures damaging the axon cylinders. Predominance of the mitochondrial lesions due to manganese intoxication can be related with the greatest accumulation of the metal in these cytoplasmic organelles (Cotzias 1958) and is consistent with the biochemical and histochemical data indicating severe impairment of mitochondrial enzymes activity in experimental manganese intoxication (Chandra 1972; Seth, Husain 1974; Singh et al. 1974; Sitaramayya et al. 1974; Hietanen et al. 1981).

The question of the molecular mechanism of mitochondrial damage remains open. Perhaps, it is connected with the membrane-stabilizing function of manganese (Aston 1980). Unanswered is also the problem of the selectively severe damage of the mitochondria in the nerve cell processes and astrocytes, with remarkably less involvement of oligodendroglia and neuronal perikarya. It has to be stressed, however, that mitochondrial abnormalities in axon terminals and dendrites were found predominantly in the substantia nigra and putamina. This might be connected with nigral lesions. The persistence of mitochondrial abnormalities is also worth mentioning. The above presented changes were found 4 weeks after the intoxication was ended. It indicates that les-

ions continued to occur at the time of decreasing concentration of the metal in the nerve tissue (Hietanen et al. 1981).

The brain abnormalities found in our material, although different from most of the descriptions of experimental manganese encephalopathy, are similar at the light-microscopic level to those described by Zelman (1977) in the intoxication with organophosphorus pesticides. However, in that case electron-microscopic examination revealed severe distension of periaxonal spaces and splitting of the myelin lamellae (Zelman, Majdecki 1979). Changes in manganese encephalopathy are to some extent similar to tissue damage occurring in cyanide intoxication, however, they lack the demyelinating component (Hirano et al. 1967; Wender et al. 1972).

On the basis of light and electron-microscopic examination the described changes might be considered as morphological exponents of cytotoxic brain edema. This is supported by the normal electron-microscopic picture of the cerebral capillaries. However, the vasogenic component of the edematous process cannot be ruled out. Enlargement of intercellular spaces is suggestive of its presence, at least in early periods of intoxication. Its exponents were much more evident in animals sacrificed immediately and one week after manganese intoxication (Mosakowski et al. 1983).

WYBIÓRCZE USZKODZENIE ISTOTY BIAŁEJ W ZATRUCIU MANGANEM

Streszczenie

W większości opracowań neuropatologicznych, dotyczących doświadczalnej encefalopatii manganowej, zwraca się uwagę na zróżnicowane w nasileniu i umiejscowieniu uszkodzenia struktur szarych ośrodkowego układu nerwowego. Brak jest natomiast danych na temat zmian w istocie białej. Autorzy przedstawiają analizę nieprawidłowości morfologicznych istoty białej, dominujących w obrazie neuropatologicznym podostrego doświadczalnego zatrucia chlorkiem manganowym u szczurów. Chlorek manganawy, w łącznej dawce 240 mg Mn^{++} /kg ciężaru ciała podawano w 7 iniekcjach dożylnych w okresie 1 miesiąca. Zwierzęta zabijano po upływie 4 tygodni od ostatniej iniekcji. W obrazie mikroskopowym ośrodkowego układu nerwowego dominowało uszkodzenie struktur białych, wyrażające się ich mikrowakuolizacją oraz towarzyszącą glejową włóknistą. W strukturach szarych zmiany patologiczne były nieznaczne i polegały na nieswoistym zwyrodnieniu mielicznych neuronów kory nowej oraz kory amonalnej. Jediną strukturą z masywnym zwyrodnieniem i ubytkami komórek nerwowych była istota czarna.

W obrazie mikroskopowo-elektronowym istoty białej stwierdzono rozległe uszkodzenia wypustek osiowych, wyrażające się zmianami w gęstości elektronowo-optycznej aksoplazmy, zwiększoną zawartością struktur filamentarnych oraz dominującymi nieprawidłowościami mitochondriów. Najczęstszą zmianą było masywne obrzmienie mitochondriów, które prowadziło w skrajnych przypadkach do wypełnienia przekroju aksonu przez balonowate struktury otoczone podwójną błoną. Analogiczne nieprawidłowości mitochondrialne dotyczyły zakończeń nerwowych i części dendrytów. Osłonki mielinowe zachowane były prawidłowo,

tylko niektóre z nich wykazywały miejscowe rozwarstwienie blaszek mieliny i poszerzenie przestrzeni okołoaaksonalnej. Większość komórek gwiaździstych wykazywała obrzmienie, masywny rozplam gliofilamentów oraz nieprawidłowości mitochondrialne analogiczne jak w aksonach. Oligodendrocyty i naczynia włosowate były niezmiennione. Stwierdzano nieznaczne poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych.

Opisane zmiany autorzy traktują jako wykładniki obrzęku cytotoksycznego mózgu, a przewagę uszkodzeń mitochondrialnych wiążą z wybiórczą kumulacją metalu w mitochondriach.

СЕЛЕКТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА В ОТРАВЛЕНИИ МАРГАНЦОМ

Резюме

В большинстве невропатологических разработок относящихся к экспериментальной марганцевой энцефалопатии исследователи обращают внимание на дифференцированные в интенсивности и локализации повреждения серых структур центральной нервной системы. Зато нет данных в области изменений в белом веществе. Авторы представляют анализ морфологических аномалий белого вещества, доминирующих в невропатологической картине подострого экспериментального отравления хлористым марганцем у крыс. Хлористый марганец в общей дозе 240 мг Mn^{++} /кг веса тела вводили в 7 внутривенных инъекциях в течение 1 месяца. Животных убивали спустя 4 недели от последней инъекции. В микроскопной картине центральной нервной системы доминировало повреждение белых структур, выражающееся в их микровакуолизации и в сопутствующем фибринозном глиозе. В серых структурах патологические изменения были незначительны и заключались в неспецифической дегенерации немногих нейронов новой коры и аномальной коры. Единственной структурой с массивной дегенерацией и убытками нервных клеток было черное вещество.

В электронно-микроскопической картине белого вещества констатировано протяженные повреждения аксонов, выражающиеся в изменениях в электронно-оптической густоте аксоплазмы, в увеличенном содержании филаментозных структур и в доминирующих аномалиях митохондрий. Самым частым изменением была массивная набухлость митохондрий, которая приводила в крайних случаях к наполнению целого просвета аксона раздутыми структурами окруженными двойной оболочкой. Аналогичные митохондриальные аномалии относились к нервным окончаниям и к частям дендритов. Миелиновые оболочки сохранились правильно, только некоторые из них проявляли местное расслоение пластинок миелина и расширение околоаксонального пространства. Большинство астроцитов проявляли набухлость, массивную пролиферацию глиофиламентов и митохондриальных аномалий аналогично как в аксонах. Олигодендроциты и капилляры были неизменены. Констатировано незначительное расширение межклеточных пространств.

Описанные изменения авторы считают показателем цитотоксического отека головного мозга, а преобладание митохондриальных повреждений связывают с селективной кумуляцией металла в митохондриях.

REFERENCES

1. Aston B.: Manganese and man. *J. Orthonol. Psychiat.*, 1980, 9, 237—249.
2. Bonilla E.: Increased GABA content in caudate nucleus of rats after chronic manganese chloride administration. *J. Neurochem.*, 1978, 31, 551—552.

3. Banta R. G., Markesbery W. R.: Elevated manganese level associated with dementia and extrapyramidal signs. *Neurology*, 1977, 27, 213—216.
4. Chandra S. V.: Histochemical changes in experimental manganese encephalopathy in rabbits. *Arch. Toxicol.*, 1972, 29, 29—38.
5. Chandra S. V., Shukla S. G.: Effect of manganese on synthesis of brain catecholamines in growing rat. *Acta Pharm. Toxicol.*, 1981, 48, 449—454.
6. Chandra S. V., Srivastova S. P.: Experimental production of early brain lesions in rats by parenteral administration of manganese chloride. *Acta Pharmacol.*, (Kbh) 1970, 28, 177—183.
7. Cook D. G., Fahn S., Brait K. A.: Chronic manganese intoxication. *Arch. Neurol.*, 1974, 30, 59—64.
8. Cotzias G. C.: Manganese in health and disease. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 503—506.
9. Cotzias G. C., Papavasiliou P. S., Ginos J., Steck A., Duby S.: Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Ann. Rev. Med.*, 1971, 22, 305—326.
10. Hietanen E., Kilpio J., Savolainen H.: Neurochemical and biotransformational enzyme responses to manganese exposure in rats. *Acta Environm. Contam. Toxicol.*, 1981, 10, 339—345.
11. Hirano A., Levine S., Zimmerman H. M.: Experimental cyanide encephalopathy: electron microscopic observations of early lesions in white matter. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 28, 200—213.
12. Hornykiewicz O.: Dopamine and extrapyramidal motor function and dysfunction. *Res Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1972, 50, 390—412.
13. Jonderko G.: Badania mechanizmów patogenetycznych przewlekłego zatrucia manganem. Śląska Akademia Medyczna. Katowice 1970.
14. Makarczenko A. F.: Izmenienija nierwnoj sistemy pri intoksikacji margancem. AN USRR, Kijów, 1956, 211—272.
15. Mossakowski M. J., Dydyk L., Smiałek M.: Wczesne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w doświadczalnym zatruciu związkami manganu. *Neuropat. Pol.*, 1983.
16. Mustafa S. J., Chandra S. V.: Levels of 5-hydroxytryptamine, dopamine and norepinephrine in whole brain of rabbits in chronic manganese toxicity. *J. Neurochem.*, 1971, 18, 931—933.
17. Neff N. H., Barrett R. E., Costa E.: Selective depletion of caudate nuclei dopamine and serotonin during chronic manganese administration in squirrel monkeys. *Experientia*, 1969, 25, 1140—1141.
18. Pentschew A., Ebner F. F., Kovatch R. M.: Experimental manganese encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1963, 22, 488—496.
19. Šarič M., Markičević A., Hrutič O.: Occupational exposure to manganese. *Brit. J. Industr. Med.*, 1977, 34, 114—117.
20. Seth P. K., Husain R.: *In vitro* inhibition of succinate dehydrogenase by manganese and its reversal by chelating agents. *Environ. Physiol. Biochem.*, 1974, 4, 176—180.
21. Singh J., Husain R., Tandon S. K., Seth P. K., Chandra S. V.: Biochemical and histopathological alteration in early manganese toxicity. *Environ. Physiol. Biochem.*, 1974, 4, 16—23.
22. Sitaramayya A., Nagar N., Chandra S. V.: Effect of manganese on enzymes in rat brain. *Acta Pharm. Toxicol.*, 1974, 35, 185—190.
23. Wender M., Kozik M., Wajgt A.: Histochemistry of experimental cyanide encephalopathy. *Acta Histochem.*, 1972, 43, 361—371.
24. Zelman I. B.: Patomorfologia mózgu szczura w doświadczalnym zatruciu fo-

- sforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP). *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 516—552.
25. Zelman I. B., Majdecki T.: Zmiany ultrastrukturalne w mózgu szczurów po zatruciu fosforoorganicznym insektycydem dichlorfosem (DDVP). *Neuropat. Pol.*, 1979, 17, 443—453.

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