

epc 1
POLSKA AKADEMIA NAUK
ZAKŁAD NEUROPATHOLOGII W WARSZAWIE

A-23
C165
NEUROPATHOLOGIA
POLSKA

TOM V

1967

ZESZ. 1

WARSZAWA



<http://rcin.org.pl>

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

KWARTALNIK

Tom V

Styczeń – Marzec 1967

Nr 1

KOMITET REDAKCYJNY

Pizemysław Gabryel (Poznań), *Andrzej Głuszczyk* (Łódź), *Janusz Groniowski* (Warszawa), *Józef Kałuża* (Kraków), *Witold Karczewski* (Warszawa), *Maria Kobuszewska-Faryna* (Warszawa), *Jerzy Konorski* (Warszawa), *Zygmunt Kuligowski* (Pruszków), *Adam Kunicki* (Kraków), *Helena Nielubowiczowa* (Warszawa), *Ewa Osetowska* (Warszawa), *Zygmunt Ruszczewski* (Warszawa), *Stanisław Stefanko* (Kraków), *Lucjan Stępień* (Warszawa), *Henryk Wiśniewski* (Warszawa)

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*

p. o. Sekretarz: *Mieczysław Smiatek*

p. o. Sekretarz techniczny: *Władysława Smolińska*

ADRES REDAKCJI

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

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH



MARIA DAŁMBSKA

MARTWICE A ZAPALENIA W MÓZGACH PŁODÓW
I NOWORODKÓW*(Materiał sekcyjny i doświadczalny)*Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

WSTĘP

I. Założenia teoretyczne pracy

A. Interferencja czynników szkodliwych, reakcji podłoża i zmienności podłoża w czasie

Szczególny charakter odczynów w mózgach płodów i noworodków na działanie czynników szkodliwych jest zjawiskiem znanym, lecz jeszcze nie opracowanym wyczerpująco nawet w zakresie klasycznych metod neuropatologicznych. Rozwój badań doświadczalnych posługujących się nowoczesnymi technikami dostarcza coraz więcej obserwacji naswietlających wielostronnie powyższe zagadnienie, wzmaga jednak konieczność ustalenia klasycznych zmian tkankowych jako podstawy do dalszych porównań i wniosków.

Analiza zmian tkankowych w niedojrzałym układzie nerwowym natrafia jednak zawsze na znaczne trudności. Neuropatologia dąży do poznania topografii i struktury zmian chorobowych, które są wypadkową działania czynnika szkodliwego i reakcji podłoża. Tymczasem w odniesieniu do układu nerwowego w okresie intensywnego rozwoju spotykamy się z daleko posuniętą zmiennością w czasie ze strony wszystkich obserwowanych czynników (Jacob 1959). Przede wszystkim zmienia się w procesie dojrzewania podłoże, na które działa czynnik szkodliwy, i to w tym stopniu, że w ciągu paru tygodni, a we wczesnym okresie rozwojowym w ciągu paru dni, zmieniają się warunki, w jakich toczy się proces chorobowy.

Wpływają one w sposób zasadniczy zarówno na topografię, jak i obraz morfologiczny odczynu, który tworzą elementy zmieniające się i docho-

dzące stopniowo do głosu w procesie dojrzewania. Dotknięta schorzeniem tkanka odpowiada uszkodzeniem zależnym również od stopnia jej dojrzałości. Wypływa stąd ogólne prawo, że reakcja niedojrzałego układu nerwowego na czynniki szkodliwe jest uzależniona przede wszystkim od momentu zadziałania urazu i tym bardziej niezależna od charakteru czynnika chorobotwórczego im wcześniej dochodzi do uszkodzenia (Hallervorden i Meyer 1956, Ostertag 1956).

B. Najważniejsze etapy kształtowania się odpowiedzi tkankowej na działanie czynników szkodliwych

W pierwszych 3 miesiącach rozwoju, czyli w okresie embriogenezy można przyjąć, że odpowiedzią na uszkodzenie jest powstanie embriopatii występujących pod postacią wad rozwojowych (Ostertag, Otto 1961, Pia 1963, Seitelberger 1963). Niedojrzała tkanka, wrażliwa szczególnie w okolicach szybko się różnicujących, ulega nieodwracalnemu zniszczeniu bez miejscowych procesów zapalno-reparacyjnych, a następstwem jest skierowanie rozwoju na fałszywe tory.

W okresie późniejszym, tzw. płodowym, w okolicach jeszcze niezróżnicowanych mogą przebiegać podobne procesy, ale w strukturach filogenetycznie starszych zaczynają się stopniowo pojawiać i narastać czynności odczynowo-reparacyjne (Hallervorden 1956, Eicke 1956).

C. Trudności interpretacyjne materiału ludzkiego i doświadczalnego

Szczegółowe poznanie odczynowości niedojrzałego układu nerwowego wymagałoby zatem zestawienia badań tego narządu w kolejnych stadiach rozwojowych z toczącym się w nim procesem chorobowym o podobnej etiologii, oraz porównania obserwowanych zmian z innymi, wywołanymi odmiennymi czynnikami szkodliwymi. Zrozumiałe są trudności, jakie spotykamy w odniesieniu do materiału ludzkiego. Badane przypadki często przedstawiają zmiany przewlekłe, w których na przebyty w czasie rozwoju proces chorobowy nałożyły się elementy dalszego kształtowania się narządu i reparacji morfologicznej innej niż reakcja w ostrym okresie schorzenia. Ponadto ustalenie etiologii zmian w odniesieniu do „czasu przeszłego” jest często niemożliwe.

Posłużenie się materiałem zwierzęcym kryje w sobie wszelkie niedogodności wypływające z różnicy w reakcji mózgu zwierzęcego i ludzkiego (Innès 1952) bardziej jeszcze zaznaczone w okresie ontogenezy niż u osobników dojrzałych. Niezależnie od tego wytworzenie określonego procesu chorobowego *in utero* w mózgach płodów nasuwa duże trudności ze względu na działanie podwójnej bariery i łożyskowej i hemato-encefalitycznej.

D. Zakres i przedmiot badań własnych

Zdając sobie sprawę ze wszystkich opisanych przeszkód, które utrudniają wyczerpujące opracowanie problemów nasuwających się w związku z odczynowością niedojrzałego układu nerwowego zdecydowaliśmy się na przebadanie ich pewnych aspektów. Podjęliśmy analizę zasadniczych cech reakcji mózgu niedojrzałego w przypadkach dotkniętych zakażeniem ciążowym, śródporodowym lub poporodowym, które porównamy z przykładami aseptycznych zmian krążeniowo-pochodnych, posługując się materiałem ludzkim i wybranymi grupami zwierzęcymi.

II. Znaczenie procesów infekcyjnych w neuropatologii płodowej i okołoporodowej na podstawie przeglądu piśmiennictwa

Zwrócenie szczególnej uwagi na reakcję niedojrzałego układu nerwowego na zakażenie wiąże się z zagadnieniem znaczenia procesów zapalnych w patologii płodowej i okołoporodowej.

A. Zakażenia przedporodowe o znanej etiologii

Jak dotąd liczba opisanych przypadków z reakcjami zapalnymi w mózгах płodowych jest niezbyt duża (Eicke 1956, 1959), mimo że stwierdzono możliwość zakażeń wewnątrzmacicznych przez większość organizmów chorobotwórczych (Bamatter 1949, Bickenbach 1960, Pliess 1962). Droga zakażenia z krwi lub narządów rodnych matki prowadzi przez łożysko lub infekcję dróg płodowych (Flamm 1960, Ravina 1963). Wśród tego typu zakażeń dawno znane są gruźlica i kiła, przy czym Straussler (1956) uważa, że prawdopodobnie więcej istnieje przypadków kiły wrodzonej niż powszechnie się sądzi, a prawie z reguły zajmuje ona układ nerwowy.

Zwrócenie uwagi i wnikliwe badania doprowadziły do podkreślenia wśród zakażeń bakteryjnych znaczenia listeriozy uszkadzającej płód w okresie przedporodowym (Dermnold i Girgensohn 1964, Volland 1956, Seeliger 1958, Colmant 1961, Migdalska-Kassurowa 1962), przy czym rozpoznanie etiologii schorzenia ma w tych przypadkach zasadnicze znaczenie dla przyszłej ciąży ze względu na możliwość skutecznego leczenia (Zandberg i Duroś 1963, Couvreur 1963).

W zakresie zakażeń niebakteryjnych w centrum uwagi znajduje się obecnie toksoplazmoza (Bamatter 1949, Kozar 1954, Scheidegger 1956), a specjalny charakter zmian wywołanych przez to zakażenie w niedojrzałym układzie nerwowym jest przyczyną coraz nowych opracowań (Głuszcz 1961, Osetowska 1965, Dąmbska i wsp. 1965).

Etiologia wirusowa w ciężkim zapalno-martwiczym uszkodzeniu jest reprezentowana przez cytomegalie (Seifert i Oehne 1957, Zawirska 1957), przy czym pojawiają się wciąż nowe obserwacje dotyczące jej umiejscowienia w układzie nerwowym (Bednar).

Wszystkie te zakażenia przebiegają w drugiej połowie ciąży, gdy układ nerwowy w obrębie struktur filogenetycznie najmłodszych podlega jeszcze znacznym przekształceniom, ale jednocześnie zdradza już swoiste zdolności odczynowe. Prowadzą one do fetopatii, będących wypadkową uszkodzenia, reparacji i wadliwego kształtowania się narządu. Stany zejściowe, jakie spotykamy w badaniu neuropatologicznym, dają często obrazy nie dość patognomoniczne, aby na ich podstawie rozstrzygnąć z pewnością o etiologii schorzenia (Bednar). Nieraz ciężkie zapalno-martwicze uszkodzenie mózgu płodowego pozwala tylko na przypuszczalne rozpoznanie czynnika wywoławczego (Dąmbaska 1965). Wśród tych przedporodowych zmian zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym częstsze od zapaleń mózgu wydają się zapalenia opon (Seitelberger 1963, Walkiewicz i Czarkowska 1965).

B. Zakażenia śródporodowe

Zakażenia śródporodowe od dawna były uważane za najpoważniejsze zagrożenie noworodka uogólnionymi procesami infekcyjnymi, którym podlegają szczególnie łatwo wcześniaki. Mówią o tym zarówno badania dawne (Ylppö 1919), jak i zestawienia nowsze (Groniowski 1954, Rohmer i wsp. 1954, Bielicka i Kowalczyk 1953), według których infekcje jako przyczyny śmierci noworodków były dotąd niedoceniane. Według Roszkowskiego (1953) grają tu rolę nie tylko zakażenia śród-ale i poporodowe. Opracowanie Głuszcza przedstawia reakcje mózgu wcześniaków na zakażenia o różnej etiologii. W świetle tych badań opinia o stosunkowo rzadkiej lokalizacji zmian w układzie nerwowym przy zakażeniach noworodkowych wydaje się zbyt optymistyczna.

Obserwacje Layonnet i Thievenaz (1954) oraz stwierdzenie przez Ziai i Haggarty (1958) zapalenia opon u 4% zmarłych noworodków na przestrzeni ostatnich 20 lat przemawiają również za znaczeniem tego typu zakażeń w patologii okołoporodowej.

C. Cechy szczególne odczynów w mózgach niedojrzałych i ich interpretacje

W dotychczasowych opracowaniach dotyczących zakażeń śród- i okołoporodowych oraz spowodowanych przez nie zmian morfologicznych istnieje dość duża rozbieżność poglądów, co do ich patomechanizmu

a także ustalenia, kiedy zmiany te mamy prawo nazwać odczynami zapalnymi.

Eicke podaje, że reakcje obronne można dostrzec u płodu od końca 2 miesiąca, a dopiero w 6—7 miesiącu spotyka się w mózгах zmiany morfologiczne, które można porównać z podobnymi u dorosłych. Wczesniejsze odczyny komórkowe w patologii ogólnej wcześniaków występują pod postacią reakcji histiocytarnej (Wohlwill i Bock cyt. za Głuszczem), a także okołonaczyniowego odczynu erytroblastycznego (Zollinger 1945). Przykładem trudności w interpretowaniu zmian morfologicznych w niedojrzałym układzie nerwowym jest zespół określony przez Virchowa jako *encephalitis interstitialis congenita neonatorum*, który przeszedł różne losy z punktu widzenia klasyfikacji nozologicznej. Hausbrand i Meyer (cyt. za Głuszczem) uważali go za sprawę naczyniopochodną, Siegmund (1955) wiąże go z różnymi czynnikami, uwzględniając dopiero na ostatnim miejscu możliwość etiologii zapalnej i używając nazwy *encephalodystrophia neonatorum*. Według badań Głuszcza zmiany są związane ściśle z infekcją spotykaną szczególnie u wcześniaków. Proponuje on nazwę pośrednią podkreślającą zarówno tę patogenezę, jak i znaczne nasilenie martwicy tkanki: *encephalonecrosis dispersa periventricularis septica neonatorum*. Struktura nacieków komórkowych otaczających ogniska martwicze, odbiegająca znacznie od struktury reakcji zapalnych, które spotyka się w mózгах dojrzałych — stwarza wątpliwości, czy można je nazwać odczynami zapalnymi. Natomiast martwica tkanki mózgowej z szybkim wchłanianiem produktów rozpadu, a bez odczynów właściwych mózgowi dojrzałemu (Spatz 1939) jest tą cechą niedojrzałego mózgu, która wysuwa się na czoło obrazu zarówno w przebiegu zaburzeń infekcyjnych, jak i naczyniopochodnych. Powstaje więc pytanie, jakie właściwości podłoża sprzyjają powstaniu martwicy w mózgu niedojrzałym w etiologicznie różnych uszkodzeniach. Wśród dotychczasowych interpretacji spotyka się zdanie określające ogólnie skłonność do rozpadu w okresie życia płodowego, jako związaną z dużą zawartością wody w niedojrzałej tkance nerwowej (Ostertag 1956), w innych opracowaniach mówi się wyraźnie o pogotowiu obrzękowym, czy skłonności do obrzęku w niedojrzałym mózgu (Seitelberger 1960, Pia 1963, Lang 1963), wiązanych przez Hallervordena (1939) ze wzmożoną przepuszczalnością bariery krew-mózg na poziomie *endothelium* naczyniowego. Pola przesięku, powstające w konsekwencji tych zaburzeń, nie pokrywają się z obszarami zaopatrywanymi przez poszczególne naczynia i mają stanowić specjalny zespół histologiczny właściwy mózgowi niedojrzałemu. Mogą one prowadzić do rozległych uszkodzeń tkankowych. Badania obrzęku w tkance mózgowej, tak bardzo rozwinięte w ostatnim okresie (Reinhard 1956, Klatzo i wsp. 1958,

Gabriel 1961, Feigin i Popoff 1962, Wiśniewski 1964, Bakay i Haque 1964, Tani i Ewans 1965), pozwalają spojrzeć na to zagadnienie w nowym świetle. Streicher, Wiśniewski i Klatzo (1965) stwierdzają, że mózgi niedojrzałe nie wykazują skłonności obrzękowej. Przy próbach doświadczalnego wytworzenia obrzęku nie obserwuje się w nich zwiększenia zawartości wody, i tym samym upada hipoteza „skłonności do obrzęku”, a zagadnienie martwic w mózgach niedojrzałych pozostaje nadal otwarte.

III. Rozwój i dojrzewanie elementów morfologicznych w układzie nerwowym

W niżej przedstawionym przeglądzie zajmiemy się jedynie tymi zagadnieniami z ontogenezy układu nerwowego, które mogą być przydatne dla oceny jego zdolności obronno-reparacyjnej w okresie dojrzewania.

Mózg, narząd pochodzenia neuroektodermalnego, zawiera w swej budowie składniki łącznotkankowe odgrywające i tutaj, jak w całym organizmie, szczególną rolę w procesach zapalnych i wytwórczych. Z tego względu na wstępie przypominamy, kiedy i w jaki sposób kształtują się one na terenie układu nerwowego. Elementy mezodermalne znajdujemy tutaj w obrębie opon; zbudowany z nich jest układ naczyniowy oraz należą do nich komórki mezogleju. Zgodnie z prawem rządzącym rozwojem zarodkowym różnicują się one w zasadniczych zarysach w okresie embriogenezy w pierwszych 3 miesiącach rozwoju.

A. Rozwój unaczynienia mózgu

Naczynia zaczynają się rozwijać w zarodku 2—3 tygodniowym, początkowo pod postacią szczelin łącznotkankowych wysłanych komórkami mezenchymy, przekształcającej się w elementy śródbłonkowe (Godlewski 1956, Tridon 1959, Patten 1963). Jest to tzw. faza I. W następnej fazie II (wg Streetera, cyt. za van Bogaertem 1950) pokrywają one pęcherzyki mózgowe gęstą siatką różnicującą się funkcjonalnie na układ tętniczy i żylny. Stopniowo (faza III) system naczyniowy wykształca trzy sploty naczyniowe: 1 — powłok zewnętrznych; skóry i pokrywy kostnej, 2 — oponowy, 3 — mózgowy głęboki (Lindenberg 1956). W tym okresie od I do III fazy istnieją szczególne warunki powstawania malformacji naczyniowych.

W kształtujących się naczyniach już około 3 tygodnia pojawia się pierwsza możliwość krążenia płodowego (Brant 1949). W okresie wczesno-płodowym wykształca się również pierwsza czynność krwiotwórcza, zlokalizowana początkowo w *endotelium* (Zollinger), przy czym do koń-

ca 2 miesiąca ogniska erytropoezy mają charakter megaloblastyczny (Ławkowicz i Krzezińska-Ławkowicz 1956). W końcu okresu zarodkowego krwiotworzenie lokalizuje się w wątrobie, w drugiej połowie ciąży również w śledzionie i stopniowo w szpiku, wytwarzając formy komórkowe właściwe dojrzałemu układowi czerwono- i białokrwinkowemu. Pierwsze dojrzałe erytrocyty pojawiają się we krwi w 3 miesiącu ciąży, leukocyty nieco później, prawdopodobnie w ciągu 4 miesiąca (Brant). Nieco poza okres embrionalny przeciąga się IV faza powstawania naczyń, tworząca definitywny układ naczyniowy, a w drugiej połowie ciąży już w okresie płodowym przebiega stopniowo ostatni okres kształtowania ścian naczyniowych, zarówno tętnic jak żył, prowadzący do ich nie tylko funkcjonalnego, ale i morfologicznego zróżnicowania.

B. Produkcja i dojrzewanie elementów łącznotkankowych

Znaczną rolę odgrywa niewątpliwie w tym procesie produkcja włókien łącznotkankowych, która jest związana z pojawieniem się limfocytów niezbędnych do syntezy kolagenu, a rozwijających się embriologicznie później niż leukocyty (Dumont 1965). Stąd w okresie przedporodowym istnieje jeszcze pewne ubóstwo włókien łącznotkankowych szczególnie kolagenowych, zarówno w ścianach naczyń jak i w oponach.

Opony zgodnie z tymi spostrzeżeniami przedstawiają się pod koniec okresu embrionalnego jako zbita bogatokomórkowa warstwa między korą pierwotną a zawiązkiem kości pokrywy czaszki. Rozgraniczenie opony twardej, miękkiej i pajęcznej jest wówczas niemożliwe (Eicke 1949)*. W 4 miesiącu rozwoju warstwy opon różnicują się już całkiem wyraźnie i w miarę tworzenia się dyskretnych włókien retikuliny i kolagenowych przybierają obraz luźno utkanej siatki z zawieszonymi w niej komórkami. W okresie okołoporodowym tylko ta luźna, delikatna budowa różni je morfologicznie od opon w mózgu całkowicie dojrzałym.

C. Dojrzewanie elementów glejowych

O ile rozwój struktur łącznotkankowych nie wykazuje dużych odchyleń czasowych w poszczególnych okolicach układu nerwowego — inaczej przebiega dojrzewanie elementów glejowych. Różnicowanie komó-

* Przedmiotem długotrwałej dyskusji, popartej pracami doświadczalnymi (Harvey i Burr 1926, Weed 1932, Harvey, Burr i Campenhaut 1933) było zagadnienie, czy kształtujące je elementy komórkowe są embriogenetycznie jednolite. Dyskusja doprowadziła Diezla (1954) do wyrażenia poglądu opartego głównie na badaniach Holmdacha, że opony są tkanką embriogenetycznie mieszaną, zbudowaną z mezenchymy specjalnej, zawierającej elementy zarówno pierwszego jak i drugiego listka zarodkowego. Inni badacze pozostają zwolennikami czysto mezodermalnego pochodzenia opon.

rek glejowych od neuroektodermalnej komórki macierzystej przez kolejne stadia rozwojowe do dojrzałych astrocytów, oligodendrocytów i komórek wysięćki nie przebiega równocześnie i równomiernie w całym układzie nerwowym, a podobnie jak dojrzewanie neuronów uzależnione jest od wieku filogenetycznego poszczególnych struktur (Kahle 1951). Proces ten wyznaczony jest okresem migracji spongioblastów z pierwotnych skupisk macierzy do określonych miejsc przeznaczenia, a następnie rozwojem ośrodków i dróg nerwowych. Ich dojrzewanie, a w szczególności proces mielinizacji jest ściśle związane z funkcją dojrzewającego gleju. Roback i Scherer (1935) stwierdzają, że migracja spongioblastów przebiega dłużej niż wędrówka neuroblastów, a w półkulach mózgowych toczy się do końca ciąży. Neuroblasty osiągają cel swej wędrówki i morfologicznie są już dobrze rozpoznawalne około 5 miesiąca życia płodowego. W tym czasie, a nawet na początku 6 miesiąca życia płodowego elementy glejowe w półkulach mózgowych znajdują się jeszcze w fazie migracji i nieodróżnicowania morfologicznego. Wśród małych ciemnych komórek, jakby obkurczonych i „regresywnych”, trudno rozpoznać przyszłe dojrzałe typy gleju. Stadium to można porównać z tkanką glejową hodowaną *in vitro*, w której źródłem poszczególnych typów komórek glejowych są postacie niezdefiniowane o dużej aktywności wzrostowej (Kraśnicka i Mossakowski 1965). W następnym okresie pojawiają się stopniowe zagęszczenia jasnych, dużych komórek glejowych, związane z ogniskami aktualnej mielinizacji. Według Robacka i Scherera jest to następna postać elementów młodych. Ilość astro- i oligogleju dojrzałego jest jeszcze wówczas niewielka. Dopiero w strukturach z wytworzonymi osłonkami mielinowymi spostrzega się liczne, wyraźnie zróżnicowane komórki glejowe, a tzw. glejoza mielinizacyjna powoli zanika. W związku z rozwojem poszczególnych form gleju stopniowo wykształcają się również zdolności odczynowe astrogleju, który dopiero w ostatnim okresie życia płodowego zyskuje zdolność tworzenia włókien glejowych (Hallervorden i Meyer), nie osiągając jednak nawet wtedy wydolności właściwej dojrzałemu układowi nerwowemu.

D. Dojrzewanie (mielinizacja) istoty białej w okresie porodu czasowego

Opisane procesy stopniowego dojrzewania elementów łącznotkankowych i glejowych, które do końca okresu płodowego nie osiągają pełnej wydolności zwłaszcza w zakresie możliwości organizacyjno-reparacyjnej uwidaczniają się, szczególnie jeśli chodzi o stopniowo mielinizującą się istotę białą. W momencie porodu czasowego w obrębie półkul mózgowych mielinizacja obejmuje właśnie torebkę wewnętrzną, rozpoczyna się w pęczkach przeszywających *striatum*. Okolice podkorowe i spoidło

wielkie pozostają jeszcze na wcześniejszym etapie rozwoju (Roback i Scherer). Odpowiada temu w tym okresie znany obraz istoty białej, przedstawiającej się jako struktura o galaretowatej uwodnionej konsystencji.

IV. Bezpośrednie cele pracy

Uwzględniając powyższe dane dotyczące dojrzewania poszczególnych elementów w układzie nerwowym w oparciu o dotychczasowe badania nad odczynowością niedojrzałego mózgu przystąpimy obecnie do analizy materiału własnego.

Bezpośrednim celem podjętej pracy jest określenie:

- 1) podstawowego charakteru odczynów morfologicznych w mózgach płodów i noworodków na działanie czynników zakaźnych,
- 2) podstawowego charakteru odczynów morfologicznych w mózgach płodów i noworodków na działanie czynników szkodliwych niezakaźnych,
- 3) porównanie obu typów obrazów tkankowych,
- 4) próba interpretacji patomechanizmu kształtowania się reakcji tkankowej na uszkodzenie obu typów.

BADANIA WŁASNE

MATERIAŁ LUDZKI

I. Materiał i metoda

Przedmiotem badań w tej części pracy są mózgi 28 noworodków, pochodzących z porodów przedwczesnych i czasowych, zmarłych w okresie od kilku minut do 16 dni po urodzeniu. Przypadki są wybrane z grupy 198 pochodzących w większości z II Kliniki Położnictwa i Chorób Kobięcych AM w Warszawie, a także ze Szpitala Bielańskiego, Szpitala Praskiego i Szpitala Ginekologiczno-Położniczego przy ul. Żelaznej. Materiał ten podzielono na dwie grupy:

A. Podział materiału

Grupa I: Zmiany w mózgach płodów i noworodków dotkniętych zakażeniem ciążowym lub okołoporodowym.

Grupa II: Uszkodzenia aseptyczne naczyniopochodne.

B. Charakterystyka materiału i metody badanej grupy I

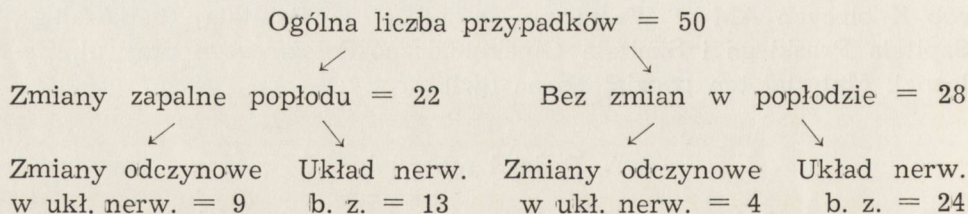
Ogólne zestawienie przypadków ze zmianami odczynowo reparacyjnymi przedstawia część pierwsza tabeli 1. Wskazuje ona, że badane mózgi odpowiadają kolejnym stadiom rozwoju od 19 tygodnia ciąży do okresu noworodkowego. Wiek płodu określano w oparciu o kliniczną ocenę okresu ciąży oraz wielkość i wagę noworodka, które uzgadniano z histologicznym obrazem ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku, gdy dane były niewystarczające lub częściowo niezgodne podano wiek przybliżony (od-do, Nd = niedonoszony, D = donoszony).

W każdym przypadku starano się ustalić moment powstania procesu chorobowego, określając czy mamy do czynienia z uszkodzeniem ciążyowym, śródporodowym, czy z zakażeniem noworodkowym. W tym celu poza analizą zmian morfologicznych, która zostanie przedstawiona w protokole badania mikroskopowego, zwrócono uwagę na następujące czynniki:

Przede wszystkim w przypadkach gdzie to było możliwe uwzględniono wyniki badania morfologicznego łożyska i błon płodowych (wykonane w II Klinice Położnictwa i Chorób Kobięcych AM w Warszawie dr J. Szamborski). Zmiany w łożysku i błonach płodowych przyjęliśmy jako jeden z argumentów przemawiających za uznaniem przypadku, jako zakażonego śródmacicznie. Ich występowanie w przypadkach infekcji okołoporodowych, wyrażających się najczęściej zapaleniem płuc podkreślają Wohlwill i Bock (1929), Rohmer i wsp. (1954), Pisarski i wsp. (1962) oraz Głuszczyk.

Na materiale własnym przeprowadziliśmy analizę współzależności między zmianami w łożysku i błonach płodowych a występowaniem odczynów tkankowych w mózgu i oponach. Wybraliśmy 50 kolejnych przypadków, w których posiadaliśmy pełne badanie neuropatologiczne oraz badanie popłodu, i stwierdziliśmy, że tam gdzie znaleziono zmiany zapalne w łożysku i błonach płodowych odczyn zapalny w układzie nerwowym występowały znacznie częściej.

Przedstawia to poniższe zestawienie:



Poza badaniem popłodu starano się ustalić długość okresu od pęknięcia pęcherza płodowego do porodu określonego dokładnie w godzinach.

Za przedwczesne pęknięcie pęcherza uznawano okres dłuższy niż 6 godzin, kierując się praktyką kliniczną, w której tego rodzaju przypadki otrzymują leczenie przeciwwzapalne.

Ponadto zwracano uwagę na wywiad matki z okresu ciąży (kiła, toksoplazmoza itd.) oraz dane kliniczne o noworodku przez czas jego przeżycia (infekcja wewnątrzodziałowa lub inna).

Na podstawie łącznej oceny powyższych danych większość przypadków w grupie I możemy uznać za dotknięte zakażeniem wewnątrzmacicznym lub okołoporodowym. Dodatkowym objawem zakażenia w więcej niż połowie naszych przypadków jest współistnienie zapalenia płuc lub ognisk zapalnych w innych narządach (wątroba, śledziona, otrzewna).

C. Charakterystyka materiału i metody badanej grupy II

Grupa ta obejmuje 9 przypadków. Podstawą wyboru przypadków w tej grupie było:

- 1) istnienie krwotocznych zmian oponowo-mózgowych z przeżyciem więcej niż 2 dni od chwili ich wystąpienia,
- 2) obecność zmian martwiczych w tkance nerwowej bardzo ubogich w odczyny glejowo-mezodermalne w stosunku do trwania procesu chorobowego, a wiążących się najprawdopodobniej z niedotlenieniem.

D. Metody techniczne

Wszystkie przebadane mózgi były sekcjonowane po uprzednim utrwaleniu w formalinie przy pomocy metody Spielmeyera. Do badania pobierano skrawki przez całe półkule mózgu na poziomie czołowym, czołowo-ciemieniowym i potylicznym oraz przez śródmózgowie i pień mózgu z mózdzkiem. Mniejsze skrawki były pobrane tylko w paru przypadkach, w których otrzymano materiał niekompletny i już pokrajany w czasie sekcji ogólnej. Skrawki zatapiane były w parafinie i barwione fioletem krezyłu, hematoksyliną-eozyną, metodą van Gieson, Leidlau i w zależności od indywidualnych cech przypadku, między innymi wieku rozwojowego, metodami Heidenheina i Kanzler-Arenta.

II. Wyniki

A. Grupa I: Protokół mikroskopowy zbiorczy uszeregowany według „wieku” obserwowanych zmian

Ogólną charakterystykę zmian w mózgach przebadanych noworodków grupy I przedstawia załączona część druga tabeli 1; na jej podstawie można stwierdzić, że zmiany o charakterze odczynowym występują zarówno w tkance nerwowej, jak i w oponach.

Tabe
Tab

Lp. No.	1	2	3	4	5	6	
Nr przypadku No. of case	8/64	59/64	67/64	56/63	28/63	7/65	
Wiek rozwojowy Development age	Months. Mies.	V	V	VI	VI	VII	VII
	Hbd.	19—20	22	24	25	26	27
Wczesne pęknięcie pęcherza Early bladder rupture			35 g	10 g	10 g		
Nacieki w łożysku i błonach płodowych Infiltrates in placenta and fetal membranes		+	+	+	+		bd
Przeżycie po urodzeniu Survival after birth		1 g	42 g	1 g	45 m	6 d	4 g
Pneumonia Pneumonia		P +				+	
Ogniska w innych narządach Foci in other organs							
Nacieki w oponach Meningeal filtrates		++	+	++	+	++	+
Ogniska martwicy z odczynem komórkowym Necrosis foci with cellular reaction				+			
Inne zmiany zapalne w tkance i komorach Other inflammatory in the tissues and ventricles		+				+	
Krwotok oponowy Meningeal hemorrhage			+		+	+	+
Ustalona etiologia zmian Etiology of lesions established							

g — godzin
g — hoursm — minut
m — minutesd — dni
d — daysbd — brak danych
bd — lack of data

Odczyny śródmiąższowe. Ogniska śródtkankowe przedstawiają kilka typów, między którymi daje się zaobserwować formy pośrednie. Umiejscowienie zmian jest we wszystkich przypadkach głównie przykomorowe, mniej liczne ogniska spotyka się również w istocie białej zawojów, tylko w jednym przypadku wciągnięta jest kora, w jednym o zmianach szczególnie rozlanych ogniska przechodzą na istotę białą mózdzku, w jednym przypadku znajdują się w pniu mózgu.

la 1

le 1

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
52/64	19/63	40/64	65/65 B	59/63	52/63	53/65 Z	39/64	2/65	16/64 B	123/64 B	38/64 B	161/63
VII	VIII	VIII	VIII	IX	IX	IX	X	X	D	D	D	D
28	31	31	32	35	36	Nd	40	40				
		19 g	bd	bd		bd	11 g	16 g	bd	bd	bd	
+			bd	bd	+	bd			bd	bd	bd	bd
15 m	33 g	5 m	13 d	1 g	10 g	bd	5 m	3 d	8 d	11 d	16 d	10 d
+	+		+		+	+		bd	+		+	
+	+		+			+			+	+	+	
+	++	+	+		++	+	+	+	+	+	bd	+
++	++		++	++			+				++	+
	+								+	+		
		+			+		+					
						lues					sepis post. oper.	strep- tococi tox.

Drobne ogniska mają charakter zapalno-martwicy. W części środkowej znajduje się często małe naczynko, otoczone wybroczyną lub grudkami barwika krwiopochodnego, tkanka zaś zdradza tendencję do rozpadu. Nad całym obrazem góruje naciek komórkowy, złożony z komórek glejowych oraz bujanie dość licznych naczyń włosowatych (ryc. 1, 2). Podobne zmiany bardzo dyskretne spostrzega się w przypadku 3, a więc w 6 miesiącu rozwoju i w przypadku 14 u noworodka donoszonego. Najbardziej nasilone są one w przypadku 8 (w 8 miesiącu rozwo-

ju), naciek komórkowy jest tu znaczny, występuje w licznych rozsianych w istocie białej ogniskach. W przypadkach 10 i 18 u noworodków 8 miesięcznego i donoszonego, które przeżyły 13 i 16 dni, stwierdza się obecność ognisk przykomorowych. W ich części środkowej znajduje się ognisko martwicy o charakterze skrzepowym, a otacza ją wał nacieku komórkowego glejowo-mezodermalnego z licznymi bujającymi naczykami włosowatymi (ryc. 3).

Dalsze losy podobnych zmian przedstawia przypadek 11, w którym znaleźliśmy liczne ogniska zawierające w środku bądź duże pola martwicze, bądź większe lub mniejsze jamki otoczone przez komórki głównie glejowe, bez form tak pobudzonych jak wokół świeżo rozpadającej się tkanki (ryc. 4). W przypadku tym istnieją ponadto pola ze zmianami martwiczymi w korze, z przerostem w ich obrębie sieci kapilarów, a w istocie białej bardzo duże przekrwienie. Obraz morfologiczny odpowiada wyraźnie różnym, przeważnie późnym zejściowym stadiom martwicy septycznej okołokomorowej. Uderza w nich ubóstwo odczynów reparacyjnych (ryc. 5) w bliźnowaceniu starych ognisk włókna łącznotkankowe biorą tylko niewielki udział. Występowanie zmian martwiczych od minimalnych do dość dużych w obrębie ognisk przykomorowych znajduje swój wyraz maksymalny w przypadku 8, w którym całą okolice przykomorową i istotę białą półkul obejmuje rozlany proces zapalno-martwiczy doprowadzający do całkowitej destrukcji tkanki. Martwica podobnie jak wewnątrz ograniczonych ognisk przykomorowych ma charakter przeważnie skrzepowy, odoponowo wnikają do niej wzdłuż naczyń obfite nacieki zapalne (ryc. 6). Cała istota biała jest już praktycznie rozpadła, a zwoje podstawy są bezstrukturalnymi masami martwiczymi. Nasilenie procesu świadczy o jego długotrwałości i pozwała się spodziewać pewnych odczynów wytwórczych. Barwienia na tkankę łączną wykazują w oponach i wokół naczyń mierne pomnożenie włókien retikuliny (ryc. 7), a brak rozrostu włókien kolagenowych. W przypadku 19 przy całkowitym rozpadzie tkanki jedynym rozrostem, który zresztą przyczynił się w tym przypadku prawdopodobnie do powstania maksymalnego wodogłowia jest bujanie gleju nad- i podwyściółkowego (ryc. 8). Wyściela on grubą przerosłą warstwą worek, który jest pozostałością półkul mózgowych. Przerost gleju nad- i podwyściółkowego szczególnie wyraźny w powyższym przypadku nie jest wyjątkowym, spotyka się tego rodzaju odczyny już w dość wczesnych okresach rozwojowych (przypadki 1 i 18). Ocena komórek wchodzących w skład odczynów uwidacznia różnice w zależności od nasilenia procesu oraz wieku noworodka. W zakresie elementów glejowych w przypadkach najmłodszych obficie występują młode, niezróżnicowane komórki o barwiących się ciemno jądrach bez widocznej protoplazmy. W mózгах nieco star-

szych pojawiają się duże jasne jądra, przedstawiające według Robacka i Scherera formy młode, które mogą się różnicować w kierunku astro- lub oligogleju. Około 8 miesiąca wyraźnie można też wyróżnić pałeczki mikrogleju. W tym samym okresie w zaawansowanych zmianach martwiczych widać okrągłe dość duże komórki żerne, trudne do oceny, czy pochodzą z astro- czy mezogleju. Ze względu na mniejsze rozmiary ognisk martwiczych w naszych młodszych przypadkach nie możemy ocenić w jakim stopniu ich brak wiąże się jedynie ze stadium rozwoju, a w jakim działa nasilenie procesu.

We wszystkich ogniskach udział elementów łącznotkankowych wyraża się dość obfitym bujaniem naczyń włosowatych, tam gdzie zmiany są najbardziej nasilone (przypadek 8) dochodzi do wnikania nacieków odoponowo, natomiast nie ma wokół naczyń nacieków elementów krwiopochodnych. Nacieki leukocytarne wokół naczyń mięszowych widoczne są w naszym materiale tylko u dwóch noworodków donoszonych, które przeżyły 8 i 11 dni i zginęły w wyniku ropnej uogólnionej infekcji noworodkowej.

Naczynia krwionośne w półkulach mózgowych we wszystkich przypadkach z opisanymi zmianami ogniskowymi wykazują znaczną odporność na przenikanie przez nie elementów upostaciowanych oraz plazmy krwi. Przeciwnie w wielu okolicach, w których widać znaczne rozszerzenie naczyń z zastojem krwi, ich otoczenie nie wykazuje przesieku przynaczyniowego. Wyjątkowo w przypadku 14 przy dość licznych naczyniach znajdujemy bezpostaciowe grudki substancji barwiącej się krezylem jasno-fioletowo. Poszerzenie przestrzeni przynaczyniowej częściej spotyka się w mózdzku, w jednym przypadku widoczne było też w śródmózgowiu. Struktura istoty białej bywa natomiast rozrzedzona w różnej odległości od naczyń w postaci drobnych ognisk zgąbczenia, lub jakby minimalnych jamek wokół jąder astrocytów.

Odczynny oponowy. Prawie we wszystkich obserwowanych przypadkach stwierdziliśmy rozplam komórkowy w oponach, występujący w bardzo różnym nasileniu i obrazie. W schematycznym ujęciu przedstawia te zmiany tabela 2. Szczególnie duże nacieki komórkowe występują w pierwszym przypadku. W przypadku tym określanym klinicznie na 20 tygodni rozwoju, obraz kory i istoty białej świadczy, że proces chorobowy rozwinął się najprawdopodobniej w 4 i początku 5 miesiąca. W warstwie pośredniej migracja komórek nie jest zakończona, a kora ma wyraźnie zaznaczoną mikrogryię (ryc. 9). Rozlane nacieki w oponach bardzo ściśle przylegających do zewnętrznej warstwy kory przemawiają też za wcześnie wytworzonym i dość długo trwającym procesem. Składają się one z drobnych jednojądrzastych komórek podobnych do limfocytów, między nimi istnieje kilka pojedynczych ko-

Tabela 2. Skład nacieku w oponach
Table 2. Composition of meningeal infiltrate

Lp. No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Nr przypadku No. of case	8/64	59/64	67/64	56/63	28/63	7/65	52/64	19/63	40/64	65/65 B	52/63	53/65 Z	39/64	2/65	16/64 B	38/64 B	161/63	
Wiek roz- woju	Mies. Months.	V	VI	VI	VII	VII	VII	VII	VIII	VIII	VIII	IX	IX	X	X	D	D	D
	Hbd	19—20	22	24	25	26	27	28	31	31	32	36	Nd	40	40			
Development age																		
Limfocytopodob. Limphocytelike		++	+	++	+	+	++		+	+	+	+	+	+	+	+		
Jednojądrz. kwasochłonne Mononuclear eosinophils			+		+				+	+		+						
Makrofagi Macrophages		++		++		++	+	+	++	+		+	+		+		+	+
Duże młode jednojądrz. Large young mononuclears		++		+		+		+	++			+	++		+		+	+
Leukocyty Leukocytes						+										++	++	
Plazmatyczne Plasma cells												+						

<http://rcin.org.pl>

mórek podobnych do plazmatycznych, liczne komórki młode, duże, o dużych ciemnych jądrach oraz inne o wyglądzie makrofagów (ryc. 10, 11).

Podobne nacieki z jeszcze bardziej wyrażoną różnokształtowością komórek (ryc. 12) przedstawia również przypadek 8, w którym odoponowo przechodzą one na tkankę mózgową, jak wyżej opisano. W innych przypadkach dyskretne nacieki oponowe składają się z komórek limfocytopodobnych oraz innych o obrazie makrofagów. W tych przypadkach, w których istnieje jednocześnie rozpad tkanki nerwowej znajdujemy w nich produkty rozpadu i barwik krwiopochodny. Niekiedy drobne jednojądrzaste komórki w naciekach posiadają wyraźnie eozynochłonną protoplazmę. Opisane w przypadku 1 i 9 duże komórki o ciemnych wielkich jądrach pojawiają się tam, gdzie nacieki są obfitsze; przegląd kolejnych przypadków zostawia wrażenie, jakby ich występowanie było wprost proporcjonalne do nasilenia procesu. Tam gdzie nacieki nie są zbyt obfite, komórki odczynowe są rozrzucone w luźnej siatce podłoża. Jest to układ zgodny ze strukturą opon w ostatnich miesiącach życia płodowego.

W większości przypadków nie ma w naciekach oponowych leukocytów. Typowe ropne zapalenie opon w ramach infekcji noworodkowej u płodów donoszonych przedstawiają dopiero przypadki 17 i 18; istnieje jednak przypadek młodszy (5) wcześniaka 6¹/₂-miesięcznego, u którego w nacieku obok form młodych znajdują się liczne leukocyty (ryc. 13). Zakażenie jest w tym przypadku infekcją noworodkową, czynnik wywoławczy widocznie wybitnie leukotaktyczny umożliwił wykazanie wydolności reakcji leukocytarnej w tym okresie.

B. Grupa II: Protokół mikroskopowy zbiorczy

Krwotoki podpajęczynówkowe (opony). W przypadkach z krwotokami podpajęczynówkowymi zebranych w tabeli 3 przebieg porodu i okresu noworodkowego przemawia za tym, że wynaczenia wystąpiły w czasie czynności porodowej, czyli wiek krwotoków wynosi od 2 do 6 dni. W trzech z nich nie znaleziono żadnego odczynu komórkowego w oponach, w pozostałych odczyn był bardzo mały, wyrażający się przerostem miejscowych komórek śródbłonkowych, a wśród nich nielicznych makrofagów. Ogniska śródmiaższowe w tych samych przypadkach nie wykazywały żadnego odczynu miejscowego.

Uszkodzenie śródmiaższowe (mózg). Pozostałe przypadki omawianej grupy II przedstawiają różne stadia i postacie uszkodzeń istoty białej półkul. W przypadku 8 uszkodzenie jest szczególnie dyskretne. W kilku polach w istocie białej półkul widać wyraźne rozrzedzenie struktury z tendencją do rozpadu tkanki, na jego tle pobudzone strocyty z dobrze widoczną protoplazmą, ale bez powiększenia ich ilości.

Tabela 3
Table 3

Lp No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Nr przypadku No. of case	12/63	71/64	1/64	35/64	16/64	30/64	24/63	20/63	82/64	
Wiek rozwój Develop- ment age	Mies. Months Tygodni Weeks	VII	VII	VIII	VIII	IX	IX	X	X	X
		28 Hbd	28 Hbd	29 Hbd	32 Hbd	33 Hbd	34/64	38 Hbd	38 Hbd	40 Hbd
Przeżycie po porodzie Survival after birth	44 g	58 g	2 d	20 m	2 d	11 d	4 d	51 g	6 d	
Krwotok podpajęcz- nówkowy Subarachnoid hemor- rhage	+	+	+	+	+		+	+	+	
Odczyn komórkowy w oponach Cellular reaction in men- inges	±	±	±	+		±	±			
Ogniska krwotoczne śródmiaższowe Interstitial hemorrhage foci	+		+					+	+	
Nacieki symptomat. śródmiaższowe Symptomatic interstitial infiltrates										
Ogniska rozpadu istoty białej Necrotic foci white sub- stance				++		+++	+			
Nacieki wokół rozpadu Infiltration around nec- rosis										
Bliznowacenie wokół pól rozpadu Scar formation around necrotic areas										

g — godzin
g — hoursm — minut
m — minutesd — dni
d — days

Tkanka otaczająca te ogniska ma wygląd prawidłowy, przy naczyniach nie ma cech przesiekania surowicy krwi, ani rozrzedzenia struktur podłoża.

W przypadku tym reakcja komórkowa na krwotok podpajęczynówkowy jest dyskretna. W przypadku 4 układ komorowy jest nieregularnie powiększony przez połączenie z nim pól rozpadłej tkanki, jama przegrody przezroczystej jest poszerzona, a przy jej ścianach, podobnie jak w połączonych z układem komorowym polach rozpadu, widać nieliczne komórki żerne z brunatnym barwnikiem krwi. W istocie białej przykomorowo widać ponadto dwie jamki zawierające przyściennie podobne nieliczne komórki żerne. Ściany jamek, poza zagęszczeniem elementów podłoża, nie zawierają nacieków komórkowych.

W brzegu jednej z jamek widać natomiast 2 kępy komórek macierzy, która na aktualnym etapie rozwoju znajduje się tylko w małej ilości przykomorowo, co świadczy o dość długim okresie narastania opisanych zmian.

W przypadku 6 rozpad istoty białej jest najdalej posunięty, zmiany jamiste istnieją praktycznie w całych półkulach mózgowych a ich cechą charakterystyczną jest wyraźną równoczesowość powstania i brak miejscowych nacieków komórkowych (ryc. 14). Spotykamy tu pola martwic niezupełnych (ryc. 15) w obrębie których astrocyty są przerosłe, ale nie wykazują ilościowego rozplemu, pola te są podobne do tych jakie w dyskretnej formie zaobserwowaliśmy w 1 przypadku tej grupy. Obok nich tkanka jest już całkiem rozpadła (ryc. 16), a dalej jamki są już stare z wykształconą ścianą. Widać w niej elementy gleju włóknistego, ale nie tak rozrosłe, jak to bywa w mózгах dojrzałych. Uderza również ubóstwo włókien łącznotkankowych.

W sumie w zebranych tu przypadkach widać uszkodzenie istoty białej, polegające na jej rozpadzie, aż do powstania jam. Naczynia i przestrzenie przynaczyniowe nie zdradzają cech przesiekania przez nie elementów upostaciowanych i płynu, w otoczeniu jam nie ma nacieków komórkowych, jedynie astrocyty miejscowe na terenie uszkodzonej istoty białej są wyraźnie przerosłe. Pomimo dużego rozpadu odczyny reparycyjne glejowo-mezodermalne są skąpe.

MATERIAŁ DOŚWIADCZALNY

I. Materiał i metoda

Dla prześledzenia tych cech szczególnych, których analiza mieści się w założeniach naszej pracy, a które obserwowane w mózгах ludzkich wymagały sprawdzenia na większym materiale o czystych cechach mor-

fologicznych i określonej ściśle etiologii, wprowadzono dwie grupy zwierzęce. Wywołano w nich doświadczalnie określone zespoły chorobowe.

Noworodki mysie poddane były zakażeniu przez wirus kleszczowego zapalenia mózgu, natomiast u noworodków kocich wywołano aseptyczne uszkodzenie kory mózgu z przerwaniem bariery krwimózgowej przy użyciu niskiej temperatury i prześlędzono obraz morfologiczny wywołany tym postępowaniem.

A. Podział materiału

Grupa I: Zmiany zapalne — noworodki myszy zakażone kleszczowym zapaleniem mózgu.

Grupa II: Aseptyczne uszkodzenia mechaniczne — noworodki kocie z termicznym uszkodzeniem kory mózgu.

B. Charakterystyka materiału i metody badanej grupy I

Do badania użyto wybrane przypadki doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu u osesków białych myszy w wieku 24 do 48 godzin. Do zakażenia użyto szczepu wirusa Kłodobok, Hypr, OGL i KFD. *Inoculum* przygotowano w postaci zawiesiny mózgu zakażonych myszy w soli fizjologicznej z dodatkiem 10% surowicy końskiej dla uzyskania stężenia wirusa odpowiadającego około 1000 ID₅₀/0,03 ml dla myszy domózgowo. 19 oseskom mysim wstrzyknięto *inoculum* w ilości 0,15 ml do skóry grzbietu (część wirusologiczna wykonana przez dr Wróblewską-Mularczyk). Zwierzęta padały lub były usypiane 5—8 dnia po zakażeniu. Mózgi ich utrwalano w formalinie, zatapiano w parafinie i barwiono hematoksyliną-eozyną i fioletem krezyłu.

C. Charakterystyka materiału i metody badanej grupy II

Do badania użyto 11 noworodków kocich w wieku 1—2 dni, u których wywołano uraz przez działanie niskiej temperatury (zamrażanie w temperaturze -50°C) na okolicę kory mózgu przez 1 minutę (metoda według Klatzo, Piraux i Laskowskiego 1958). Zwierzęta usypiano w różnym czasie od chwili wytworzenia uszkodzenia, mianowicie: 2 godziny, 10 godzin, 24 godziny, 30 godzin, 3 dni, 7 dni i 14 dni.

Mózgi zwierząt utrwalano w formalinie, zatapiano w parafinie i barwiono hematoksyliną-eozyną, metodą van Gieson, Kanzler-Arent. PAS. Leidlau i z bloczków mrożonych barwiono metodą Caiala.

II. Wyniki

A. Grupa I: Protokół mikroskopowy zbiorczy grupy zapalnej

Mózg. Zmiany zapalne w mózгах noworodków mysich pod postacią nacieków komórkowych odznaczają się wybitnym powinowactwem do naczyń włosowatych i przedwłosowatych, z czym wiąże się ich szczególnie obfite występowanie w korze mózgu (ryc. 17). Komórki nacieku występują często w skupieniach, jakby grudkach po kilka elementów, przeważają drobne komórki o wyglądzie limfocytów, w mniejszym stopniu bierze udział mikroglej, a leukocyty pojawiają się tylko wyjątkowo i pojedynczo w okolicach, gdzie widoczny jest równoczesny rozpad tkanki. Naczynia włosowate, niezależnie od stopnia współistniejącego nacieku, wykazują przekrwienie i skłonność do powstawania drobnych i większych krwotoczków przynaczyniowych. Naczynia większe zdradzają znacznie mniejszą tendencję do powstawania nacieków wokół ich ścian i nie są otoczone przesiękiem.

Sama tkanka, na terenie której toczy się proces zapalny, jest dotknięta znacznymi zmianami martwiczymi. Elementy nerwowe są w tych polach znacznie uszkodzone, wiele z nich jest już całkiem rozpadłych, tkanka w całości wykazuje tendencję do destrukcji (ryc. 18, 19). Jest rzeczą charakterystyczną, że pola znacznych martwic znajdujemy również między naczyniami nie otoczonymi naciekiem. Obraz całości sprawia wrażenie, że skłonność do martwicy jest nasiloną niewspółmiernie do nacieków.

Opony. Nacieki w oponach towarzyszące zmianom śródtkankowym (ryc. 20) złożone są również z komórek jednojądrzastych limfocytopodobnych, odznaczających się niekiedy szczególnie dużym jądrem.

B. Grupa II: Protokół mikroskopowy zbiorczy grupy aseptycznej

Mózg. Najwcześniejsze zmiany widoczne w 2 godziny po uszkodzeniu pod postacią wynaczynień w oponie i okolicy korowo-podkorowej świadczą o przerwaniu ściany łożyska naczyniowego. Zaczyna się już wówczas pojawiać dyskretne rozrzedzenie struktury tej okolicy.

Po 10 godzinach widać już dobrze ograniczone pole o wybitnie rozrzedzonej strukturze (ryc. 21) o charakterze zgąbczenia. Naczynia w uszkodzonym polu są otoczone dyskretnym przesiękiem, natomiast poza jego obrębem nie wykazują żadnego przesiękania elementów upostaciowanych czy nieupostaciowanych krwi. Niepełna martwica gąbczasta tkanki jest najbardziej nasiloną w przypadkach badanych w 24 i 30 godzin po zabiegu. W polu uszkodzenia dobrze odgraniczonym od otoczenia widać nadal wybroczyny, rozsunięcie struktury tkankowej (ryc. 22).

i tylko w jednym przypadku bardzo dyskretny odczyn komórkowy symptomatyczny, polegający na obecności wokół naczyń elementów komórkowych jednojądrzastych. We wszystkich przypadkach — zarówno w bliższej jak i w dalszej od pola uszkodzenia okolicy — nie widać przesięków przynacyniowych. W barwieniu Cajalem nie widać wyraźnego pobudzenia i pomnożenia astrocytów.

Po 3 dniach zmniejsza się zgębczenie tkanki w polu uszkodzenia, natomiast widać w zakresie tego pola bujanie kapilarów. Na wszystkich przekrojach mózgu ściany naczyń nadal nie wykazują przenikania płynu obrzękowego.

W przypadkach badanych w 7 i 14 dni po zabiegu nie ma już ani miejscowych, ani uogólnionych cech obrzęku. W polu uszkodzenia znaczne ubytki i uszkodzenia komórek nerwowych. W okolicy oponowo-podoponowej narasta w tym okresie blizna (ryc. 23) złożona z elementów łącznotkankowych i częściowo glejowych. W okolicy urazu nie widać i w tym okresie znaczniejszego przerostu elementów gleju włóknistego.

O p o n y. Uszkodzeniu oponowo-korowemu towarzyszy niewielki symptomatyczny odczyn w oponach (ryc. 24) widoczny w przypadkach badanych w 24 i 30 godzin oraz 3 dni po urazie. Jest on zawsze nieznaczny, ma charakter miejscowy, składa się z komórek jednojądrzastych limfocytarnych. Tylko w dwóch przypadkach widać niewielką domieszkę leukocytów. W tydzień i dwa po urazie odczyn ten zanika.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Analiza materiału ludzkiego pozwoliła na wyróżnienie dwóch obrazów: obrazu „zapalenia” i obrazu „martwicy bez zapalenia”. Podstawowym pytaniem jest słuszność tego rozgraniczenia, zagadnienie, czy istotnie dwa przedstawione typy reakcji morfologicznej dadzą się na pewno różnicować i odmiennie interpretować etiologicznie. Należy pamiętać, że w I i II grupie ludzkiej obserwuje się obecność rozległych ognisk martwiczych. Czy zatem naciek interpretowany jako zapalny nie jest w istocie naciekiem symptomatycznym? Głuszcz podejmuje to pytanie w swojej pracy o martwicy okołokomorowej w mózгах wcześniaków bez odpowiedzi rozstrzygającej.

Jakkolwiek w I grupie ludzkiej naciek zarówno śródtkankowy, jak oponowy jest wyraźny, różni się on jednak zarówno obfitością, jak składem morfologicznym od nacieków obserwowanych w mózгах dojrzających. Przy tym ogniska martwicy są u płodów i noworodków znacznie rozleglejsze niż można to obserwować w mózгах ludzkich.

Odpowiedź interpretującą wzajemny stosunek martwicy i nacieku zapalnego daje już w pewnej mierze I zapalna grupa doświadczalna zwie-

rzęca. U noworodków mysich odznaczających się czystym, jednorodnym biologicznie podłożem, na które nie działają poza wirusem kleszczowego zapalenia mózgu inne czynniki dodatkowe, naciek zapalny okołonaczyniowy jest niezależny lokalizacyjnie od współistniejącej równoległej martwicy tkankowej. Na dysocjację tę zwracają już uwagę w swej pracy doświadczalnej Osetowska i Wróblewska-Mularczyk (1966). Jeżeli grupa zwierzęca dawałaby pewne rozstrzygnięcie nasuwających się wątpliwości, powstaje sprawa różnic morfologicznych odpowiedzi tkankowej „zapalnej” mózgu u płodów i noworodków a u dorosłych. Przegląd materiału ludzkiego uszeregowanego czasowo pozwala stwierdzić, że im wcześniejszy okres życia płodowego tym mniej wyraźna, mniej podobna do dojrzałej jest reakcja tkanek na zadziałania czynnika szkodliwego zakaźnego.

Szczegółowe określenia uściślone stopniowo od sformułowań Fischer-Waselsa i Rössla traktują zapalenie jako zjawisko złożonego biologicznie odczynu, który Eberth (1965) nazywa procesem zaczynającym się w następstwie ciężkiego uszkodzenia tkanki. W ramach określonego obrazu morfologicznego Venulet (1948) i Zweifach (1965) podkreślają jako główną i pierwszą cechę procesu zapalnego rozszerzenie naczyń z przesiekaniem i wywędrowaniem komórek. Natomiast w mózgu niedojrzałym najważniejszym odczynem komórkowym stwierdzonym w oponach jest pobudzenie miejscowych komórek histiocytarnych, pojawienie się makrofagów i dużych młodych komórek odpowiadających elementom ognisk krwiotwórczych. W naszym materiale zaobserwowaliśmy ten typ nacieku w przypadku 1 na początku 6 miesiąca, a współistniejące zaburzenia migracji przemawiają za tym, że proces chorobowy rozpoczął się na przełomie 4 i 5 miesiąca rozwoju. Powyższe znajduje dalsze potwierdzenie w obserwacjach Zollingera (1945) dotyczących głównie innych narządów, a krótko tylko wspominających o układzie nerwowym. Opisywany zespół elementów nie odpowiada naciekowi zapalnemu w mózgu dojrzałym, ale na ścisłe odgraniczenie tej reakcji od pełnego zespołu zapalenia nie pozwala zjawisko stopniowego, w miarę rozwoju mózgu, pojawiania się w naciekach charakterystycznych komórek zapalnych. W naszym materiale w naciekach oponowych w 7 miesiącu znaleźliśmy wyraźny udział leukocytów (przypadek 5). Według Pottera (1957) pierwsze leukocyty w płucach zaobserwowano w 16—18 tygodniu rozwoju, w naszym przypadku widać je w oponach około 8 tygodni później. Pojawienie się tych „dojrzałych” elementów nie przeszkadza współwystępowaniu w naciekach komórek młodych i to zarówno tam, gdzie nacieki przybiera charakter ropny (przypadek 5), jak i wówczas, gdy różnicuje się w kierunku charakterystycznego zespołu limfocytarno-plazmatycznego (w zakażeniu kiłowym). Najtrudniej jest na drodze obserwacji morfolo-

gicznej ustalić moment pojawienia się limfocytów. Limfocyty powstają później niż leukocyty (Gesner 1965), natomiast we wcześniejszych stadiach rozwojowych może być trudno oddzielić je od małych jednojądrzastych komórek mezenchymalnych (Cohn 1965) i stąd ich udział w naciekach jest trudniejszy do uchwycenia.

Śródmiąższowe nacieki komórkowe przechodzą ten sam typ ewolucji co nacieki oponowe. Przedstawiają się one jako ogniska rozrostu kapilarów i rozplemu glejowego, często związane z drobną wybroczyną lub ogniskiem martwicy występują w postaci septycznej martwicy okołokomorowej opisywanej przez Głuszcza. Charakter komórek w nacieku odpowiada swym obrazem okresowi rozwojowemu, co można zaobserwować porównując przypadki 7 = VIIM, 10 = 8M i 19 = D. Nacieki nie mają tendencji do występowania wzdłuż naczyń, ponadto naczynia zdradzają uderzająco małe przesieki. Dopiero u noworodków donoszonych spotyka się zapalenie śródmiąższowe, wyrażające się naciekami przynaczyniowymi, zbliżonymi do tego rodzaju zmian w mózgach dojrziałych. Porównując te zmiany z obrazami zaobserwowanymi w mózgach zwierzęcych spotykamy pewne analogie. U noworodków mysich widać również skąpe tylko przesieki przynaczyniowe oraz nacieki małe, oszczędzające duże naczynia, a zlokalizowane wokół naczyń włosowatych i przedwłosowatych.

W naciekach zarówno śródmiąższowych, jak oponowych brak leukocytów na korzyść histiocytów i drobnych komórek jednojądrzastych.

Stopniowe pojawianie się komórek w nacieku różniącym się składem jeszcze w okresie noworodkowym jest wyrazem głębszych procesów rozwoju zespołu zapalenia niż sam obraz morfologiczny odczynu. Leukocyty zawierające lizozomy i fagocytynę związane są wprost z działaniem antybakteryjnym (Hirsch 1965), limfocyty i plazmocyty uczestniczą w reakcji immunologicznej (Gesner 1965, Emmrich 1961). Ich włączenie się do odczynów w stosunku do czynników szkodliwych wiąże się więc ze stopniowym wykształceniem się odczynu zapalnego, jako reakcji obronnej ustroju. Porównanie zespołu zapalenia w mózgach noworodków i zwierząt dorosłych uwidacznia, poza odmiennym składem nacieku wspomnianym już powyżej, szczególną rozległość zmian martwiczych u osesków, przekraczającą nasileniem stopień przynaczyniowego odczynu zapalnego i doprowadzającą do rozległych zniszczeń tkankowych. Najpierw rozpadają się neurony, następnie cała tkanka ulega destrukcji, przy czym widać w jej obrębie wyraźną tendencję do powstawania krwotoczków, jako wyrazu toksycznego uszkodzenia ścian naczyń. Proces uszkodzenia i rozpadu tkanki występuje tu wyraźnie, jako równoległa do nacieków część składowa zespołu zmian wywołanych przez zapalenie mózgu.

Powyższe obserwacje wiążą się z zagadnieniem szczególnej podatności niedojrzałego mózgu na zmiany martwicze. Różne poglądy na patomechanizm tego zjawiska staraliśmy się przedstawić na wstępie niniejszej pracy. Przewija się wśród nich opinia o skłonności do obrzęku w mózgu niedojrzałym. Wobec badań Streichera, Wiśniewskiego i Klatzo, które rzucają nowe światło na problem przesiekania surowicy krwi do tkanki nerwowej, zwróciliśmy szczególną uwagę na morfologiczne ekwiwalenty przesieku przynacyniowego w naszym materiale. W obu grupach ludzkich, jak i u noworodków zwierzęcych, zarówno tam gdzie martwica idzie w parze z naciekiem, jak i przy prawie bezodczynowym rozpadzie tkanki nie znaleźliśmy objawów większych przesieków.

Zestawienie następujących zjawisk:

1) pojawienie się martwicy niezależnie od charakteru czynnika uszkadzającego,

2) występowanie zmian martwiczych w zapaleniu równoległe z naciekiem, jako częścią składową procesu chorobowego,

3) brak tendencji do przenikania surowicy do niedojrzałego mózgu, stwierdzany doświadczalnie i znajdujący potwierdzenie w obrazach morfologicznych

przemawia za tym, że martwica powstaje jako wypadkowa bezpośredniego działania czynnika uszkadzającego na tkankę i jej szczególnej wrażliwości związanej z wiekiem rozwojowym, co podkreślał wyraźnie Spatz. Znaczenie wieku rozwojowego tkanki dla jej podatności na uszkodzenie, uwydatnia się w topografii martwic spotykanych w drugiej połowie ciąży. Dotyczą one zawsze półkul mózgowych, a w ich obrębie szczególnie istoty białej. W okresie tym zaznacza się szczególnie dysproporcja w rozwoju starego filogenetycznie pnia mózgu, który jest już zróżnicowany i kresomózgowia, w którym przebiega najpierw kształtowanie struktur komórkowych, a następnie zaczynają się procesy mielinizacyjne.

Rozważania te stanowią przejście do drugiego podstawowego obrazu tj. do obrazu morfologicznego martwicy, powstającej w mózgu pod wpływem czynników szkodliwych niezakaźnych. Na niej właśnie można prześledzić proces łatwego rozpadu tkanki bez współistnienia nacieków.

Kiedy zestawi się przedstawione w materiale ludzkim obrazy kolejnych faz takiej martwicy, widać jak tkanka stopniowo się rozpada, na co reagują jedynie i to niezbyt żywo miejscowe astrocyty. Przedstawia to szczególnie wyraźnie przypadek 6 z tabeli 3, w którym widać wszystkie fazy rozpadu. Uderza natomiast prawie zupełny brak odczynu symptomatycznego, tak obfitego wokół rozmiękania w mózгах dojrziałych.

Brak odczynu odnosi się nie tylko do ognisk rozpadu samej tkanki mózgowej, ale również krew wynaczyniona okazuje się bardzo słabym bodźcem wyzwalającym odczyny miejscowe, jak to wskazuje analiza grupy krwotoków podpajęczynówkowych. Można w nich spotkać pewien odczyn komórkowy, ale mniejszy i mniej zróżnicowany niż nacieki opisywane w grupie I.

Ubóstwo odczynów odnosi się do różnych typów uszkodzeń aseptycznych mózgu niedojrzałego. Wykazuje to zestawienie materiału ludzkiego i doświadczalnego grupy II. U noworodków kocich znaleziono niewielki odczyn oponowy, w którym biorą udział miejscowe fibroblasty, natomiast śródmiażdżowo nie ma prawie żadnych nacieków symptomatycznych, ani pobudzenia astrocytów. Ognisko resorbuje się bezodczynowo, pozostawiając niewielką bliznę, w której widać fibroblasty i komórki glejowe, trochę włókien retikuliny przy braku kolagenowych. U podobnie uszkodzonych kotów dorosłych, tak jak w dojrzałych mózgach ludzkich, odczyn symptomatyczny jest dobrze wykształcony, a procesy reparacyjne żywe (Klatzo i wsp.).

W mózgach niedojrzałych we wszystkich obserwowanych grupach odczyny reparacyjne są skąpe. W zakresie włókien łącznotkankowych biorą w nich udział prawie wyłącznie włókna retikuliny przy braku włókien kolagenowych. Zjawisko to jest zgodne z danymi dotyczącymi rozwoju tych elementów. Emmrich uważa, że retikulina jest wstępnym stadium dla włókien kolagenowych, dalsze badania (Dumont) sugerują, że do produkcji włókien kolagenowych konieczny jest udział limfocytów. Zestawienie tych danych tłumaczy więc późne pojawienie się zdolności włóknotwórczej tkanki łącznej.

Dokonane przez nas obserwacje zespołów morfologicznych spostrzeganych w materiale ludzkim i zwierzęcym pozwalają na zestawienie cech charakterystycznych reakcji mózgowych niedojrzałych na działanie dwóch podstawowych typów czynników szkodliwych. W obydwu typach uszkodzeń widać szczególną skłonność do zmian martwiczych w młodej tkance mózgowej. Ten właśnie stosunek ilościowy zmian encefalopatycznych do odczynów obronnych utrudnia prześledzenie w przypadkach dotkniętych zakażeniem narastanie w miarę rozwoju zespołu zapalenia mózgu. Komórkowe odczyny towarzyszące pozwalają jednak na rozgraniczenie obrazu zapalnego i martwiczego. Zestawienie zmian powstających w różnych okresach życia płodowego pozwala na przedstawienie tej drogi, jaka wiedzie od wczesnej reakcji histiocytarno-makrofagowej do pełnego zespołu zapalenia oponowo-mózgowego charakterystycznego dla mózgu dorosłego.

WNIOSKI

Przedstawione powyżej obserwacje i ich analizę można sformułować w następujących wnioskach końcowych:

1. Rozległe martwice tkankowe występują w mózgu niedojrzałym pod wpływem czynników szkodliwych wszelkiego typu, tak zakaźnych, jak i aseptycznych.

2. Zespół zmian wywołanych przez uszkodzenie o typie zakażenia różni się od aseptycznych martwic naczyniopochodnych przez obecność nacieków komórkowych.

3. Śródmiąższowe nacieki mają charakter ogniskowy i często otaczają zmiany martwicze. Bierze w nich udział glej w postaci właściwej okresowi rozwojowemu, nieliczne komórki hematogenne i przerastające kapilary.

4. Odczyny oponowe posiadają we wczesnych stadiach charakter histiocytarno-makrofagowy i wzbogacają się o krwiopochodne elementy zapalne zgodnie z okresem ich różnicowania.

5. Struktura odczynów śródtkankowych i oponowych jest wyznaczona stopniem rozwoju uszkodzonego mózgu.

6. Odczyny zapalne w postaci nacieków komórkowych obserwuje się w mózgu od 6 miesiąca życia płodowego, w oponach nacieki w większości histiocytarno-makrofagowe od 5 miesiąca, a z udziałem leukocytów od 7 miesiąca życia płodowego.

7. Martwica tkanki jest wypadkową bezpośredniego działania na nią czynnika uszkadzającego i niedojrzałości podłoża.

8. Topografia zmian zlokalizowanych głównie w półkulach mózgu, a w ich obrębie w istocie białej, pozostaje w zgodzie z ogólnym prawem o szczególnej wrażliwości struktur najmłodszych będących w chwili uszkodzenia w stanie intensywnego różnicowania.

9. Produkty rozpadu własnej tkanki, jak również obecność krwi wyznaczonych okazują się słabymi bodźcami dla wywołania odczynu symptomatycznego ze strony podłoża zarówno śródmiąższowo, jak w zakresie opon.

10. Odczyny reparacyjne zgodnie z prawami rozwoju ich elementów wykazują znaczną niedojrzałość do końca okresu płodowego.

11. Różnica w strukturze zmian spowodowanych zakażeniem od uszkodzeń naczyniopochodnych pozwala na sformułowanie określenia, że zespół zapalenia mózgu posiada własną historię rozwoju w czasie dojrzewania układu nerwowego, zgodną z różnicowaniem poszczególnych jego struktur i elementów budowy.

M. Домбска

НЕКРОЗЫ И ВОСПАЛЕНИЯ В МОЗГАХ ЗАРОДЫШЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Содержание

Целью настоящего труда является анализ характера морфологических реакций в мозгах зародышей и новорожденных на действие заразных факторов и незаразных повреждающих факторов, а также сравнение обоих типов тканевых картин. Кроме того, попытка интерпретации патомеханизма образования тканевой реакции на повреждения обоих типов. Оценка морфологических картин была произведена на основании данных, касающихся созревания отдельных элементов в нервной системе и на основании существующих до сих пор результатов относительно реактивности незрелой нервной системы.

В труде описан секционный человеческий и экспериментальный животный материал. Человеческий материал состоит из мозгов новорожденных, из преждевременных родов и из родов во время, умерших в течение от нескольких минут до 16 дней после рождения, подверженных заражением во время беременности, перидетородным или асептическим ангиогенным повреждениям. Анимальный материал составляет две группы, в которых экспериментально вызваны были определенные болезненные синдромы. Мышечные новорожденные были подвержены заражению клещевым воспалением мозга, у кошачьих новорожденных вызвано было асептическое повреждение коры мозга посредством употребления низкой температуры.

Анализ вышеуказанного материала привел к выводу, что обширные тканевые некрозы выступают в незрелом мозге под влиянием вредных факторов всякого рода, но повреждение в типе заражения различается от асептических ангиогенных некрозов присутствием клеточных инфильтратов. Структура клеточных средитканевых и менингеальных реакций определяется степенью развития новорожденного мозга. В интерстициальных реакциях принимает участие глия в форме, свойственной периоду развития, немногочисленные гематогенные клетки и перерастающие капилляры. Менингеальные реакции имеют в ранних стадиях гистиоцитарно-макрофаговый характер и обогащаются гематогенными воспалительными элементами, согласно периоду их дифференциации. Некроз ткани является равнодействующей силой непосредственного воздействия на нее повреждающего фактора и незрелости субстрата, о чем свидетельствует топография изменений, локализованных главным образом в районе самых младших структур, которые находятся в моменте повреждения в состоянии интенсивной дифференциации. Продукты распада собственной ткани оказываются слабыми импульсами для того чтобы вызвать симптоматическую реакцию, а репаративные реакции до конца зародышевого периода отличаются значительной незрелостью, согласно законам развития их морфологических элементов.

M. Dąmbska

NECROSIS AND INFLAMMATION IN THE BRAINS OF FETUSES AND NEONATES

Summary

The purpose of this study was an analysis of the morphologic reactions in the brains of fetuses and neonates to the action of infectious and uninfected

injuring factors and a comparison of the two types of reaction. An attempt was also made to interpret the pathomechanism of the tissue reactions to both types of injury. The morphologic patterns were evaluated on the basis of maturation of the different elements of the nervous system and results of previous studies on the reactivity of the immature nervous system.

The study was based on human autopsy material and experimental animals. The human material included brains of neonates from premature deliveries and mature neonates which died within several minutes to 16 days after birth infected during pregnancy, in the perinatal period or with aseptic vasculogenic lesions. The animal material consisted of two groups, in which different pathologic conditions were induced experimentally. Mouse neonates were infected with the virus of tick-borne encephalitis, and in cat neonates aseptic lesions of the cerebral cortex were induced by means of low temperatures.

An analysis of the findings led to the conclusion that extensive tissue necrosis occurs in immature brains under the influence of all types of harmful factors, but infectious lesions differ from aseptic vasculogenic necrosis by the presence of cellular infiltrates. The structure of the cell reactions in the tissues and meninges is determined by the degree of injury of the brain. In interstitial reactions glia takes part in forms corresponding to the stage of development, besides a few hematogenous cells and proliferating capillaries. Meningeal reactions in are composed of histiocytes and macrophages and some hematogenous inflammatory elements in accordance with the stage of differentiation. Tissue necrosis is an outcome of direct action of the harmful factor and of the immaturity of the substrate, as indicated by the topography of the lesions, which are located mainly in youngest brain structures undergoing intensive differentiation at the time of the injury. Tissue breakdown products are weak stimuli of symptomatic reactions, and reparative reactions to the end of the fetal period are of an immature type in agreement with the laws of development of their morphologic elements.

PIŚMIENNICTWO

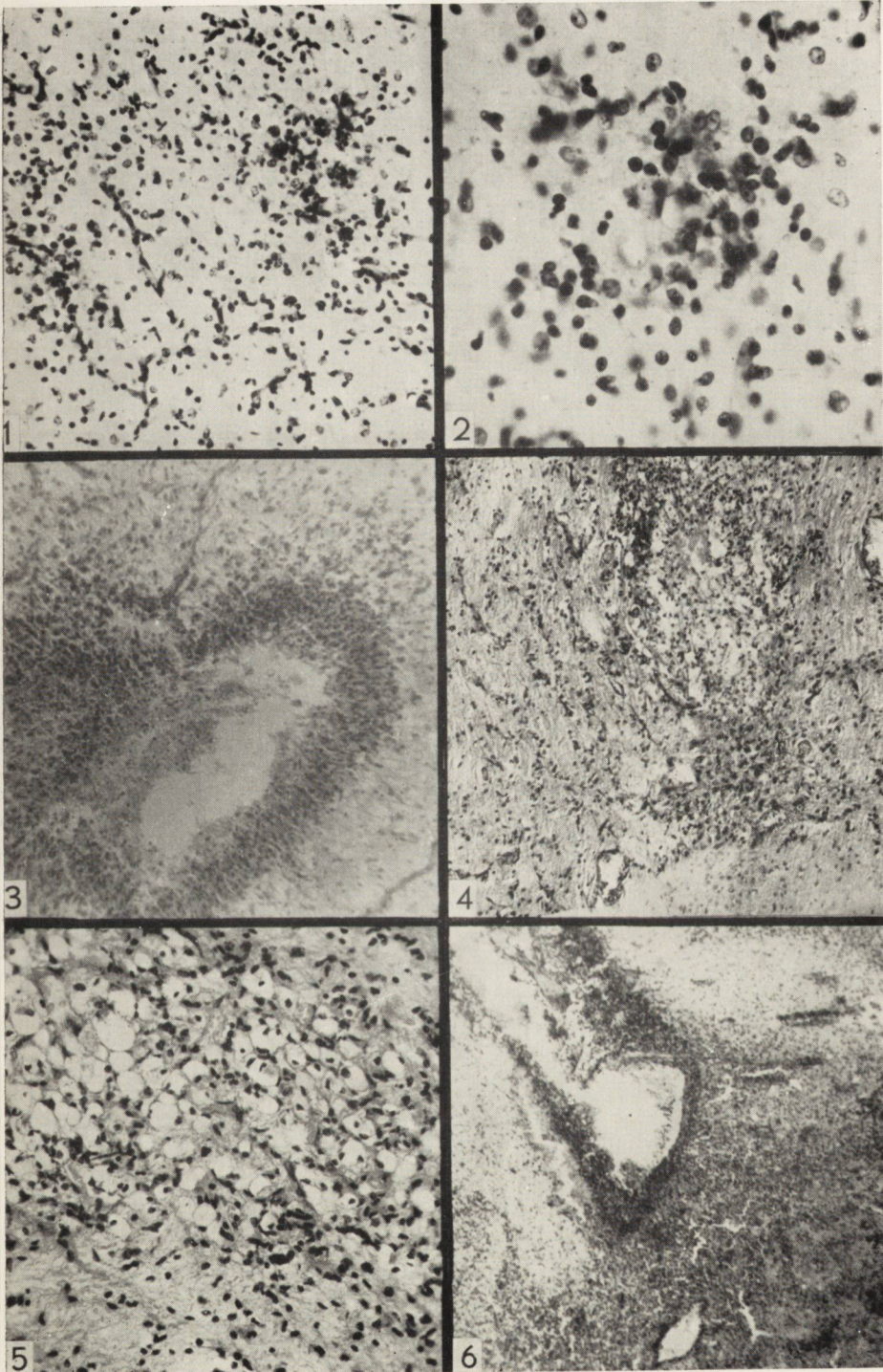
1. Bakay I., Haque I. U.: Morphological and chemical studies in cerebral edema. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 1964, 23, 392—418.
2. Bamatter F.: Repercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Bale 1949.
3. Bednar B.: Perinatal cytomegalic inclusion encephalitis. *Neuropat. Pol.* (w druku).
4. Bickenbach W.: Die nichtvirusbedingten prenatalen Infektionen. *Bibl Microbiol. Pathol. et Microbiol. Supl.* 1960, 103—110.
5. Bielicka I., Kowalczyk Z.: Stany posocznicowo-ropne u noworodków wcześniaków. *PTL.* 1953, 8, 596—630.
6. Brant W.: *Lehrbuch der Embriologie.* Kroger Verlag, Basel 1949.
7. Cohn Z.: The metabolism and physiology of mononuclear phagocytes. The inflammatory process. *Acad. Pres. N. York,* 1965, 323—353.
8. Colmant H. J.: Neuropathologie der Listeriose D. *Ztschr. f. Nervenheilk.* 1961, 182, 492—515.
9. Couvreur J.: La Listeriose. *Vie Méd.* 1963, 44, 135—138.
10. Dąbbska M.: Rozlany proces zapalno-martwiczy jako czynnik destrukcji tkanki mózgowej u płodu. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 367—372.
11. Dąbbska M., Kraśnicka Z., Michałowicz R.: Hydranencephalia w przypadku toksoplazmy wrodzonej. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 49—58.

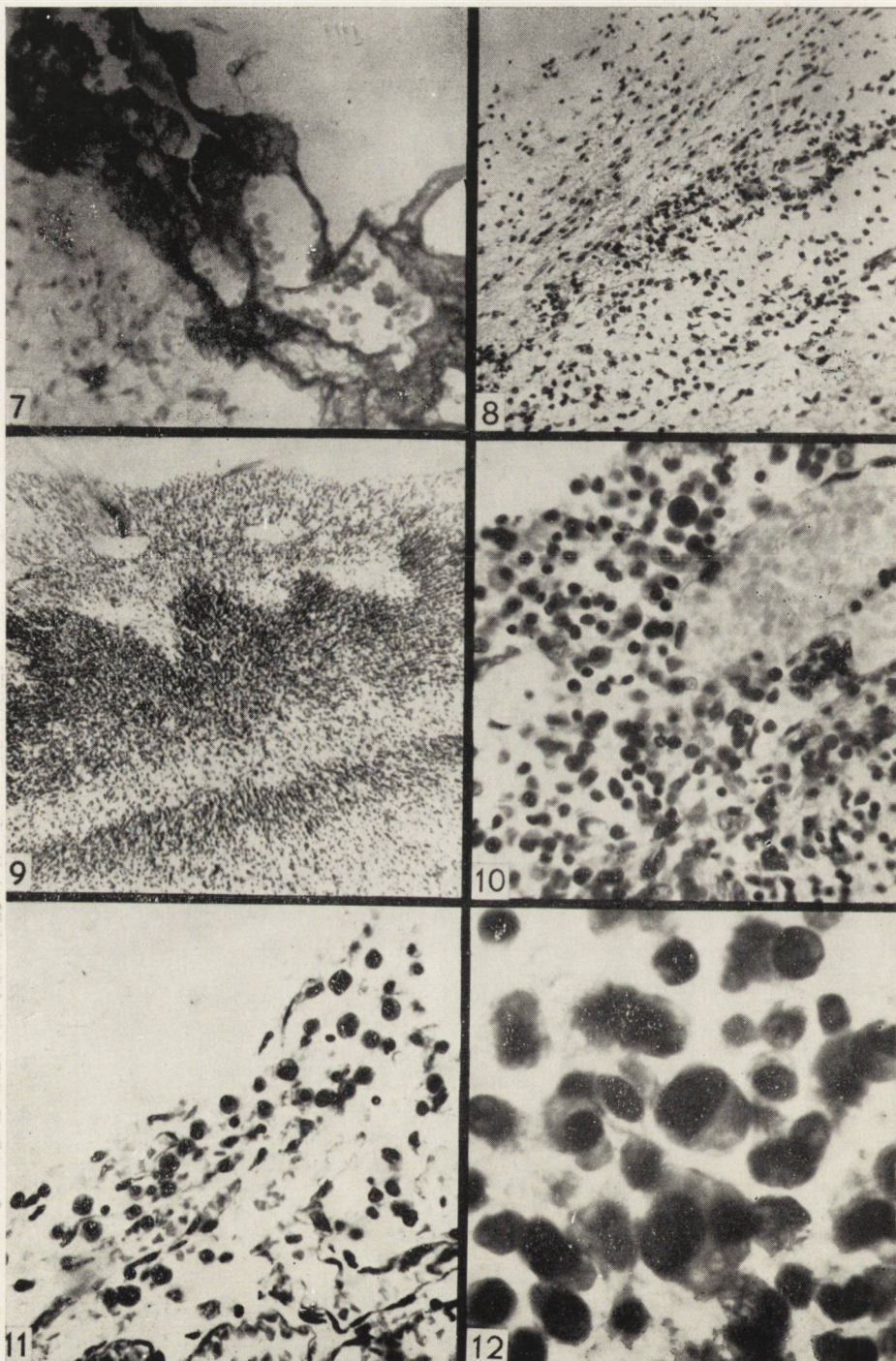
12. Dąbska M., Szamborski J.: Przypadek porencefalii z nasiloną syderozą u jednego dziecka z ciąży bliźniaczej (w druku).
13. Dumont A. E.: A sequel to lymphocyte exudation. The inflammatory process. *Pres. Acad. N. York* 1965, 535—555.
14. Diezel P. B.: Die Geschwülste der Hirnhaut, *Virchows Archiv.* 1954, 325, 441—454.
15. Dermold J. G., Girgensohn H.: Listeriose bei Neugeborenen als Folge von die placentarer Infektion mit *Listeria Infantiseptica* Gebursth. u. Frauenheilk. 1954, 14, 1113—1124.
16. Emmrich H.: Chronische Krankheiten des Bindegewebes. Thieme Verlag, Leipzig 1961.
17. Ebert R. H.: The experimental approach to inflammation. The inflammatory process. *Acad. Pres. N. York* 1965.
18. Eicke W. J.: Les maladies inflammatoires de l'encephale chez le foetus. Malformations congénitales du cerveau. Masson, Paris 1959, 81—92.
19. Eicke W. J.: Über die Entwicklung der Weichen Hirnhaut. *Arch. Psych. u. Zeit. Neurol.* 1949, 182, 585—606.
20. Eicke W. J.: Infektiöse Embriopathien. *Nervenarzt.* 1956, 27, 469—470.
21. Feigin I., Popoff N.: Neuropathological observations on cerebral edema. *Arch. Neurol.* 1962, 6, 151—160.
22. Flamm H.: Die pathogenese der pränatalen Infektionen. *Bibl. Microbil. Pathol. Microbiol. Supl.* 1960, 3—8.
23. Gabriel P.: Badania doświadczalne obrzęku tkanki mózgowej. Poznań 1961.
24. Gesner M. B.: The life history and function of lymphocytes. The inflammatory process. *Acad. Pres. N. York* 1965, 281—317.
25. Głuszcz A.: Rosiana okołokomorowa martwica posocznicowa mózgu, a toksoplazmoza u wcześniaków. Łódź 1961.
26. Godlewski E.: Embriologia zwierząt kręgowych. PZWL, Warszawa 1956.
27. Groniowski J.: Śmiertelność płodów i noworodków w świetle badań anatomopatologicznych. *PTL.* 1954, 9, 1151—1154, 1189—1192, 1236—1239.
28. Hallervorden J.: Kreislaufstörungen in der Atiologie des angeborenen Schwachsinn. *Ztschr. Ges. Neurol. Psych.* 1939, 167, 527—546.
29. Hallervorden J.: Embriopathie und Missbildung *Ztbl. Ges. Neurol. Psych.* 1956, 136, 257.
30. Hallervorden J., Meyer J. E.: Cerebrale Kinderlähmung. *Hndb. d. Spez. Pathol. Anat. u. Histol.* Springer Verlag, Berlin 1956, 13/4, 194—282.
31. Harvey S. C., Burr H. S.: The development of the meninges. *Arch. Neurol. Psych.* 1926, 15, 545—567.
32. Hirsch J. C.: Neutrophil and eosinophil Leucocytes. The Inflammatory Process. *Acad. Pres. N. York.* 1965, 245—277.
33. Innes J. M. R.: Sur certains aspects de la neuropathologie animal intéressant la recherche médicale. *A. Neur. Psych. Belg.* 1952, 373—416.
34. Jacob H.: Considérations statistiques et évolutives sur les malformations du système nerveux central. *Malformations congénitales du cerveau.* Masson, Paris 1959, 107—120.
35. Kahle W.: Studien über die Matrixphasen und die örtliche Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirns *D. Ztsch: f. Nervenheilk.* 1951, 166, 273—302.
36. Klatzo I., Piraux A., Laskowski E.: The relationship between edema blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury. *J. Neuropath. Exper. Neurol.* 1958, 17, 548—564.

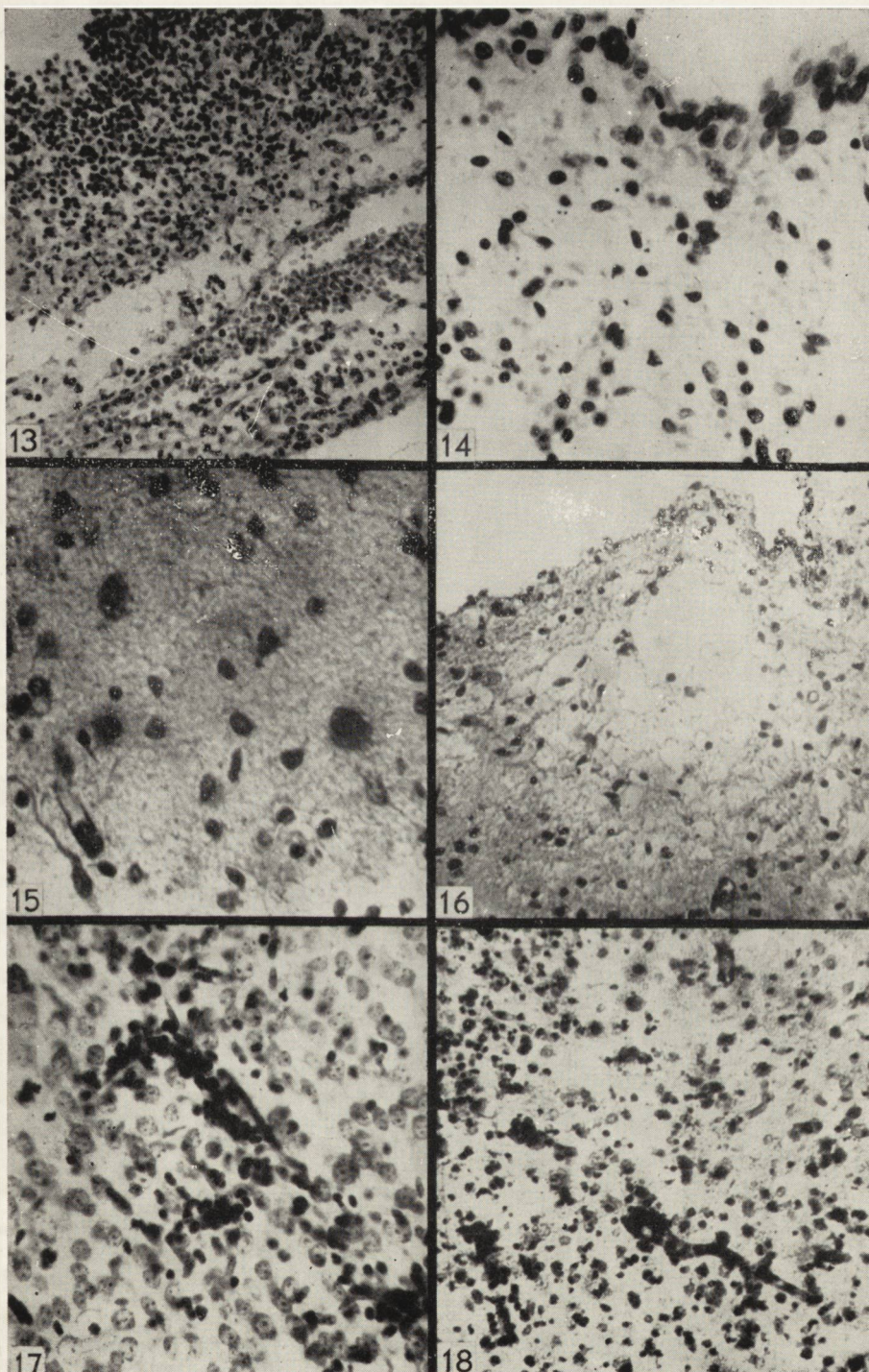
37. Kozar Z.: Toksoplazmoza. PZWL, Warszawa 1954.
38. Kraśnicka Z., Mossakowski M.: Zagadnienie zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej *in vitro*. Neuropatol. Pol. 1965, 3, 397—408.
39. Krucke W.: Seröse Entzündung und Nervensystem. D. Ztschr. Nervenheilk. 1952, 168, 322—344.
40. Lang W.: Zur Morphologie der infantilen Hemiplegie. D. Ztschr. Nervenheilk. 1963, 185, 339—356.
41. Layonnet R., Thievaner R.: Traumatisme de naissance et méningite du nouveau-né. Pédiatrie. 1954, 9, 27—32.
42. Lindenberg R.: Entwicklungsgeschichte der Gefäße des Zentralnervensystems. Hndb. d. Spez. pathol. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1957, 13/1B, 1071—1078.
43. Ławkowicz W., Krzemińska-Ławkowicz I.: Atlas Hematologiczny. PZWL, Warszawa 1956.
44. Migdałska-Kassurowa B.: Listerioza. Przegl. Epidemiol. 1962, 16, 449—460.
45. Osetowska E.: Etude comparée de l'encephalite à toxoplasmes chez l'adulte chez le nouveau-né et chez le chien. J. Neurol. Sci. 1965, 2, 126—139.
46. Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z.: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. Obraz mózgu myszy dorosłych po zakażeniu obwodowym i myszy osesków po zakażeniu obwodowym i domózgowym. Neuropat. Pol. 1966, 1, 63—82.
47. Ostertag B.: Über die Grundlagen der Formentwicklung und der Fehlentwicklung in Zentralnervensystem. Ztbl. Neurol. Psych. 1956, 137, 257—259.
48. Ostertag B.: Porusbildungen. Handbuch. Spez. Pathol. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1956, 13/4, 529—534.
49. Otto H.: Der heutige Stand unserer Kenntnisse über Entstehung und vorkommen menschl. Mißbildungen. Med. Klinik. 1961, 56, 337—380.
50. Pia H. W.: Etiologie u. Pathogenese der Infantilen Hemiplegie. D. Ztschr. Nervenheilk. 1963, 185, 357—380.
51. Pisarski T., Bręborowicz H., Przybora I.: Zmiany zapalne płodu. PTL. 1962, 17, 285—291.
52. Pliess G.: Praenatale Schäden. Ergeb. Inn. Med. u. Kinderheilk. 1962, 17, 264—384.
53. Patten B. M.: Foundations of embryology. McGraw Hill Book Company. N. York 1958.
54. Potter E. L.: Pathology of the fetus and newborn. Chicago 1957.
55. Ravina J. H.: Mode de transmission des infections foetales et néonatales. Presse Med. 1963, 71, 2200—2201.
56. Reinhard M.: Das Hirnoedem. Hdb. Spez. Pathol. Anat. u. Histol. Berlin 1957, 13/1B, 1228—1283.
57. Roszkowski I.: Śmiertelność płodów i noworodków — przyczyny i zapobieganie. Ped. Pol. 1953, 28, 905—919.
58. Roback H. N., Scherer H. J.: Über feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns unter Berücksichtigung der Gliaentwicklung. Virchows Archiv. 1935, 294, 365—414.
59. Rohmer P., Sacrez R., Heumann M., Fruhling L., Laigret J., Minck R.: Recherches cliniques, anatomo-pathologiques et bacteriologiques sur la mortalité néonatale. Arch. Fr. Ped. 1954, 9, 1—46.
60. Seelinger H. P. R.: Listeriose. Barth Verlag, Leipzig 1958.
61. Seifert G., Ohne J.: Pathologie und Klinik der Cytomegalie. Thieme Verlag, Leipzig 1957.

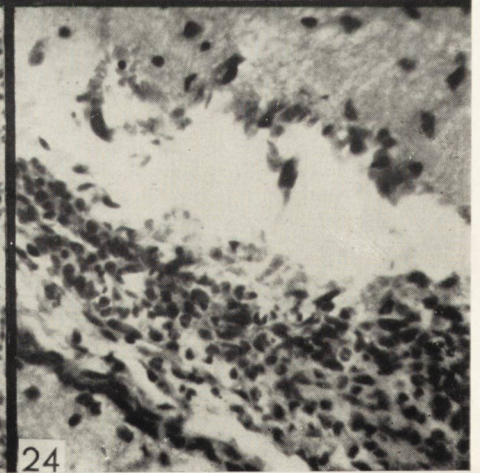
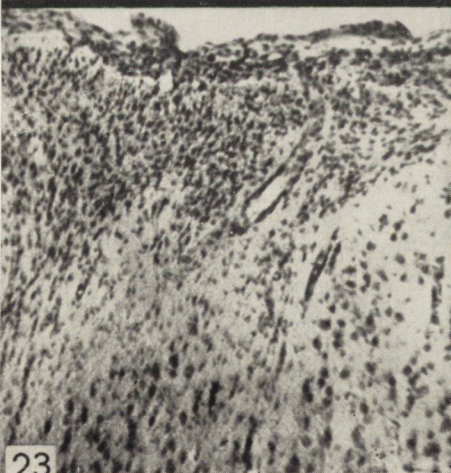
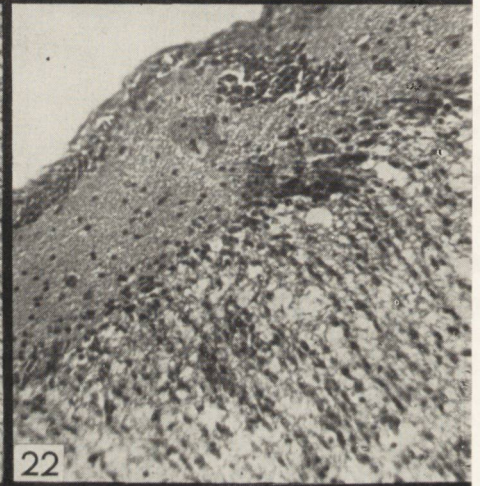
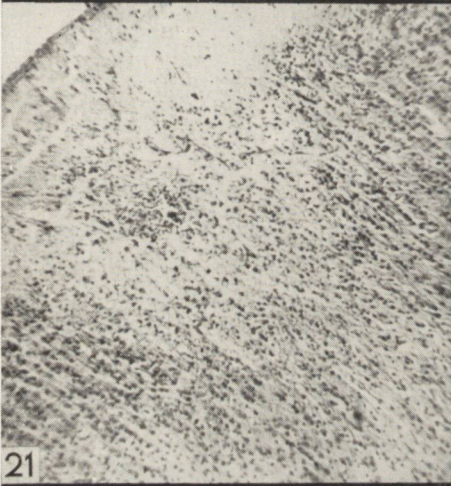
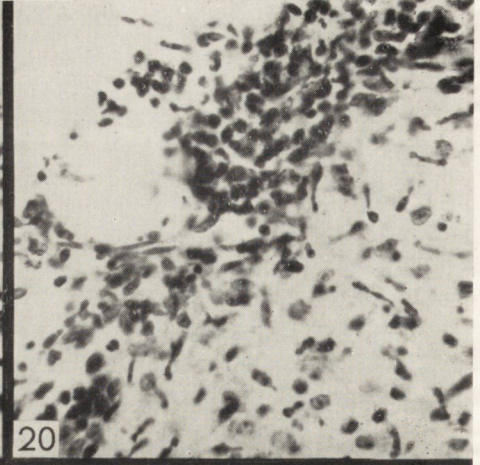
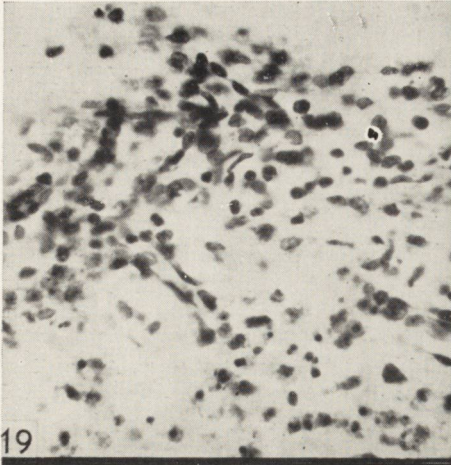
62. Scheidegger S.: Toxoplasmose. Hdb. Spez. Pathol. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1956, 13/2A, 1199—1215.
63. Seitelberger F.: Folgen praenatalen Infektionen. Bibl. Microbiol. Pathol. Microbiol. Supl. 1960, 129—136.
64. Siegmund H.: Geburtstraumatischen Veränderungen des Zentralnervensystems einschliesslich der Encephalitis congenita. Virchow. Hdb. Spez. Path. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1956, 13/3, 239—287.
65. Spatz H.: Encephalitis. Hdb. d. Geisteskrankh. Springer Verlag, Berlin 1931, 9, 157—288.
66. Spatz H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. Ztschr. Ges. Neurol. Psych. 1939, 167, 301—357.
67. Straussler E.: Die Syphilis des Zentralnervensystems und die progressive Paralyse. Hdb. Spez. Pathol. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1956, 12/2A, 847—994.
68. Streicher E., Wiśniewski H., Klatzo I.: Resistance of immature brain to experimental cerebral edema. Neurology 1965, 15, 833—836.
69. Tani E., Evans J. P.: Electron microscope studies of cerebral swelling I. Studies on the permeability of brain capillaries using ferritin molecules as tracers. Acta Neuropat. 1965, 4, 507—526.
70. Tani E., Evans J. P.: Electron microscope studies of cerebral Swelling III. Alteration in the neuroglia and the blood vessels of the white matter. Acta Neuropath. 1965, 4, 624—639.
71. Tridon P.: Les dysraphies de l'axe nerveux et de ses enveloppes cranio-rachidiennes. Doin, Paris 1959.
72. Van Bogaert L.: Pathologie des angiomatoses. Acta Neurol. Psych. Belg. 1950, 50, 525—610.
73. Venulet F.: Fizjopatologia ogólna. PZWL, Warszawa 1948.
74. Volland W.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei infektiöse Erkrankungen. Hdb. Spez. Pathol. Anat. u. Histol. Springer Verlag, Berlin 1956, 13/2A, 1230—1325.
75. Walkiewicz Z., Czarkowska D.: Przypadek wrodzonego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i płuc u noworodka. Przegl. Lek., 1965, 568—570.
76. Weed L. H.: The Meninges Cythol. a. Cell. Pathol. Nerv. Syst. N. York 1932, 2, 613—634.
77. Wiśniewski H.: Badania nad przepuszczalnością bariery krew-mózg, krew-płyn mózgowo-rdzeniowy dla białek w warunkach fizjologicznych oraz bariery krew-mózg dla albumin w obręku mózgu. Neuropat. Pol. 1965, 3, 1—33.
78. Wohlwill F., Beck H. E.: Über Entzündungen der Placenta und fetale Sepsis. Arch. f. Gynekol. 1929, 135, 271—319.
79. Ylppo A.: Pathologisch-Anatomische Studien bei Frühgeborenen, Ztschr. f. Kinderheilk. Orig. 1919, 20, 212—432.
80. Zandberg K., Duroś H.: Poród donoszonego płodu w przypadku wyleczonej listeriozy. PTL. 1963, 18, 1572—1573.
81. Zawirska B.: Cytomegalia infantum. Patol. Pol. 1957, 28, 235—248.
82. Ziai M., Haggarty J.: Neonatal meningitis. N. Engl. J. Med. 1958, 259, 314—320.
83. Zweifach B. W.: Microvascular aspects of tissue injury. The inflammatory process. Acad. Press. N. York. 1965, 161—192.
84. Zollinger H.: Foetale Entzündung und heterotype Blutbildung. Schweiz. Ztschr. Path. u. Bacteriol. 1945, 8, 311—331.

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









Ryc. 1—16. Materiał ludzki.

Fig. 1—16. Human material.

Ryc. 1. Ogniska rozplemu młodych komórek glejowych, pomnożenie naczyń włosowatych. Wiek 24 Hdb. Fiolet krezyłu. Pow. 270 ×.

Fig. 1. Focal proliferation of young glial cells, multiplication of capillaries. Age: 24 Hdb. Cresyl violet. Magn. × 270.

Ryc. 2. Naciek glejowy wokół drobnej martwicy tkanki. Wiek 24 Hdb. Fiolet krezyłu. Pow. 480 ×.

Fig. 2. Glial infiltrate around small necrotic tissue focus. Age: 24 Hdb. Cresyl violet. Magn. × 480.

Ryc. 3. Ogniska martwicy przykomorowej otoczone naciekiem. Wiek 40 Hdb. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 40 ×.

Fig. 3. Paraventricular necrotic foci surrounded by infiltrate. Age: 40 Hdb. Hematoxylin-eosin. Magn. × 40.

Ryc. 4. Ognisko martwicy w istocie białej z rozplemem komórkowym. Wiek 36 Hdb. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 60 ×.

Fig. 4. Necrotic focus in white substance with cellular proliferation. Age 36 Hdb. Hematoxylin-eosin. Magn. × 60.

Ryc. 5. Rozrzedzenie tkanki w miejscu starego ogniska martwicy. Wiek 36 Hdb. Van Gieson. Pow. 100 ×.

Fig. 5. Rarefaction of tissue at site of old necrotic focus. Age: 36 Hdb. Van Gieson. Magn. × 100.

Ryc. 6. Rozlany proces zapalno-martwiczy z przechodzeniem nacieków z opon na tkankę nerwową. Wiek 32 Hdb. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 40 ×.

Fig. 6. Diffuse inflammatory-necrotic process with transition of the infiltration from the meninges to nervous tissue. Age: 32 Hdb. Hematoxylin-eosin. Magn. × 40.

Ryc. 7. Rozrost włókien retikuliny w oponie w przypadku z przewlekłym procesem zapalnym. Wiek 32 Hdb. Leidlau. Pow. 140 ×.

Fig. 7. Proliferation of reticulin fibers in meninges in a case of chronic inflammation. Age: 32 Hdb. Leidlau. Magn. × 140.

Ryc. 8. Rozrost gleju nad- i podwysciótkowego w przypadku hydranencefalii w przebiegu wrodzonej toksoplazmozy. Fiolet krezyłu. Pow. 140 ×.

Fig. 8. Proliferation of supra- and subependymal glia in a case of hydranencephaly in chronic congenital toxoplasmosis. Cresyl violet. Magn. × 140.

Ryc. 9. Naciek w oponie. Wtórna microgyria. Wiek 20 Hdb. Fiolet krezyłu. Pow. 40 ×.

Fig. 9. Meningeal infiltrate. Secondary microgyria. Age: 20 Hdb. Cresyl violet. Magn. × 40.

Ryc. 10. Naciek różnokomórkowy w oponie. Fragment *ryc. 9.* Pow. 420 ×.

Fig. 10. Infiltration composed of various cells in the meninges. Fragment of *Fig. 9.* Magn. × 420.

Ryc. 11. Duże wielojądrzaste komórki w nacieku oponowym. Wiek 28 Hdb. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 420 ×.

Fig. 11. Large macronuclear cells in meningeal infiltrate. Age: 28 Hdb. Hematoxylin-eosin. Magn. × 420.

Ryc. 12. Komórki ognisk krwiotwórczych w nacieku oponowym. Wiek 32 Hdb. Hematoksyлина-eozyna. Pow. 650 ×.

Fig. 12. Cells of hemorrhagic foci in meningeal infiltrate. Age: 32 Hdb. Hematoxylin-eosin. Magn. × 650.

Ryc. 13. Ropne zapalenie opon u wcześniaka (7-my miesiąc rozwoju). Hematoksylina-eozyna. Pow. 300 ×.

Fig. 13. Purulent meningitis in premature infant (7th month of development). Hematoxylin-eosin. Magn. × 300.

Ryc. 14. Bezodczynowy rozpad istoty białej w okolicy przykomorowej. Fiolet krezyłu. Pow. 420 ×.

Fig. 14. Nonreactive disintegration of white substance in the paraventricular region. Cresyl violet. Magn. × 420.

Ryc. 15. Przerosłe astrocyty w polu niepełnej martwicy. Fiolet krezyłu. Pow. 420 ×.

Fig. 15. Hypertrophic astrocytes in area of incomplete necrosis. Cresyl violet. Magn. × 420.

Ryc. 16. Stopniowy rozpad tkanki bez odczynu symptomatycznego. Fiolet krezyłu. Pow. 300 ×.

Fig. 16. Gradual disintegration of tissue without symptomatic reaction. Cresyl violet. Magn. × 300.

Ryc. 17—20. Noworodki mysie.

Fig. 17—20. Mouse neonates.

Ryc. 17. Świeży naciek wokół naczyń włosowatych. Fiolet krezyłu. Pow. 400 ×.

Fig. 17. Fresh infiltrate around capillaries. Cresyl violet. Magn. × 400.

Ryc. 18. Rozpad martwiczy neuronów i podłoża. Fiolet krezyłu. Pow. 300 ×.

Fig. 18. Necrotic disintegration of neurons and substrate. Cresyl violet. Magn. × 300.

Ryc. 19. Uszkodzenie wyściółki z rozrostem gleju i kapilarów. Podwyściółkowe zmiany martwicze. Fiolet krezyłu. Pow. 300 ×.

Fig. 19. Impairment of the ependyma with proliferation of glia and capillaries. Subependymal necrotic lesions. Cresyl violet. Magn. × 300.

Ryc. 20. Różnokomórkowy naciek w oponie. Pobudzenie mikrogleju. Fiolet krezyłu. Pow. 270 ×.

Fig. 20. Infiltrate composed of various cells in the meninges. Stimulated microglia. Cresyl violet. Magn. × 270.

Ryc. 21—24. Noworodki kocie.

Fig. 21—24. Cat neonates.

Ryc. 21. Świeże ognisko w 10 godzin po uszkodzeniu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 40 ×.

Fig. 21. Fresh focus 10 hours after injury. Hematoxylin-eosin. Magn. × 40.

Ryc. 22. Zgąbczenie tkanki w 24 godziny po uszkodzeniu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 50 ×.

Fig. 22. Spongy degeneration of tissue 24 hours after injury. Hematoxylin-eosin. Magn. × 50.

Ryc. 23. Blizna oponowo-mózgowa w 14 dni po zabiegu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 40 ×.

Fig. 23. Meningeo-cerebral scar 14 days after operation. Hematoxylin-eosin. Magn. × 40.

Ryc. 24. Mały naciek symptomatyczny w oponie obok uszkodzenia. 3 dni po zabiegu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 180 ×.

Fig. 24. Small symptomatic infiltrate in the meninges besides injury three days after operation. Hematoxylin-eosin. Magn. × 180.

ANDRZEJ TOPIŁKO

ULTRASTRUKTURA TKANKI NEUROEKTODERMALNEJ CEWY NERWOWEJ ZARODKA LUDZKIEGO WE WCZESNYM OKRESIE ROZWOJU

Z Zakładu Anatomii Patologicznej AM w Poznaniu
Kierownik: doc. dr med. P. Gabryel

Poznanie struktury tkanki neuroektodermalnej we wczesnych stadiach jej rozwoju jest konieczne dla zrozumienia zjawisk patologicznych zachodzących w formującym się ośrodkowym układzie nerwowym. Badanie niedojrzałej tkanki nerwowej w mikroskopie elektronowym nastrocza jednak wiele trudności technicznych. Wynika to chociażby z braku wypracowanej metodyki pobierania i zabezpieczania ludzkiego materiału embrionalnego dla badań jego ultrastruktury. Piśmiennictwo dotyczące tego zagadnienia jest bardzo skąpe (2, 3, 6, 8).

W niniejszej pracy udało się zrekonstruować, w oparciu o obrazy mikroskopowo-elektronowe oraz porównawcze obserwacje grubych skrawków w mikroskopie fazowo-kontrastowym, budowę ściany części głowowej cewy nerwowej zarodka ludzkiego w 6 tygodniu jej rozwoju. Materiał do badania uzyskano z I Kliniki Chorób Kobięcych i Położnictwa AM w Poznaniu. Zagadnienia z zakresu patologii ośrodkowego układu nerwowego u płodu i noworodka opracowywane są obecnie wspólnie przez nasze ośrodki.

Ultrastruktura tkanki neuroektodermalnej w odcinku głowowym cewy nerwowej zarodka ludzkiego długości 10 mm nie odbiega zasadniczo od klasycznego obrazu histologicznego części rdzeniowej cewy nerwowej zarodka świni w przybliżonym stadium rozwoju podanego przez Hardesty'ego (7).

W tym okresie w ścianie cewy nerwowej zarodka ludzkiego można rozróżnić trzy nieostro od siebie odgraniczone warstwy komórkowe (ryc. 1). Idąc od światła cewy napotykamy jednowarstwowy pokład zróżnicowanych komórek wyściółkowych (I). Od zewnątrz przylega do niego wielokomórkowa warstwa, tzw. płaszczowa (II), a najbardziej obwodowo mało wyraźna warstwa komórkowa, tzw. brzeźna (III). Tkanę neuro-

ektodermalną cewy oddziela od otaczającej ją tkanki mezenchymalnej (M) błona ograniczająca zewnątrzna (Boz). Na pograniczu między warstwą ependymalną i płaszczową znajdują się pojedyncze, duże komórki w różnych fazach podziału mitotycznego (ryc. 1, 2, 4). Komórki te są prawdopodobnie twórczym materiałem zarówno dla warstwy ependymalnej jak i płaszczowej.

Najwyższy stopień zróżnicowania morfologicznego wykazują komórki wyścielające cewę (ryc. 2, 3 Ep). Wolna powierzchnia tych komórek jest bardzo nierówna, tworzy liczne mikrokosmki (ryc. 2, 3 mk). W ten sposób powstaje znaczne zwiększenie powierzchni styku tkanki neuroektodermalnej z bogatobiałkowym, w tym okresie (5), płynem w świetle cewy (ryc. 2, 3 Śc). Przesuwanie się płynu w stosunku do powierzchni cewy powodują prawdopodobnie, obecne już, pojedyncze, dobrze wykształcone rzęski (ryc. 3 C). Między komórkami wyściółki istnieją wyraźnie wzmocnione styki międzykomórkowe (ryc. 3 tb) o strukturze identycznej, z obserwowaną w ependymie człowieka dorosłego (*zona occludens*, *zona adhaerens*), (1). Liczne pęcherzyki mikropinocytarne (ryc. 3 mp) spotykane w cytoplazmie tych komórek świadczą o intensywnym transporcie aktywnym, odbywającym się poprzez ich cytoplazmę.

Komórki warstwy płaszczowej są do siebie bardzo podobne (ryc. 4). Duże, okrągłe lub owalne jądro otacza wąski rąbek cytoplazmy. W nukleoplazmie znajduje się nierzadko podwójne jąderko (n). W obrębie skąpej cytoplazmy obecne są, bezładnie rozrzucone, okrągłe mitochondria (m), formy gładkiej siatki śródplazmatycznej (er) i bardzo wyraźny aparat Golgiego (G), oraz liczne pęcherzyki mikropinocytarne (mp). Trudno jest określić stopień zróżnicowania komórek warstwy płaszczowej w kierunku neuroblastów czy spongioblastów. Uwzględniając jednak obecność w cytoplazmie tylko gładkich form siatki śródplazmatycznej i wolno leżących ribosomów, przyjąć można za Tennysonem (8) oraz Gleesem (4), iż komórki te są również mało zróżnicowane funkcjonalnie.

W najbardziej obwodowych warstwach ściany cewy nerwowej komórki są większe, ulegają wydłużeniu, rzadko w ich przekrojach znajduje się jądra (ryc. 5). Tkankę neuroektodermalną cewy otacza od zewnątrz, bezpośrednio do niej przylegająca, zewnątrzna błona ograniczająca, grubości około 400—600 Å (ryc. 5 Boz).

Znamienny jest fakt, że już w 6 tygodniu rozwoju obecne są w tkance neuroektodermalnej włósniczki. Morfologicznie są one niedojrzałe, brak bowiem w nich istotnego składnika ściany, błony podstawowej. W cytoplazmie komórek śródbłonna tych naczyń stwierdza się liczne pęcherzyki mikropinocytarne. Ich obecność świadczy o żywym transporcie aktywnym między krwią i tkanką neuroektodermalną.

Przedstawiona organizacja tkanki neuroektodermalnej wczesnego okresu rozwojowego pozwala również wnioskować o niektórych zjawiskach czynnościowych w niej zachodzących. Przy braku właściwych przestrzeni pozakomórkowych oraz obecności licznych pęcherzyków mikropinocytarnych w cytoplazmie komórek — transport substancji z płynu zawartego w świetle cewy do tkanki neuroektodermalnej ma charakter transportu czynnego. Udział naczyń krwionośnych w odżywianiu tkanki jest niewielki, a to ze względu na ich małą ilość.

W omawianym okresie rozwojowym zasadniczą funkcją komórek warstwy płaszczowej jest namnażanie materiału komórkowego, różnicowanie natomiast jest mało wyraźne. Obecność licznych komórek w podziale i mały stopień zróżnicowania komórek neuroektodermalnych tłumaczyć może łatwą urażalność tych komórek, przy działaniu czynników antymitotycznych np. promieni jonizujących oraz niektórych leków z następowym wytworzeniem wad rozwojowych.

A. Топилко

УЛЬТРАСТРУКТУРА НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ТКАНИ МЕДУЛЛЯРНОЙ ТРУБКИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЗАРОДЫША В РАННЕМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ

Содержание

Исследована была ультраструктура стенки головной части медуллярной трубки человеческого зародыша, длиной в 10 mm (приблизительно 6 неделя беременности).

В этом периоде развития в стенке медуллярной трубки можно различить три клеточные прослойки: однослойный пласт эпендимальных клеток, прилегающий к нему снаружи клеточный слой, так называемый плащевой слой и наиболее периферическую маргинальную прослойку. Нейроэктодермальную ткань медуллярной трубки отделяет от окружающей ее мезенхимальной ткани ограничивающая внешняя оболочка, толщиной в 400—600 Å. На пограничной части, между эпендимальным и плащевым слоями, находятся клетки во время митотического деления.

Самую высокую степень морфологической дифференциации показывают клетки эпендимального слоя.

Клетки плащевоего слоя мало дифференцированы. В их цитоплазме наблюдается отчетливый микропиноцитоз. Между цитоплазматическими оболочками не обнаружено свойственного междуклеточного пространства.

В наиболее периферическом слое, так называемом крайнем слое, клетки больше и изредка в их сечениях находятся ядра.

В описанном периоде развития находятся уже в нейроэктодермальной ткани капилляры. С морфологической точки зрения они еще не созрели, так как в них нет еще основной оболочки.

Описанной структурой нейроэктодермальной ткани можно объяснить большую чувствительность ее клеток к действию разных тератогенных факторов.

ULTRASTRUCTURE OF NEUROECTODERMAL TISSUE OF THE NEURAL TUBE IN THE HUMAN EMBRYO IN EARLY STAGES OF DEVELOPMENT

Summary

The ultrastructure of the wall of the cephalad portion of the neural tube in the human embryo 10 mm long (approximately 6th week of pregnancy) was studied.

In this stage of development, three cell layers can be distinguished in the wall of the neural tube: a single layer of ependymal cells, adjoining it externally a layer of so-called mantle cells, and a peripheral marginal layer. The neuroectodermal tissue of the tube is separated from the surrounding mesenchymal tissue by the external limiting membrane, 400—600 Å thick. On the boundary between the ependymal and mantle layers, cells in the course of mitotic division are found.

The cells of the ependymal layer exhibit the highest degree of morphologic differentiation.

The cells of the mantle layer are slightly differentiated. Their cytoplasm exhibits distinct micropinocytosis. True intercellular spaces are not present between the cytoplasmatic membranes.

In the most peripheral, so-called marginal layer, the cells are larger, and nuclei are seldom present in their cross sections.

In the period of development under consideration, capillaries are already present in the neuroectodermal tissue. Morphologically, the capillaries are immature, lacking a basement membrane.

The structure of neuroectodermal tissue offers an explanation of the high sensitivity of its cells to the action of various teratogenic factors.

PIŚMIENNICTWO

1. Brightman M. W., Palay S. L.: The fine structure of ependyma in the brain of the rat. *J. Cell Biol.* 1963, 19, 415—439.
2. Donahue S.: Electron microscopic observations on the development of blood vessels in the nervous system of the rabbit embryo. *Fifth International Congress for Electron Microscopy*, Academic Press Inc. 1962.
3. Donahue S., Pappas G. D.: The fine structure of capillaries in the cerebral cortex of the rat at various stages of development. *Am. J. Anat.* 1961, 108, 331—347.
4. Glees P.: Neuere Ergebnisse auf den Gebiet der Neurohistologie: Nissl-Substanz, corticale Synapsen, Neuroglia und intercelluläres Raum. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1963, 184, 607—631.
5. Kłosowski B. N.: Problijema rezwitija mozga i wlijanija na njego wrjednych faktorow. *Mjedgiz, Moskwa* 1960.

6. Pappas G. D., Purpura D. P.: Electron microscopy of immature human and feline neocortex. *Progress in Brain Research*, 1964, 4, 176—186.
7. Patten B. M.: *Foundations of Embryology*, McGraw-Hill Inc New York 1964, 376—377.
8. Tennyson V. M.: Electron microscopic observations of the development of the neuroblast in the rabbit embryo. *Fifth Int. Cong. Electron Microscopy*, Academic Press Inc. 1962.

Adres autora. Zakład Anatomii Patologicznej AM, Poznań, ul. Przybyszewskiego 49.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Rycina schematyczna, przedstawiająca ultrastrukturę tkanki neuroektodermalnej ściany główowej części cewy nerwowej zarodka ludzkiego we wczesnym okresie rozwoju. (Objaśnienia w tekście).

Fig. 1. A scheme showing ultrastructure of neuroectodermal wall of upper part of neural tube in the human embryo in the early stage of development. (Explanations in the text).

Ryc. 2. Tkanka neuroektodermalna w otoczeniu światła cewy. Komórki ependymy (Ep) większą częścią swej powierzchni stykają się bezpośrednio z płynem w świetle cewy (Sc). W lewym dolnym rogu komórka w końcowej fazie podziału mitotycznego.

Fig. 2. Neuroectodermal tissue in vicinity of lumen of the tube. Ependymal cells (Ep) with major part of their surface in contact directly with the fluid of the tube (Sc). In left lower corner the cell in the final phase of mitotic division.

Ryc. 3. Fragment ependymy (Ep). Błona cytoplazmatyczna wolnej powierzchni komórek wyściółki wytwarza mikrokosmki (mk). Do światła cewy z wnętrza komórki wystaje prawidłowo wykształcona rzęska (C). Styki międzykomórkowe wykazują wyraźne wzmocnienia (tb). W cytoplazmie, w pobliżu wolnej powierzchni komórki pęcherzyki mikropinocytarne (mp).

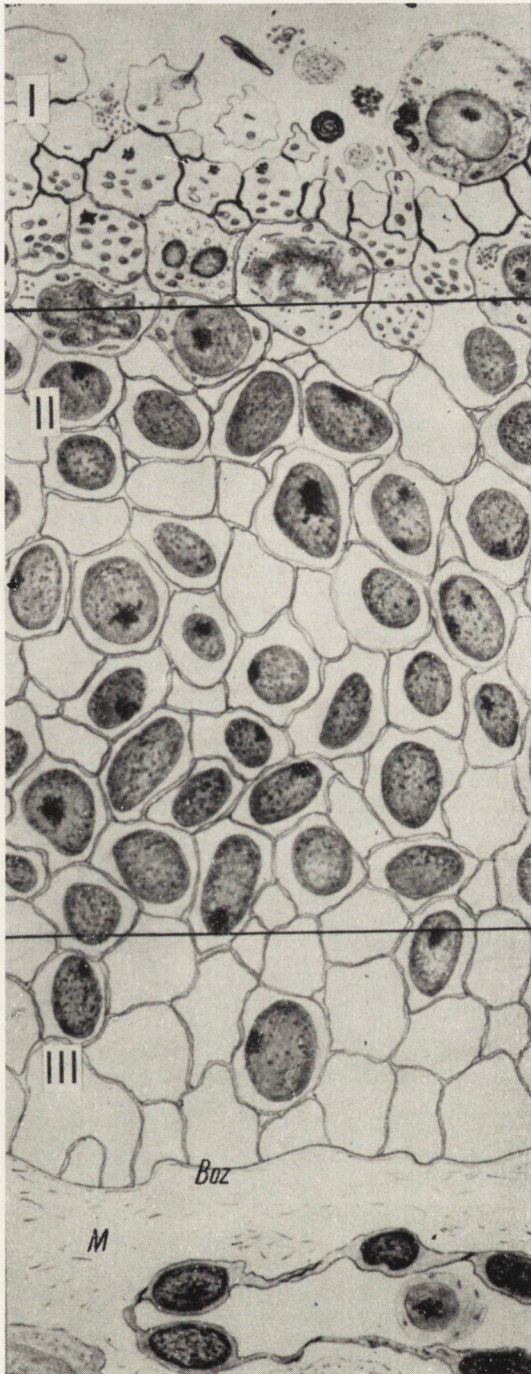
Fig. 3. Fragment of ependyma (Ep). Cytoplasmic membranes of free surface of ependymal cells produce microvilli (mk). A formed cilia (C) penetrates to the tubal lumen from the cell. Terminal bars (tb) are distinct. In cytoplasm in vicinity of free cell surface micropinocytary vesicles (mp) are seen.

Ryc. 4. Tkanka neuroektodermalna warstwy płaszczowej, w pobliżu warstwy ependymalnej. W lewym górnym rogu duża komórka w trakcie podziału mitotycznego. Na powierzchni chromosomów (ch) zaczyna formować się z siatki śródplazmatycznej otoczka jądrowa. W prawym, dolnym rogu jądro komórkowe z wyraźnym jąderkiem (n). Między błonami cytoplazmatycznymi brak właściwych przetrzeni międzykomórkowych.

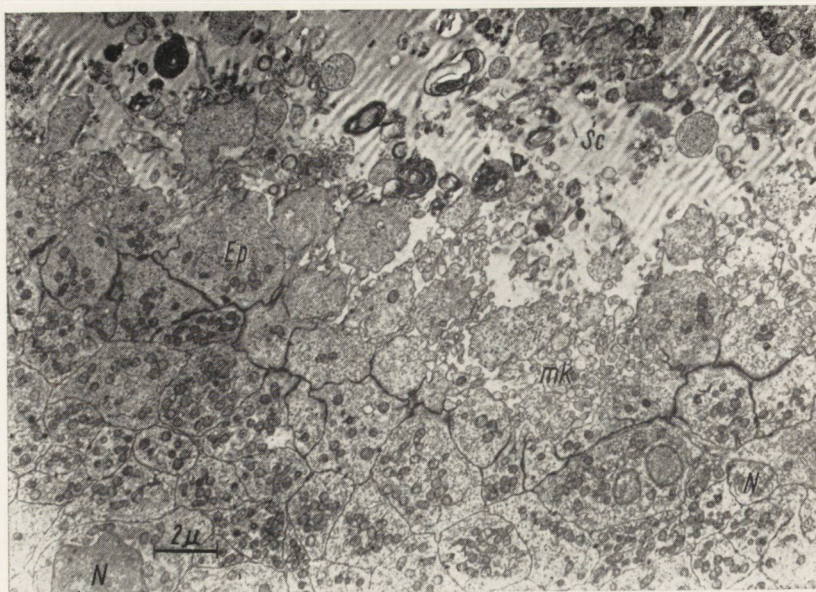
Fig. 4. Neuroectodermal tissue of mantle layer near ependymal layer. In left upper corner, a large cell in the course of mitotic division. On the chromosomal surface (ch), nuclear envelope begins to form from the endoplasmic reticulum. In right lower corner, a cell nucleus with distinct nucleolus (n). Between cytoplasmic membranes distinct intercellular spaces are lacking.

Ryc. 5. Fragment warstwy tzw. brzeżnej w bezpośrednim sąsiedztwie zewnętrznej błony ograniczającej (Boz), do której przylegają włókienka kolagenowe (kol) otaczającej tkanki mezenchymalnej.

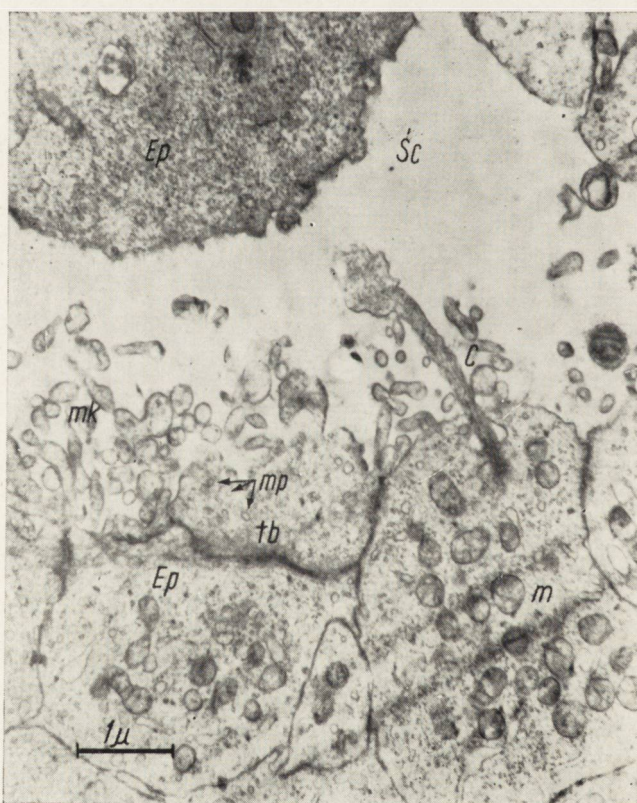
Fig. 5. A part of the marginal layer in direct vicinity of external limiting membrane (Boz), to which attach collagen fibers (kol) of adjacent mesenchymal tissue.



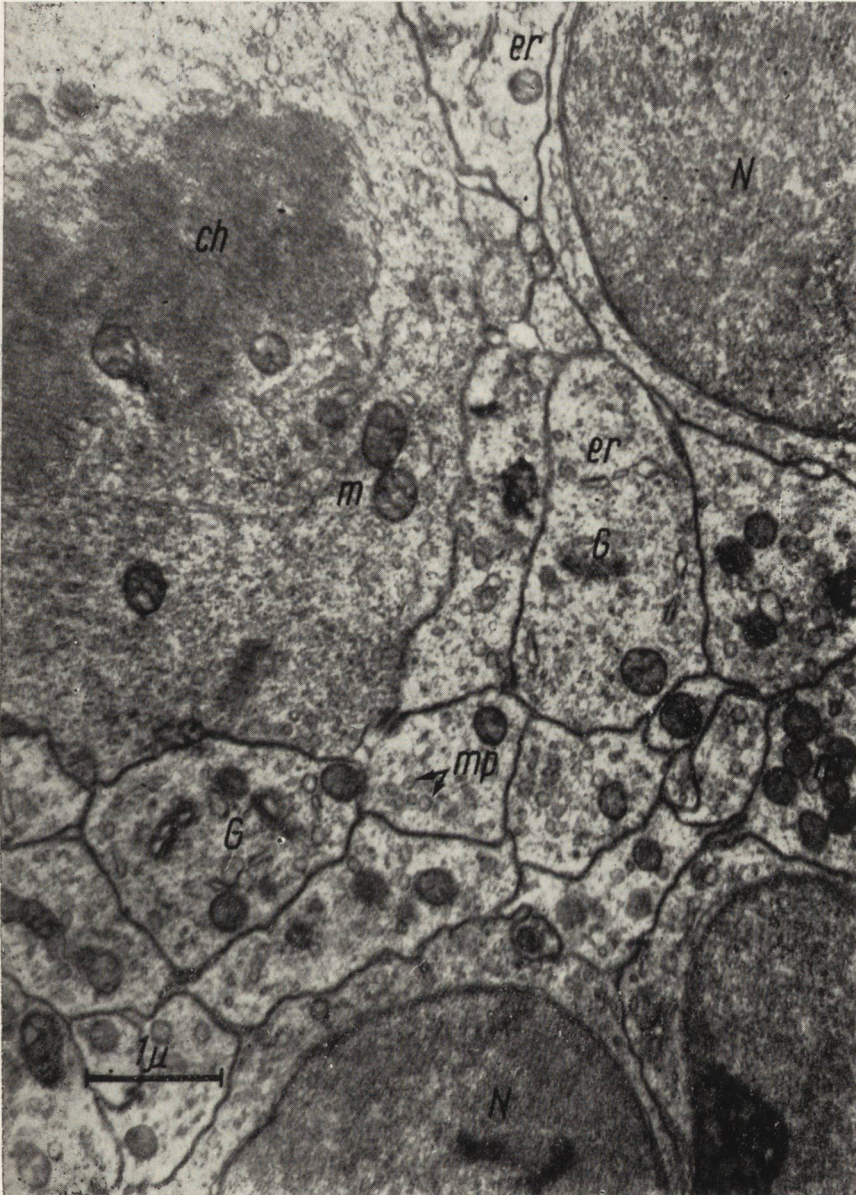
Ryc. 1.



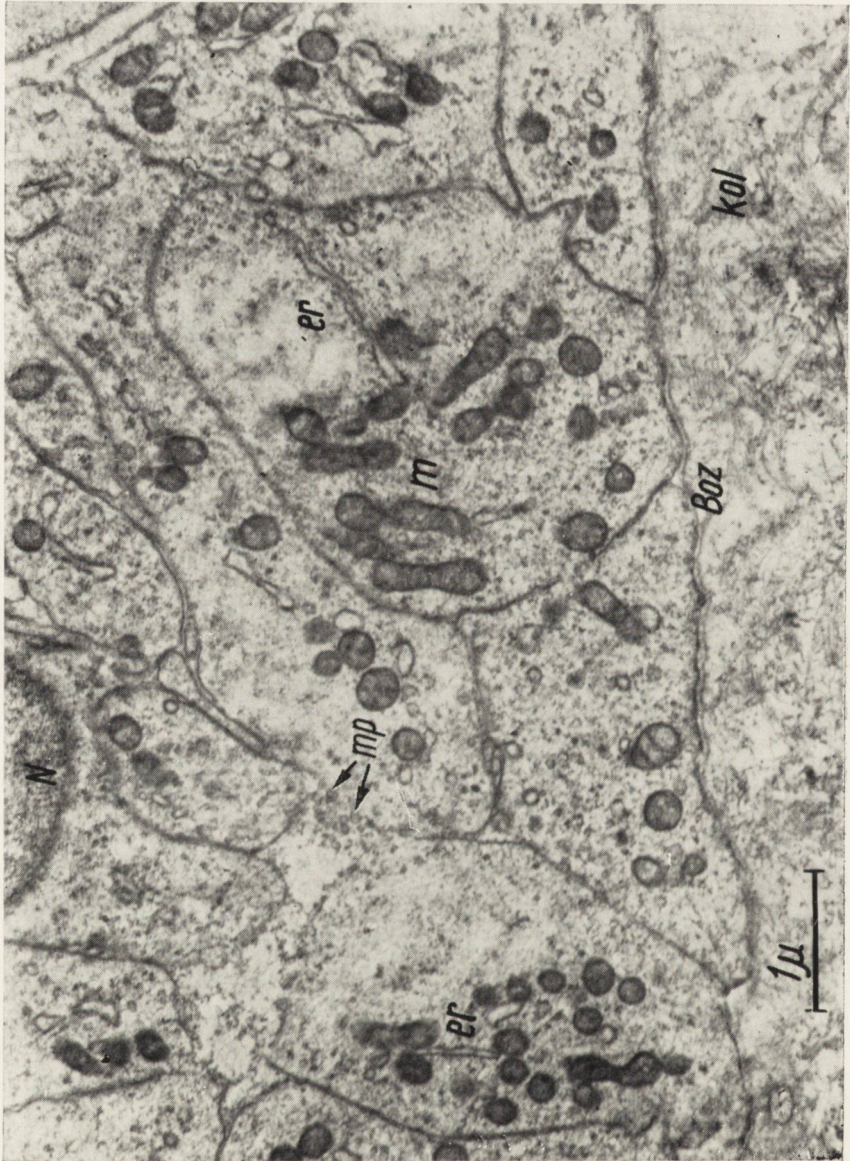
Ryc. 2.



Ryc. 3.



Ryc. 4.



Ryc. 5.

KRYSTYNA WISNIEWSKA, ANNA TARASZEWSKA

CHOROBA STURGE-WEBERA Z MIKROGYRIĄ

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

Choroba Sturge-Webera, inaczej *angiomatosis encephalotrigeminalis*, charakteryzuje się następującym zespołem zmian:

- 1) naczyńniakowatością skóry twarzy w zakresie unerwienia nerwu trójdzielnego;
- 2) naczyńniakowatością siatkówki i jaskrą;
- 3) naczyńniakowatością opon z objawami mózgowymi (padaczka, niedorozwój umysłowy, zaburzenia psychiczne, porażenia itd).

Zespół ten powstaje w następstwie zaburzenia rozwojowego tkanki mezodermalnej i ektodermalnej. Przy tym dyskutuje się, czy uszkodzenie elementów ektodermalnych jest pierwotne (Kalischer 1901, Bergstrand i wsp. 1936, Alexander i Norman 1960), czy też wtórne, uwarunkowane zmianami w tkance mezodermalnej (Lichtenstein i wsp. 1947, Peters 1939).

W piśmiennictwie światowym do roku 1960 (Alexander i Norman) opisano około 787 przypadków. Tylko 257 z nich miało pełny zespół zmian. W piśmiennictwie polskim opisano 13 przypadków — wszystkie z punktu widzenia klinicznego.

Ponieważ w piśmiennictwie polskim nie znaleźliśmy opracowania morfologicznego choroby Sturge-Webera, wydaje się celowe przedstawienie przypadku zweryfikowanego neuropatologicznie.

Przypadek. (Obserwacja kliniczna; Szpital w Drewnicy, lek. prow. M. Gedychowa). J. K. lat 27, nr hist. chor. 776/58, 1027/61, 261/63, urodzona z ciąży prawidłowej, z rozległym znamieniem naczyńniowym na twarzy. Ojciec alkoholik, rodzeństwo zdrowe.

We wczesnym dzieciństwie rozwijała się prawidłowo, w szkole uczyła się bardzo słabo, ukończyła tylko 4 klasy szkoły podstawowej. W 15 roku życia wystąpiły pierwsze ataki drgawkowe. Początkowo były niepełne, pod postacią wykręcania głowy i zawrotów, potem o charakterze pełnych ataków epileptycznych. W czasie ataków padała na stronę prawą, po napadach występowały stany zamroczenia

Tabela 1. Klinicznie opisane przypadki choroby Sturge-Webera w piśmiennictwie polskim

Table 1. Clinically described cases of Sturge-Weber disease in the Polish literature

Autor Author	Rok publikacji Year of publication	Płeć Sex	Wiek Age	Naczyniak twarzy Facial angioma	Objawy mózgowo Cerebral signs	Zwapnienie w obrazie Rtg Calcifications in X ray	Objawy oczne Ocular symptoms
Ferens i wsp. Ferens et al.	1949	F	12 lat 12 years	str. lewa left side	+	+	+
Ferens i wsp. Ferens et al.	1949	F	7 lat 7 years	str. lewa left side	+	+	+
Michałowski	1952	F	14 lat 14 years	str. lewa left side	+	+	-
Lenartowska	1956	M	18 mies. 18 months	str. lewa left side	+	-	+
Solarski	1957	M	21 lat 21 years	str. lewa left side	-	nie badany not examined	+
Sulestrowska i wsp.	1958	F	6 lat 6 years	str. prawa right side	+	+	+
Wojtowicz i wsp. Wojtowicz et al.	1958	F	8 lat 8 years	str. prawa right side	+	+	+
Romanowski i wsp. Romanowski et al.	1960	M	29 lat 29 years	przewaga str. lewa left side predomi- nantly	+	+	-
Knobloch	1960	M	5½ lat 5½ years	str. prawa right side	+	+	+
Popielarska i wsp. Popielarska et al.	1963	F	13 mies. 13 months	obustron. both sides	+	+	+
Piotrowski i wsp. Piotrowski et al.	1965	F	15 lat 15 years	str. prawa right side	+	+	+
Limburska	1965	M	29 lat 29 years	str. lewa left side	+	+	brak wzmn. no changes
Wojciechowska i wsp. Wojciechowska et al.	1965	F	14 lat 14 years	str. lewa left side	-	-	przerost dziąseł hypertrophy of gums

epileptycznego z omamami wzrokowymi i słuchowymi i następcza niepamięć wsteczna. Leczona początkowo przez 2 lata w Zakładzie dla epileptyków w Brwinowie. W 1955 r. przyjęta po raz pierwszy do Państwowego Zakładu dla Psychicznie Chorych w Drewnicy w stanie zamroczenia, które po kilku dniach minęło. Od 1958 r. przebywa stale w Drewnicy, jako internowana przez sąd, z powodu dokonania czynu przestępczego w stanie psychozy padaczkowej.

Badanie ogólne: na twarzy rozległe znamię naczyńiowe w postaci sino-czerwonej plamy, obejmujące oba policzki, dolną część czoła, nos, przerośniętą wargę górną, oraz śluzówkę podniebienia miękkiego. Badanie internistyczne bez uchwytnych zmian. Badanie radiologiczne narządów klatki piersiowej wykazało stare zmiany gruźlicze w obu płucach.

Stan neurologiczny: poza nieco żywszym odruchem kolanowym prawym b. z.

Badanie okulistyczne: wykonane po raz pierwszy w 1959 r. wykazało przekrwienie spojówek obu oczu, źrenica prawa szersza od lewej. Zmętnienie w przedniej komorze oka prawego, wgląd na dno oka niemożliwy. Dno oka lewego: granice tarczy wyraźne, naczynia żyłne bardzo kręte, powyginane, miejscami rozszerzone (podobne do żyłaków). Brak refleksu z plamki żółtej. T. o. d. 50 mm, T. o. s. 40 mmHg.

Badanie EEG: zapis patologiczny w postaci licznych wyładowań fal delta o częstotliwości 3/sek i amplitudzie 60—70 uw oraz theta 4/sek. Z podstawy liczne wyładowania fal theta 4-5/sek o amplitudzie 50—200 uw. W zapisie zaznacza się lekka asymetria na niekorzyść strony lewej, gdzie amplituda fal jest nieco wyższa.

Rtg czaszki: zwapnienia w sierpie mózgu. Rtg po odmie: odma powietrzna wypełniła obie komory boczne. Odcinek środkowy prawej komory bocznej jakby nieco uciśnięty, nie wypełniony całkowicie powietrzem. Powietrze w przestrzeniach podpajęczynówkowych rozmieszczone równomiernie. Angiografia prawo- i lewostronna b. z.

Obserwacja psychiatryczna: zachowanie chorej zmienne; okresowo spokojna, uprzejma, chętna do pracy, lub też pobudzona, arogancka, drażliwa. W zakresie intelektualnym częściowe ośpienie, zwężenie sfery zainteresowań do własnej osoby. Typowe ataki epileptyczne występowały z różną częstością, gromadnie 2—8 dziennie, co kilka tygodni. Oprócz drgawek miewała stany pomroczone, z omamami wzrokowymi i słuchowymi o treści religijnej. Chora zmarła 9.IX. 1963 r. wskutek uduszenia się w napadzie padaczkowym.

Rozpoznanie kliniczne: Epilepsia. Choroba Sturge-Webera. *Angioma facialis. Cataracta patholog. oculi dext. Glaucoma congenita oc. sin. Luxatio lentis oc. dext. Hypoplasia uteri. Dysmenorrhea. Tbc. pulmonum.*

Wyniki sekcji ogólnej: (dr J. Zaremba) stare zmiany gruźlicze, włókniasto-serowate w okolicy szczytów obu płuc. Zrosty opłucnowe obustronne. Kamica pęcherzyka żółciowego. Nieznacznego stopnia obrzęk płuc. Przekrwienie narządów. W obu jajnikach ciała żółte. Rozrost błony śluzowej trzonu macicy. Zachowana grasicca. Wielkie znamię naczyńiowe obejmujące niemal całą twarz. Drobne wybroczyny podpajęczynówkowe głównie na sklepiści mózgu.

Do badania neuropatologicznego otrzymano mózg w całości utrwalony w formolu.

Badanie makroskopowe mózgu (PAN 201/64): Mózg wagi 1005 g, symetryczny. Naczynia na sklepiści bardzo liczne, cienkościenne, często o prze-

biegu wężykowatym, wszystkie maksymalnie wypełnione krwią. Przy dokładnym przyglądaniu się widoczne kłęбки naczyńaste wpuklające się do głębokich rowków międzyczawojowych. Zawoje bardzo drobne, wąskie, zwłaszcza w płatach potylicznych obustronnie. Na przekrojach cechy przekrwienia. Zawoje bardzo długie i cienkie, językowate, z niewielką ilością istoty białej. Często widoczne dodatkowe małe zawoje.

Technika mikroskopowa: duże skrawki przez półkule z płata czołowego, centralnego, skroniowego, potylicznego obustronnie; skrawki z opuszki, śródmózgowia, mózdzku; parafina; barwienie; hematoksylina-eozyna, van Gieson, fiolet-krezylu, Heidenhain, Holzer, Perdrau, Kossa, Pizzolletto-Philip, Turnbull, Alcian Blue, Czerni amidowa, Sudan-czarny B, PAS.

Protokół mikroskopowy. Naczyniakowatość: przestrzeń podpajęczynówkowa płata czołowego, skroniowego, ciemieniowego a przede wszystkim potylicznego w obu półkulach mózgowych zawiera liczne, różnej średnicy cienkościenne naczynia (ryc. 1). Naczynia te leżą zarówno na szczytach zakrętów jak i w rowkach z tym, że na przejściu z zakrętu do rowka jest ich najwięcej. Najliczniejsze konwoluty naczyń występują w okolicy potylicznej (ryc. 2). Nie obserwowano, aby całe konwoluty naczyńowe przechodziły do kory, często natomiast widoczne było wnikanie naczyń bardzo rozszerzonych, ze śródbłonkami rozpulchnionymi. Ściany większości naczyń nie wykazywały warstwowej budowy i często nawet bardzo duże naczynia zbudowane były tylko ze śródbłonka i pojedynczych włókien mięśniowych i kolagenowych (ryc. 3). Naczynia prawidłowe typu tętnicze-go bardzo nieliczne.

Zakręty: we wszystkich badanych okolicach mózgu zawoje są wąskie, rowki głębokie (ryc. 4), tworzące nieraz liczne rozgałęzienia (ryc. 5). W korze czołowej i potylicznej widoczne pojedyncze zawoje dodatkowe, płytko wnikające w korę (ryc. 6), lub też tworzące bezwarstwowe wypustki korowe (ryc. 7).

Zwapnienia: poszczególne naczynia w przestrzeni podpajęczynówkowej wykazują zwapnienia na pograniczu warstwy środkowej i przydanki. Również niektóre naczynia włosowate w korze potylicznej są zwapniałe. W korze potylicznej w I, II oraz częściowo w III-ej warstwie widoczne bardzo liczne, luźno leżące perełki pseudowapnia (ryc. 8 i 8a), barwiące się dodatnio metodami: Turnbulla, PAS-em z Alcian Blue, Czernią amidową, a ujemnie metodą Kossa i Sudanem czarnym B. Leżą one często przy naczyniach, niektóre zaś nakładają się na komórki nerwowe, glejowe, inne tworzą większe konglomeraty o intensywniejszym wybarwieniu. Dookoła złogów komórki nerwowe uszkodzone lub zanikłe.

Zmiany mięszkowe: w korze wszystkich badanych okolic, najwybitniej w płatach potylicznych zaniki i schorzenia komórkowe, najbardziej nasilone w II i III-ej warstwie. Zaniki są duże, nieraz zacierają warstwową budowę kory. Zanikom towarzyszy glejoza włóknista i komórkowa. Graniczna błona jest często poszerzona i zagęszczona. Obserwowane schorzenia komórkowe są najczęściej typu przewlekłego (komórki obkurczone, ciemne, niektóre zwapniałe — potyllica). W korze amonalnej również zaniki i schorzenia typu przewlekłego. Niektóre komórki Purkiniego w mózdzku reprezentują zmiany homogenizacyjne. Warstwa gleju Bergmana jest poszerzona i zagęszczona. Ponadto w całym układzie nerwowym spotyka się dużą ilość naczyń typu żylnego, silnie rozszerzonych i wypełnionych krwią. Przestrzenie Virchowa-Robina są poszerzone, struktura tkankowa pogranicza nieraz rozluźniona, zwłaszcza w istocie białej. Przy niektórych naczyniach widoczne są makrofagi z hemosyderyną, nieraz luźne grudki hemosyderyny lub krwinki czerwone z zachowaną strukturą.

WYNIKI I OMÓWIENIE WYNIKÓW

Opisany przez nas przypadek zarówno klinicznie (naczyniakowatość obustronna skóry twarzy w zakresie unerwienia gałązki górnej i środkowej nerwu trójdzielnego, jaskra, padaczka, zaburzenia psychiczne) jak i morfologicznie przedstawia zespół choroby Sturge-Webera. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym są symetryczne i najbardziej nasilone w płatach potylicznych. Polegają one na obecności zmian naczyńniakowatych w przestrzeni podpajęczynówkowej, zaburzeń w uzwojeniu, dużych zanikach i zmianach komórkowych w korze wszystkich okolic oraz odkładaniu się złogów pseudowapnia w korze potylicznej. Na temat etiopatogenezy zespołu Sturge-Webera istnieje szereg teorii w piśmiennictwie światowym.

Kautzky w 1949 r. wysunął koncepcję, że przyczyną naczyńniakowatości twarzy, opon i siatkówki jest nieprawidłowość polegająca na nadczynności układu parasympatycznego nerwu trójdzielnego. Teorię swą uzasadnia tym, że istnieje współzależność między zakresem unerwienia z gałązek nerwu trójdzielnego a naczyńniakowatością opon i twarzy. Na większym materiale spostrzeżenia te nie zostały potwierdzone. W 1960 r. Alexander i Norman przyjmują, że naczyńniakowatość w chorobie Sturge-Webera jest pozostałością pierwotnego splotu naczyńniastego Streetera. Splot ten we wczesnym okresie życia płodowego pokrywa ektoderme przyszłej skóry twarzy i cewki nerwowej, tworzącej potyliczną część mózgu. W okresie różnicowania się unaczynienia mózgu, opon, kości czaszki i skóry twarzy, splot ten początkowo wspólny, zostaje rozdzielony. Za takim ujęciem patogenezy naczyńniakowatości opon, twarzy i siatkówki ma przemawiać obecność w niektórych przypadkach naczyńniakowatości w oponie twardej i kościach czaszki, a brak jej w oponach mózdku, ponieważ splot Streetera nigdy nie zajmuje tyłomózgowia.

Van der Hoeve (1936) i Koch (1940) zaliczają chorobę Sturge-Webera do fakomatoz jako czwarty typ razem ze *Sclerosis tuberosa*, chorobą Recklinghausena oraz Hippel-Lindau. Wspólne dla tej grupy schorzeń uszkodzenie obu listków zarodkowych ujawnia się w naszym przypadku, jeśli chodzi o ektoderme, zaburzeniami w uzwojeniu. Mogły one powstać wtórnie w stosunku do zmian mezodermalnych (naczyniakowatość powstaje w 2 miesiącu, zaś mikrogyria po 5 miesiącu życia płodowego), lub też wskutek pierwotnych zmian ektodermalnych jako współistniejące zaburzenie rozwojowe. Obecność zwapnień w korze, pomimo że nie jest patognomoniczna dla tego zespołu, występuje prawie w 80% opisywanych przypadków. Patogeneza tych zwapnień nie jest znana. Większość autorów (Bergstrand i wsp. 1936, Scherer 1935, Paters 1939) podaje, że pierwotnie wytrącają się sole w otoczeniu kapilarów i pre-

kapilarów, prowadząc do zaburzeń w odżywianiu tkanek i zaniku. Peters (1956) uważa, że ze zmienionych i maksymalnie poszerzonych naczyń przedostają się wysokobiałkowy płyn, do którego wtórnie przenikają sole wapnia. W naszym przypadku złogi pseudowapnia stwierdziliśmy wyłącznie w okolicy potylicznej kory niezbyt liczne — co może tłumaczyć ujemny przyżyciowo obraz radiologiczny.

Inne zmiany towarzyszące zespołowi (zaniki, schorzenia komórkowe) są prawdopodobnie następstwem przewlekłych stanów niedotlenieniowych w przebiegu padaczki.

* Autorki dziękują dyrektorowi Szpitala w Drewnicy dr med. Z. Jaroszewskiemu za udostępnienie danych klinicznych oraz przekazanie do opracowania materiału sekcyjnego mózgowego.

К. Висьневска, А. Тарашевска

БОЛЕЗНЬ ШТУРГЕ-ВЕБЕРА С МИКРОГИРИЕЙ

Содержание

Случай болезни Штурге-Вебера у 27-летней женщины с полным комплексом клинических симптомов и с первой в польской литературе нейропатологической проверкой. Морфологические изменения в были симметрическими и заключались в присутствии ангиональных изменений в подпаутинном пространстве, в расстройствах в обмотках типа мелкозавитого, сильнее всего выраженного в лобных и затылочных долях, где, кроме того, констатированы были добавочные завитки, в больших атрофиях и клеточных изменениях и в появлениях пластов псевдокальция в I, II, III слое затылочной коры.

В дискуссии представлен был ряд интересных взглядов на тему этиопатогенеза этого комплекса. Все, до сих пор клинически описанные в польской литературе случаи болезни Штурге-Вебера были сопоставлены.

K. Wiśniewska, A. Taraszewska

STURGE-WEBER DISEASE WITH MICROGYRIA

Summary

A case of Sturge-Weber disease in a 27-year-old woman with the full syndrome of clinical symptoms and the first neuropathologic verification in the Polish literature is reported. The morphologic lesions in the central nervous system were symmetric and consisted in angiomatic changes in the subarachnoid space, microgyria, especially of the frontal and occipital lobes, presence of supernumerary gyri, extensive atrophy and cellular changes, and presence of pseudocalcific deposits in the I, II and IIIrd layers of the occipital cortex. Various views on the etiopathogenesis of the syndrome are discussed. A complete list of clinically described cases of Sturge-Weber disease in the Polish literature is given.

PIŚMIENNICTWO

1. Alexander G. L., Norman R. M.: The Sturge-Weber syndrome. Bristol 1960.
2. Bergstrand H., Olivecrona H., Tonnis W.: Gefäßmissbildungen und Gefäßgeschwulste des Gehirns. Georg Thieme, Leipzig 1936.
3. Ferens E., Teppa S.: Choroba Sturge-Webera. Pol. Tyg. Lek. 1949, 4, 197—201, 230—233.
4. Hoeve van der.: Eine vierte Phakomatose. Ber. über die 51 Zusammenkunft der Dtsch. vierte Ophthalm. Ges. Munchen. Bergmann J. F. 1936.
5. Kalischer S.: Ein Fall von Teleangiektase (Angiom) des Gesichts und der weichen Hirnhaut. Arch. f. Psychiatr. 1901, 34, 171—180.
6. Kautzky R.: Die Bedeutung der Hirnhaut-Innervation und ihre Entwicklung für die Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1949, 161, 506—525.
7. Knobloch J.: Choroba Sturge-Webera. Pol. Tyg. Lek. 1962 17, 1266—1268.
8. Koch G.: Beitrag zur Erbllichkeit der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. Ges. Neurol. Psychiatr. 1940, 163, 614—623.
9. Lenartowska I.: Przypadek zespołu Sturge'a-Webera. Ped. Pol. 1956, 10, 1129—1132.
10. Lichtenstein B. W., Rosenberg C.: Sturge-Weber-Dimitri's disease. Report of an abortive case. Observations on the form. Chemical nature and pathogenesis of the cerebral cortical concretions. J. of Neuropath. 1947, 6, 369—382.
11. Limburska K.: Naczyniak zwykły twarzy i niektóre zespoły chorobowe z nim związane. Cz. Stomat. 1965, 18, 129—137.
12. Michałowski R.: O utajonej postaci choroby Sturge-Webera. Pol. Tyg. Lek. 1952, 7, 646—649.
13. Peters G.: Sturge-Weberschen Krankheit. Henke-Lubarsch Hdb. d. spez. path. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen Heidelberg 1956, 13, 14, 696—716.
14. Peters G.: Zur Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. Ges. Neurol. 1939, 164, 365—379.
15. Piotrowski A., Wocjan J.: Przypadek choroby Sturge-Webera leczony operacyjnie. Klinika Oczna. 1965, 35, 83—87.
16. Popielarska A., Krupińska J., Suffczyńska-Kotowska M.: Przypadek pełnego zespołu Sturge'a-Webera u 13-miesięcznego niemowlęcia. Wiad. Lek. 1963, 16, 821—824.
17. Romanowski B., Kasperek S., Marek J.: Przypadek choroby Sturge-Webera. Pol. Przegl. Radiol. 1960, 24, 1—4.
18. Scherer E.: Über die pialen Lipome des Gehirns. Z. Ges. Neur. 1935, 154, 45—61.
19. SolarSKI Z.: Naevus flammeus faciei et glaucoma. Klinika Oczna. 1957, 27, 55—58.
20. Suletrowska A., Bilikiewicz O.: Przypadek choroby Sturge-Webera z organicznymi zaburzeniami charakteru. Neurol. Neuroch. i Psych. Pol. 1958, 8, 121—125.
21. Wojciechowska K., Rytłowa W.: Niepełny zespół choroby Sturge-Webera. Cz. Stomat. 1965, 18, 251—255.
22. Wojtowicz S., Emeryk B.: Przypadek choroby Sturge-Webera. Klinika Oczna. 1958, 28, 357—363.

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

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. W przestrzeni podpajęczynówkowej liczne, różnej średnicy cienkościenne naczynia. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 1. Numerous thin-walled blood vessels of different diameters in the subarachnoid space. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 100.

Ryc. 2. Konwoluty naczyniowe występujące głównie w przestrzeniach podpajęczynówkowych nad płacami potylicznymi. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 2. Vascular convolutes mainly in the subarachnoid space over the occipital lobes. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 100.

Ryc. 3. Liczne naczynia cienkościenne o dużych średnicach, w których poza śródbłonkiem, pojedynczymi włóknami kolagenowymi czy mięsnymi nie stwierdza się innych elementów morfologicznych ściany. Parafina. Van Gieson. Pow. 100 X.

Fig. 3. Numerous thin-walled blood vessels of large diameters with no other morphologic elements in their walls besides endothelium and a few collagen and muscle fibers. Van Gieson. Magn. X 100.

Ryc. 4. Wszystkie badane okolice kory mają zawoje wąskie, rowki głębokie, bardzo wąskie pasma istoty białej. Zawój górny płata czołowego lewego. Parafina. Heidenhain. Zdjęcie ze skrawka wielkości naturalnej.

Fig. 4. All the cortical regions have narrow gyri, deep sulci, and very narrow zones of white substance. Superior gyrus of the left frontal lobe. Paraffin. Heidenhain. Photographs of a section of natural size.

Ryc. 5. Głębokie rowki międzyzawojowe tworzą liczne rozgałęzienia. Płat potyliczny. Parafina. Heidenhain. Zdjęcie jw.

Fig. 5. Deep intergyral sulci forming numerous ramifications. Occipital lobe. Paraffin. Heidenhain. Photograph as above.

Ryc. 6. Zawój dodatkowy w płacie czołowym, płytko wnikający w korę. Parafina. Fiolet-krezyłu. Powiększenie jw.

Fig. 6. Accessory gyrus of the frontal lobe, penetrating the cortex shallowly. Paraffin. Cresyl violet. Magnification as above.

Ryc. 7. Bezwarstwowa wypustka w płacie potylicznym lewym tworząca mały zawój dodatkowy. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Powiększenie jw.

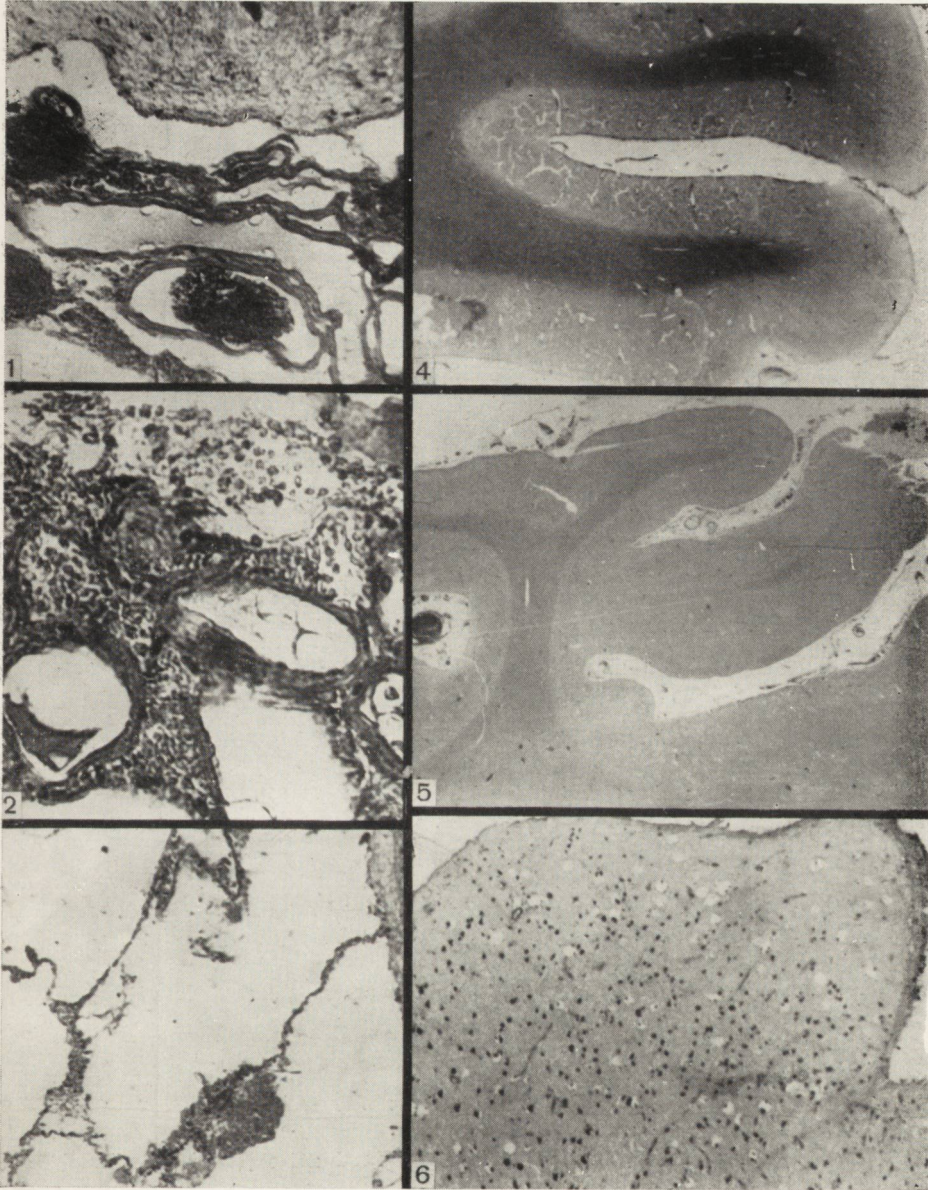
Fig. 7. Nonstratified process in the left occipital lobe forming a small accessory gyrus. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. as above.

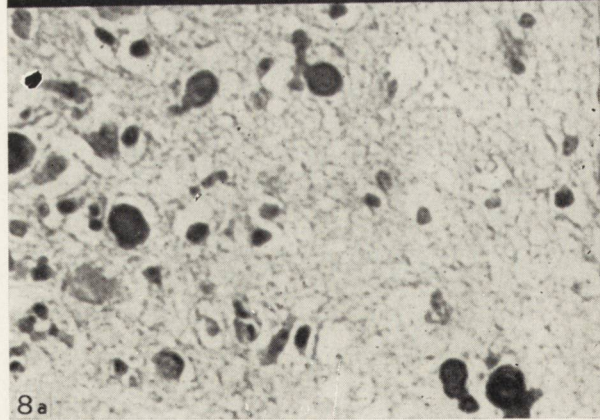
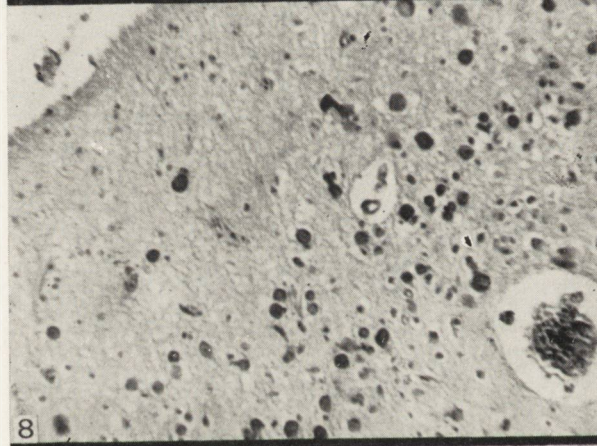
Ryc. 8. a. Złogi pseudowapnia występujące w I, II, III-ciej warstwie kory w płacie potylicznym luźno w tkance, przy naczyniach włosowatych, a także w komórkach nerwowych czy glejowych. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 8. a. Pseudocalcific deposits in the I, II and IIIrd cortical layers in the occipital lobe, lying loosely in the tissue near capillaries, and also in nerve and glial cells. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 100.

Ryc. 8. b. Te same złogi. Pow. 280 X.

Fig. 8. b. The same deposits. Magn. X 280.





HEINZ A. F. SCHULZE, EVA DAVID

BESONDERHEITEN BEI DER SUBAKUTEN SKLEROSIERENDEN
LEUKOENZEPHALITIS IM VERGLEICH EINIGER DEUTSCHER
UND POLNISCHER FÄLLE

Aus der Nervenlinik zu Berlin

Direktor: prof. dr K. Leonhard

Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin

Direktor: prof. dr L. H. Kettler

Aus der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

Direktor: prof. dr A. F. Schulze

Aus dem Institut für Neuropathologie der Polnischen

Akademie der Wissenschaften zu Warschau

Direktor: prof. dr E. Osetowska

Die Einordnung der von Dawson (1933), Pette und Döring (1939) und van Bogaert (1945) beschriebenen Enzephalitisformen wird bis heute unterschiedlich gehandhabt. Es wird allgemein angenommen, dass sie in eine Gruppe gehören, deren Ätiologie bisher nicht geklärt, mit grosser Wahrscheinlichkeit jedoch virusbedingt ist. Pette und Döring erwähnten in ihrer Arbeit die „Einschlusskörperchenenzephalitis“ Dawson's noch nicht. Später betonten Pette und Kalm (1950, 1953) das Gemeinsame der von Pette und Döring beschriebenen Panenzephalomyelitis mit der von van Bogaert gegebenen Charakterisierung der subakuten sklerosierenden Leukoenzephalitis. Auch van Bogaert bekräftigte in seiner grundlegenden, 1957 verfassten Studie über die Variationsbreite der von ihm abgegrenzten Enzephalitisform die Auffassung, dass sich die erwähnten unterschiedlichen Krankheitsbezeichnungen auf eine nosologische Einheit beziehen. Dieser Meinung schlossen sich in der Folge fast alle Autoren an. Überwiegend wurde der Standpunkt vertreten, dass eine nosologische Unterteilung zumindest so lange nicht berechtigt sei, als diese sich nur auf klinische oder morphologische Varianten stützen kann und ätiologische Differenzierungen nicht möglich sind.

Um so verwirrender musste sich die zum Teil wahllose Anwendung der Krankheitsbezeichnungen auswirken, zumal keine der Benennungen gleichzeitig den Besonderheiten dieser Gruppe einerseits und der

Variationsbreite andererseits gerecht wird. Einige Bearbeiter versuchten, dieser Situation zu entsprechen, indem sie möglichst allgemeine Bezeichnungen wählten und die Namen der genannten Verfasser den ersten grundlegenden Mitteilungen hinzufügten, wie Kolář (1965); „Subakute Enzephalitis (Dawson-Pette-Döring-Bogaert)“ oder modifizierte Termini benutzten, wie Tariska (1959, 1961); „Subakute progressive Panenzephalitis“. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass auch Fälle mit chronischem Verlaufskarakter publiziert wurden, die im übrigen die typischen Merkmale dieser Enzephalitisgruppe aufweisen.

Neben der individuellen Handhabung der Terminologie durch die einzelnen Autoren ergaben sich in bestimmten Ländern weitgehend einheitliche Benennungen. In dieser Hinsicht ist der Einfluss der jeweils vorherrschenden neuropathologischen Schule oft unverkennbar. So hat sich in Ungarn die Bezeichnung „Panenzephalitis“ am meisten durchgesetzt, um den Umstand zu betonen, dass alle Fälle dieser Krankheitsgruppe sowohl Rinden- als auch Markläsionen aufweisen, eine Tatsache, die auch von van Bogaert (1957) durchaus betont wird. Mit dem Namen „Leukoenzephalitis“ sollten aber „der Befall der weissen Substanz“ als „Ausgangspunkt der Beobachtungen“ und die besondere Bedeutung hervorgehoben werden, die der „Beteiligung insbesondere der weissen subkortikalen Formation“ zugemessen wurde. Die enge Verbindung der polnischen Enzephalitisforschung mit der van Bogaert'schen Schule kommt in der fast ausschliesslichen Anwendung des Terminus „subakute, sklerosierende Leukoenzephalitis (LESS)“ zum Ausdruck, dem auch die von Dawson und Pette-Döring beschriebenen Formen als besondere Typen bewusst untergeordnet werden.

Unabhängig von diesen mehr zufälligen und äusseren Einflüssen auf die Terminologie bleibt aber auch die Frage zu prüfen, ob echte regionale Besonderheiten der Erscheinungsbilder feststellbar sind. Immerhin deuten die bisher vorliegenden Veröffentlichungen eine unterschiedliche Häufigkeit und zahlenmässige Entwicklung des Vorkommens an. So wurde von Horányi (1955) auf die Zunahme der Panenzephalitis nodosa in Ungarn hingewiesen.

Im deutschsprachigen Schrifttum fällt eine grössere Uneinheitlichkeit der Auffassungen auf. Bonhoff (1948) lehnte jede genauere Zuordnung ab und schlug vor, „zu der weniger präjudizierenden Bezeichnung“ atypische Enzephalitis „zurückzukehren“. Leonhard (1951, 1952) kommt das Verdienst zu, schon frühzeitig eine ausführliche klinische Beschreibung des Krankheitsbildes gegeben und ohne Kenntnis der pathologisch-anatomischen Befunde eine klare Abgrenzung gegenüber der epidemischen Enzephalitis vorgenommen zu haben. Dagegen hielt er die Trennung von der Panenzephalitis Pette-Döring für schwierig, meinte aber

davor warnen zu sollen, „die Grenzen zwischen den beiden Formen zu sehr zu verwischen“; „Wenn man zuviel zusammenfasst, läuft man Gefahr, Feinheiten zu übersehen, die man beachten sollte“. Auf Grund von 10 eigenen Verlaufsbeobachtungen gab er folgende Trias von Symptomen als typisch an; „die Bewusstseinstörung ohne Beziehung zur Schlafsucht, die Zwangshaltungen mit Bevorzugung der Streckstarre und die unwillkürlichen Bewegungen von tikartigem, athetotischem oder torsionsdystonischem Charakter“. Neuerdings vertreten Lehmann und Ule (1964) die Auffassung, dass es sich bei den genannten Formen um klinisch eindeutig trennbare, selbständige Krankheitseinheiten handelt. Die Verfasser, die sich auf eine statistische Auswertung von 56 Literaturfällen stützen, stehen damit im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren, die sich ausdrücklich mit dieser Frage befassten, wie z. B. Kalm (1952), Wolfram u. Wünscher (1954), Petsche, Schinko u. Seitelberger (1961), Usunoff, Bojinov a. Georgiev (1961), Elsaesser, Boussejot u. Gibb (1963) und Prill u. Spaar (1965).

Im Folgenden sollen eigene Erfahrungen mitgeteilt werden, die sich zunächst auf 3 Fälle beziehen, deren klinischer Verlauf während des gesamten Aufenthalte in der Berliner Universitätsnervenklinik bis zum tödlichen Ausgang beobachtet werden konnte. Die Sektionen wurden im Pathologischen Institut der Humboldt-Universität ausgeführt. Gehirn und Rückenmark wurden in der Neuropathologischen Abteilung des Instituts und im Laboratorium für klinische Neuroanatomie der Nervenklinik histologisch verarbeitet, nachdem der makroskopische Gehirnbefund durch die Inspektion der am Makrotom gewonnenen Frontalscheiben ergänzt wurde. Für die vorliegende Bearbeitung standen ausführliche klinische Aufzeichnungen und das gesamte anatomische Material zur Verfügung. Die Fälle 4 bis 11 wurden uns von Frau Professor Osetowska freundlicherweise zur vergleichenden Auswertung überlassen. Die klinischen Angaben entnahmen wir den epikritischen Berichten der einsendenden Krankenhäuser. Die histologischen Befunde erhoben wir an den im Warschauer Institut vorliegenden Originalpräparaten.

KASUISTIK

Fall 1. Ronald M. Erreichtes Lebensalter; 3 Jahre, 9 $\frac{3}{4}$ Monate. Sektionsnr. des Pathologischen Instituts K 9/62. Labor-Nr. der Nervenklinik; 4/62. Krankheitsdauer; 5—6 Monate.

Histologischer Befund; Die entzündlichen Veränderungen werden charakterisiert durch eine teils diffuse, teils knötchenförmige Gliawucherung und durch Bildung von lympho-plasmozytären perivasa-

len Infiltraten (Abb. 1). In allen befallenen Regionen stehen die Knötchenbildungen im Vordergrund. Bei einem ausgedehnten entzündlichen Befall von Rinde und Marklager beider Okzipitallappen und von den Thalami nimmt der entzündliche Prozess nach kaudal weiter zu und tritt in ungewöhnlich ausgedehnter Form in Substantia nigra, Nucl. ruber, Nucl. dentatus und Olivenkernen beiderseits hervor. Dagegen sind die entzündlichen Voränderungen in beiden Fronto-Parietallappen nur mässig und in Medulla oblongata sowie in der grauen Substanz des Zervikalmarkes nur ganz geringgradig ausgebildet. Die Markscheiden innerhalb beider Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen sowie in den Kleinhirnhemisphäre sind fleckförmig und streifenartig aufgeheilt. Besonders um die Seitenventrikel finden sich grössere Entmarkungsbereiche. Neben einem deutlichen perivaskulären Fettabbau in Frontallappen, Stammganglien, Pons und Kleinhirnmark liegen diffuse Fettkörnchenzellansammlungen im subkortikalen Markbereich beider Okzipitallappen, des rechten Frontal und des linken Parietallappens sowie in den Thalami vor. Eine erhebliche Gliafaserentwicklung ist um die Seitenventrikel, in den subkortikalen Markanteilen der Parietallappen und Okzipitallappenregionen sowie in beiden Kleinhirnhemisphären zu verzeichnen. Erhebliche Ganglienzellschäden und Zelluntergänge sind in Nucl. niger, Nucl. ruber, Nucl. dentatus und Olivenkerngebiet beiderseits zu beobachten. In den meisten Rindengebieten findet sich ein ausgeprägter Status spongiosus (Abb. 2).

Fall 2. Uwe T. Erreichtes Lebensalter; 12 Jahre, 2 Monate. Sektionsnr. des Pathologischen Instituts; K 120/63. Labor-Nr. der Nervenlinik; 24/63. Krankheitsdauer; 4—5 Monate.

Histologischer Befund; Im Vordergrund der pathologisch-anatomischen Veränderungen steht die Entzündung in Form einer teils diffusen, teils knötchenbildenden Gliawucherung (Abb. 3) zusammen mit lymphoplasmazellulären Infiltrationen der Gefässcheiden. Was die Lokalisation betrifft, so sind die enzephalitischen Veränderungen frontoparietal deutlich ausgeprägt und am stärksten in den Okzipitallappen und in den Thalami entwickelt bei nur geringer Beteiligung der Temporalregionen einschliesslich des Gyrus hippocampi, der Stammganglien, des Mittelhirns und des Hirnstamms sowie der Nucl. dentati. Markscheidendegenerationen und Gliafaserbildung lassen sich nicht nachweisen. Der Fettabbau ist ganz geringgradig und auf einzelne perivaskuläre Räume beschränkt.

Fall 3. Brunhilde J. Erreichtes Alter; 23 Jahre, 3 Monate. Sektionsnr. des Pathologischen Instituts; 1126/64. Labor-Nr. der Nervenlinik; 43/64. Krankheitsdauer; 7 Jahre, 8 1/2 Monate.

Histologischer Befund; Es liegt ein fast über das gesamte Zentralnervensystem ausgebreiteter entzündlicher Prozess vor, dessen Merkmale eine diffuse Gliaproliferation, perivaskuläre Rundzellularinfiltrate und vereinzelt mikrogliöse Knötchenbildungen in weisser und grauer Substanz sind. Zusätzlich lassen sich in grosser Zahl in Ganglienzellen und Oligodendroglia an Orten der stärksten Entzündung intranukleäre Einschlusskörperchen vom Typ A Cowdry nachweisen (Abb. 3). Die entzündlichen Veränderungen der Rinde treten überall etwas hinter den sehr ausgeprägten Entzündungserscheinungen im Marklager zurück, an denen besonders die subkortikalen Marksäume beteiligt sind. Die entzündlichen Veränderungen sind am stärksten ausgeprägt in beiden Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen sowie in den Thalami, während die Gebiete des Nucl. caudatus, des Putamen, des Pallidum, Claustrum und Hypothalamus sowie der Substantia nigra, Pons und Medulla oblongata nur sehr geringgradig von der Entzündung betroffen sind. Grössere Teile der Marklager sämtlicher Lappenregionen zeigen ausgedehnte Demyelinisationen (Abb. 5 u. Abb. 6). Gleichzeitig besteht eine hochgradige Fasergliose im gesamten Marklagerbereich, die ihre stärkste Ausbildung in den subkortikalen Marklagerabschnitten findet. Hier sind überall in mässiger Häufigkeit auch Alzheimersche Fibrillenveränderungen nachweisbar (Abb. 7). Parieto-okzipital weisen die unteren Rindenschichten eine Vermehrung faserbildender Astrozyten auf. Bis auf eine streckenweise diffuse Ansammlung von Fettkörnchenzellen im subkortikalen Markbereich der rechten Frontal- und Okzipitallappen beschränkt sich der Fettabbau nur auf einzelne perivaskuläre Räume. Herdförmige Ganglienzellausfälle lassen sich in der 3. und 4. Schicht beider Parietal- und Okzipitallappen nachweisen.

Fall 4. Andrzej P. Erreichtes Lebensalter; 7 Jahre. Eingangs- Nr.; N 39/60. Krankheitsdauer; 34 Monate*.

Histologischer Befund; Der Krankheitsprozess äussert sich in einer Entzündung in Form einer diffusen und knötchenförmigen Mikroglia-wucherung sowie einer Ausbildung von perivasalen lymphoplasmazellulären Infiltraten. Die entzündlichen Veränderungen breiten sich in grauer und weisser Substanz über das gesamte Gross- und Kleinhirn aus, sind jedoch am stärksten in beiden Temporallappen, in den Ammonshorngebieten und in den Okzipitallappen zu beobachten. Während der Fettabbau nur ganz geringfügig ist, zeigen die Marklager beider Temporal- (Abb. 8), Parietal- und Okzipitallappenregionen sowie die Capsula externa, das Striopallidum und die unmittelbare Umgebung der Nucl. dentati deutliche Markfaserdegenerationen. In diesen von der

* Kasuistische Bearbeitung siehe auch; Zelman (1963).

Entmarkung betroffenen Gebieten fällt eine besonders dichte Gliafaserverentwicklung auf, die sich in geringerem Masse auch auf die übrigen Hemisphärenmarklager ausdehnt.

Fall 5. Marian T. Erreichtes Lebensalter; 19 Jahre. Eingangsnr.; N 43/61. Krankheitsdauer; 5 Monate.

Histologischer Befund; Entzündliche Veränderungen und ausgedehnte Entmarkungsprozesse sind das morphologische Substrat dieses Falles. Der Entzündungskomplex setzt sich zusammen aus einer diffusen Mikroglia proliferation, einer nur lockeren Stäbchengliawucherung in den unteren Rindenschichten aller Grosshirnlappen, einer Bildung von mikroglösen Knötchen sowie perivasalen mesodermalen Infiltraten (Abb. 9). Während alle Teile des Gross und Kleinhirns von der Entzündung in wechselnder Stärke betroffen sind, haben die entzündlichen Veränderungen ihren Höhepunkt im Bereich der Frontal- und Okzipitallappen, der Zentral- und der Ammonshornregion beiderseits, der Mittelhirnhaube, den basalen Ganglien und dem Kleinhirn. Die ausgedehnten Entmarkungsvorgänge sind in beiden Temporallappen, in der Capsula externa und interna sowie okzipital und in beiden Kleinhirnhemisphären zu finden. Ein Fettabbau und eine Gliafaserbildung sind nicht nachzuweisen.

Fall 6. Jerzy N. Erreichtes Lebensalter; 16 1/2 Jahre. Eingangsnr.; N 44/61. Krankheitsdauer; 1 Jahr, 5 Monate.

Histologischer Befund; Das morphologische Bild wird von der Entzündung beherrscht, die ihren Ausdruck vor allem in zahlreichen lympho-plasmazellulären Infiltraten um Gefässe und Kapillaren in grauer und weisser Substanz sowie in einer diffusen Proliferation von Mikroglia und Astrozyten findet. Die mikroglösen Knötchenbildungen treten dagegen mehr in den Hintergrund. Der Entzündungsprozess ist am stärksten innerhalb der Okzipitallappenpole, in Umgebung der Fissura calcarina, in den Ammonshornregionen, und in den Thalami ausgeprägt. Das Kleinhirn und die Medulla oblongata sind am wenigsten betroffen. Auffallend ist ein erhebliches Ödem der gesamten weissen Substanz. Dagegen kommt es nur im Bereich des rechten Frontallappens (Abb. 10) sowie in beiden Temporal- und Okzipitallappen und in unmittelbarer Umgebung der Nucl. dentati (Abb. 11) zu ausgedehnteren Entmarkungen. Eine Gliafaserbildung fehlt vollständig.

Fall 7. Bożena M. Erreichtes Alter; Jahre. Eingangsnr. 8/62. Angaben über Anamnese, Krankheitsverlauf und klinische Symptomatik standen uns leider nicht zur Verfügung. Differentialdiagnostisch wurde in erster Linie eine Enzephalomyelitis angenommen, aber auch das Vorliegen einer Leukodystrophie erwogen.

Histologischer Befund; Es liegt ein schweres panenzephalitisches Krankheitsbild vor, welches sich in einer diffusen Proliferation protoplasmatischer Astrozyten und Mikroglia sowie in lympho-plasmazellulären Infiltraten und mikrogliösen Knötchenbildungen in grauer und weisser Substanz äussert. Die stärkste Beteiligung an dem entzündlichen Geschehen zeigen beide Frontallappen, die Stammganglien (Abb. 12, u. 13) und die Nucl. dentati. In den Kleinhirnkernen sind erhebliche ischämische Ganglienzellschädigungen feststellbar. Die Markcheiden lassen nur diskrete streifenförmige Aufhellungen parieto-okzipital und im Gyrus hippocampi beiderseits erkennen. Im Bereich der Nucl. dentati ist eine dichte Gliafaserentwicklung zu verzeichnen. Das Ependym des Aquaeduktes ist im Sinne einer Ependymitis granulalis verändert.

Fall 8. Stanisław R. Erreichtes Lebensalter; 16 Jahre, 3 Monate. Eingangsnr.; 89/62. Krankheitsdauer; 5 Jahre*.

Histologischer Befund; Ausgedehnte Entmarkungsprozesse (Abb. 14) im Zusammenhang mit diffusen Fettkörnchenzellansammlungen in weisser Substanz erstrecken sich auf die Marklager aller Lappenregionen und haben ihre grösste Ausdehnung in den Okzipitallappen. Innerhalb von Capsula interna, Tractus opticus und Striopallidum beiderseits gehen die Entmarkungen erheblich zurück und verschonen den Hirnstamm und das Kleinhirn vollständig. Im gesamten Rückenmark besteht eine sekundäre Degeneration der lateralen und ventralen Pyramidenbahnen beiderseits. Die entzündlichen Vorgänge in Form einer diffusen Proliferation von Mikroglia, Stäbchenglia (Abb. 15). Oligodendroglia und Astrozyten sowie in Form von perivaskulären lympho-plasmazellulären Infiltraten und mikrogliösen Knötchenbildungen erstrecken sich sowohl auf die graue und weisse Substanz sämtlicher Lappen als in gleicher Intensität auch auf die Stammganglien, die Thalami, die Ammonshornregionen und die Nucl. dentati. In Richtung auf den Hirnstamm gehen die entzündlichen Veränderungen weitgehend zurück und lassen sich im Rückenmark nicht mehr feststellen. Diesen Befunden fügen sich eine erhebliche Gliafaserproduktion vor allem im Bereich der Marklager von frontal bis okzipital, perivaskuläre Ödeme und Plasmadiapedese in der weissen Substanz sowie schwere ischämische Ganglienzellschädigungen in Grosshirnrinde und grauen Kerngebieten hinzu.

Fall 9. Tadeusz G. Erreichtes Lebensalter; 15 Jahre. Eingangsnr, 237/62. Krankheitsdauer; 3/4 Jahr.

Histologischer Befund; Der Fall ist durch eine Entzündung charakterisiert, die sich in einer teils diffusen, teils knötchenförmigen

* Kasuistische Bearbeitung siehe auch; Zelman (1963).

Mikroglia proliferation und in perivasalen lympho-plasmazellulären Infiltraten manifestiert. Der Schwerpunkt der entzündlichen Veränderungen betrifft die Rindenabschnitte, wobei die Okzipitallappen, sowie ausserdem die Capsulae internae und die Stammganglien am stärksten befallen sind. Dagegen sind die Substantia nigra und das gesamte Rückenmark frei von Entzündungserscheinungen. Der Fettabbau beschränkt sich nur auf einzelne perivaskuläre Gitterzellansammlungen. Die Markscheiden sind lediglich in den subkortikalen Anteilen der Frontal- und Parietallappen etwas aufgehellt. Eine erhebliche Gliafaserentwicklung ist in der weissen Substanz beider Okzipitallappen sowie in geringerem Masse in den Marklagern der Fronto-Parietalregionen beiderseits zu beobachten.

Fall 10. Maria S. Erreichtes Lebensalter; 8 Jahre, 7 Monate. Eingangsnr.; 78/65. Krankheitsdauer; 6 Monate.

Histologischer Befund; Der Schwerpunkt der entzündlichen Veränderungen liegt in der weissen Substanz beider Grosshirn- und Kleinhirnhemisphären, wo eine ausserordentlich dichte mikrogliöse und astrozytäre Proliferation in Gemeinschaft mit zahlreichen ausgedehnten perivaskulären entzündlichen Infiltraten vorliegt, während mikrogliöse Knötchenbildungen nur sehr vereinzelt auftreten. In der Rinde herrscht eine lockere Proliferation von Hortegaglia vor neben wenigen und ganz vereinzelt Zellinfiltraten (Abb. 16). Von allen Regionen sind die Okzipitallappen am stärksten befallen. Die Entzündung zeigt einen deutlichen Rückgang im Bereich von Hirnstamm und Kleinhirn und verebbt in Medulla oblongata und Halsmark vollständig. Bei einer beträchtlichen Gliafaserentwicklung in den Marklagern aller Lappen sind Entmarkungen nur diskret in streifenförmiger Ausdehnung fronto-temporo-okzipital zu beobachten.

Fall 11. Aniela K. Erreichtes Lebensalter; 14 1/2 Jahre. Eingangsnr.; 79/65. Krankheitsdauer; 4 Monate.

Histologischer Befund; Die Entzündung manifestiert sich in einer diffusen Proliferation von Mikroglia und Astrozyten sowie in den sehr zahlreichen perivasalen gliös — mesodermalen Infiltraten. Dagegen sind die mikrogliösen Knötchenbildungen nur verhältnismässig selten anzutreffen. Hervorzuheben ist die sehr ungleichmässige Verteilung der entzündlichen Veränderungen. So sind am stärksten die Fronto-Praeentzionalregionen beiderseits betroffen, danach folgen die Thalami, die Hypothalami und die Substantia nigra. In den Temporal-, den Parietal- und den Okzipitallappen sind die entzündlichen Vorgänge weitaus geringer und schwächen sich im Bereich des Hirnstammes, des Halsmarkes und des Kleinhirns noch weiter ab. Die Markscheiden sind bis auf ein-

zelne streifenförmige Aufhellungen der parietalen Marklager intakt. Die Gliafaserentwicklung ist am stärksten wallartig um die Seitenventrikel herum ausgebildet. Dagegen zeigen die übrigen Marklageranteile aller Lappen nur eine zarte diffuse Faserentwicklung.

DISKUSSION

Allein die von uns in Berlin beobachteten Fälle 1 bis 3 lassen die grosse Spielbreite der Gestaltung bei dieser Krankheitsgruppe erkennen. Trotz unterschiedlichen Erkrankungsalters, des subakuten Verlaufscharakters bei den ersten beiden Fällen und einer deutlichen Chronizität bei der dritten Kranken haben doch alle drei Fälle eine Reihe von typischen Symptomen gemeinsam, wie sie von Leonhard und anderen für die Leukoenzephalitis beschrieben wurden. Auch die histologischen Befunde weisen einerseits typische gemeinsame Züge der van Bogaertschen Enzephalitisgruppe, andererseits zum Teil bemerkenswerte individuelle Besonderheiten auf. Auf die charakteristischen histologischen Veränderungen, wie sie im allgemeinen bei diesen Enzephalitisformen anzutreffen sind, braucht hier nicht nochmals eingegangen zu werden. Sie wurden in den bereits zitierten Arbeiten und z. B. kürzlich wieder von Dąbska (1965) eigens dargestellt.

Der histopathologische Befund unseres Falles 1 verdient wegen des starken Befalles des Nucleus niger besonderes Interesse. Im Vergleich mit unserer eigenen und der in der Literatur mitgeteilten Kasuistik ergibt sich eine bemerkenswerte Sonderstellung. Bisher wurde nur über wenige Fälle berichtet, die durch hochgradige Niger-Schädigungen und gleichzeitiges Hervortreten eines voll ausgebildeten Parkinson-Syndroms gekennzeichnet waren. Das Schrifttum wurde von Mossakowski und Mathieson (1961) ausgewertet, die einen eigenen Fall dieser Art beobachteten. Ganglienzellausfälle und zum Teil hochgradige Läsionen des Nucleus niger sind allerdings häufiger im Rahmen der subakuten sklerosierenden Enzephalitis beschrieben worden. Weil klinisch die Manifestation eines ausgeprägten Parkinsonsyndroms aber fast immer ausbleibt, folgern Mossakowski und Mathieson, dass nur eine schwere Niger-Schädigung in einem frühen Krankheitsstadium dazu führe und vermuten, dass ein ausgedehnter Befall dieses Gebietes allein nicht ausreiche. Die Ausbildung des Parkinsonsyndroms wurde jedoch in unserem Falle erst gegen Ende der Krankheitsentwicklung deutlich. Wir sehen uns deshalb veranlasst, dieser Fragestellung gesondert nachzugehen (David, Müller, Schulze, 1966). Im übrigen entspricht das ganze klinische Bild der von Leonhard gegebenen Beschreibung, nicht aber einer Economoschen

Enzephalitis. In auffälliger Übereinstimmung enthält der histologische Gesamtbefund mit seinen hervortretenden mesenzaphal-metenzaphalen Läsionen nur Züge der epidemischen Enzephalitis innerhalb weit darüber hinausgehender Veränderungen. Die Gliawucherung übertrifft bei weitem die Ausbildung der mesodermalen perivasalen Infiltrate. Art und Ausbreitung der lympho-plasmozytären Infiltration, Ödemnekrosen, sekundäre Entmarkung und Stäbchenglia-Proliferation sind typisch für die van Bogaertsche Enzephalitisgruppe.

Die genauere Überprüfung unserer eigenen Fälle zeigt, dass sowohl Niger-Schädigungen einerseits als auch partielle Parkinson-Syndrome andererseits mehr oder weniger ausgeprägt nicht so selten Bestandteile des Gesamtbildes sind. Rigor, Tremor oder Hypomimie waren einzeln oder kombiniert des öfteren nur vorübergehend während bestimmter Zeitabschnitte der Krankheitsentwicklung zu beobachten, ohne dass dafür besondere Gesetzmässigkeiten ohne weiteres erkennbar sind. Im Gegensatz zur klinischen Analyse über den gesamten Krankheitsverlauf gibt uns der Sektionsbefund nur Auskunft über den morphologischen Endbefund des Krankheitsprozesses. Die Gestaltung des vollständigen klinisch-anatomischen Bildes ist offenbar von vielen Faktoren abhängig und im zeitlichen Ablauf grösseren Wandlungen und Schwankungen unterworfen. Wir zweifeln nicht daran, dass das Zusammentreffen bestimmter Faktoren für die Gestaltung wesentlich ist. Eine präzise Beurteilung der anatomisch-klinischen Korrelationen scheidet aber daran, dass zwischenzeitlich auftretende Syndrome nicht mit dem gleichzeitig bestehenden Schädigungsmuster der Strukturen verglichen werden können. Aus diesem Grunde verdienen seltene Extremfälle, wie der von Mossakowski und Mathieson beschriebene und unser erster Fall, besondere Beachtung.

Die Variationsbreite der sklerosierenden Enzephalitis zeigt sich auch darin, dass gelegentlich Abweichungen vom typischen, meist innerhalb von mehreren Monaten zum Tode führenden Verlaufscharakter vorkommen. Dowżenko und Wender (1964) wiesen auf Remissionen im Krankheitsablauf hin.

Verhältnismässig selten sind Fälle mit verlängerter Überlebensdauer. Krücke (1957) bezeichnete Verläufe bis zu 26 Tagen als akut, von 2 bis 6¹/₂ Monaten als subakut und von mehr als einem Jahr als chronisch. Gutewa und Osetowska (1961) die mit der ausführlichen Wiedergabe einer sich über 5 Jahre erstreckenden Krankengeschichte und der elektroenzephalographischen und histopathologischen Besonderheiten dieses Falles die chronische Form der subakuten sklerosierenden Enzephalitis genauer beschrieben, betrachteten nur solche Fälle als chronisch, die neben einer verlängerten Entwicklung im ganzen klinischen Bild den

chronischen Charakter erkennen lassen. Die Sichtung der bis zu dieser Arbeit bekannten Literaturfälle mit längerer Verlaufszeit ergab, dass diesen Kriterien nur 4 von 16 Fällen standhielten.

Unter unseren Kranken befinden sich drei mit einer Verlaufszeit von mehr als einem Jahr; Fall 3 mit 7 Jahren und 8 $\frac{1}{2}$ Monaten, Fall 6 mit 1 Jahr und 5 Monaten, Fall 8 mit 5 Jahren. Die Krankheitsdauer der 7. Patientin ist uns nicht bekannt. Bei allen anderen währte der klinische Verlauf zwischen 3 Monaten des vierten und 9 Monaten des neunten Falles. Das Manifestationsalter unserer Kranken lag zwischen 3 Jahren und 4 Monaten unseres ersten und 18 Jahren und 7 Monaten unseres fünften Falles. Eine Abhängigkeit der Verlaufszeit vom Erkrankungsalter ist nicht erkennbar, wenn auch die Patienten mit längerer Überlebenszeit zu den Fällen mit höherem Erkrankungsalter gehören. Bei Anwendung der von Gutewa und Osetowska gegebenen Kriterien können nur die Fälle 3 und 8 als eindeutig chronische Formen gelten. Der chronische Charakter des 8. Verlaufes wurde bereits von Zelman (1963) begründet. Der Fall 3 unserer Berliner Kasuistik gehört zu den längsten bisher klinisch beobachteten Verläufen. Er weist eine Reihe von Übereinstimmungen mit dem Fall 8 von Warschau, aber auch einige Besonderheiten auf. Beide Fälle sind durch plötzlich auftretende erste Symptome gekennzeichnet. Die klinischen Merkmale sowohl als auch die morphologischen Befunde entsprechen trotz einiger atypischer Züge zweifellos der Leukoenzephalitis van Bogaert. Das Verteilungsmuster der Läsionen beider Gehirne ist bei etwa gleicher Intensität der entzündlichen und reparativen Prozesse und bevorzugtem Befall der Grosshirnhemisphären mit deutlicher Abnahme der Schädigungen in kaudaler Richtung typisch für die chronische Form, obwohl die einzelnen morphologischen Veränderungen grundsätzlich die gleichen sind wie bei der subakuten Form.

Bei Fall 3 sind die typischen Züge der chronischen Fälle besonders betont; starke Entmarkung und ausgeprägte Fasergliose, wenig sudanophiles Fett. Differentialdiagnostisch macht sich eine Abgrenzung von der diffusen Sklerose (Schilder) notwendig, die durch den deutlichen Befall der Rinde und der basalen Kerne sowie durch den primären Charakter der entzündlichen Veränderungen gegeben ist (van Bogaert 1956, Majdecki 1962). Der Nachweis von Alzheimerschen Fibrillenveränderungen ist zwar nicht spezifisch für bestimmte nosologische Abgrenzungen, das Hervortreten derselben gerade in demjenigen unserer Fälle mit der längsten Überlebenszeit (von Fall 8 standen Versilberungspräparate nicht zur Verfügung) aber ebenfalls als Hinweis für eine gewisse Chronizität zu werten, wie es schon Krücke (1957) betonte, der sie allerdings auch in einem Fall mit einjähriger Verlaufszeit fand. Immerhin waren

sie bei 7 Fällen von Gullotta (1963) auch nur in einem einzigen Kasus mit 9-jährigem klinischen Verlauf anzutreffen. Als degenerative Veränderungen, die bei Enzephalitiden schon im Kindesalter in Erscheinung treten, sind sie von allgemein pathogenetisch-neuropathologischem Interesse. Dagegen möchten wir dem Vorkommen der Einschlusskörperchen in diesen Präparaten keine besondere Bedeutung beimessen. Man kann wohl nur ein Zusammentreffen verschiedener Faktoren als Erklärung dafür heranziehen, wenn diese bei der Leukoenzephalitis in einem Teil der Fälle darstellbar sind, in anderen Fällen nicht. Krücke (1957, 1960) wies auf mögliche Beziehungen der Enzephalomyelitis mit Einschlusskörperchen zu der Herpes simplex-Enzephalitis hin. Hoff (1960) und Seitelberger (1960) diskutierten auf dieser Grundlage gleichfalls Zusammenhangsfragen einer Virusätiologie. Van Bogaert hob jedoch die noch bestehenden Unklarheiten und Lücken der Beweisführung hervor. Nach histochemischen Untersuchungen von Bozsik, Horányi und Papp (1963) war „eine Differenzierung zwischen dem Virusursprung der Einschlusskörperchen oder ihrer Entstehung durch eine Stoffwechselstörung . . . nicht möglich“. Gullotta und Wechsler (1964) hatten neuerdings Veranlassung, die Frage einer ätiologischen Bedeutung von Coxsackie-Viren des Typs A₂ und B₁ zu erörtern. Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Bouteille, Fontaine, Vedrenne und Delarue (1965) ergaben sich neue Hinweise auf den viralen Ursprung der Einschlusskörperchen und die Abhängigkeit ihrer Darstellbarkeit vom Entwicklungszyklus der Viren.

Auch die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde der übrigen Fälle weisen jeweils individuelle Prägungen und im einzelnen besondere Züge auf, an der Zuordnung des Gesamtbildes zur Gruppe der subakuten sklerosierenden Enzephalitis bestehen aber niemals Zweifel. Die neurohistologischen Veränderungen des 4 Falles zeigen grössere Ähnlichkeit mit der Panenzephalitis Pette-Döring. Eine eindeutige Abgrenzung dieser Formen im Sinne von Lehmann und Ule erscheint uns jedoch nach klinischen und anatomischen Kriterien nicht möglich. In dieser Hinsicht möchten wir uns der von den meisten Autoren vertretenen Ansicht anschliessen, dass eine endgültige Entscheidung bis zur Klärung der ätiologischen Fragen zurückgestellt werden sollte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es zweckmässiger, ohne zu präjudizieren, der vielen Übereinstimmungen wegen alle Fälle als zu einer Gruppe gehörig zu betrachten, dabei aber die individuellen Besonderheiten sorgfältig zu registrieren, um gegebenenfalls später weitere Abgrenzungen vornehmen zu können. Környey (1965) wies darauf hin, dass die Einteilung der Enzephalitiden nach der Ausbreitung der entzündlichen Reaktion (Spatz 1930) trotz aller offenen Fragen gewisse ätiologisch-patho-

genetische Hinweise gibt. Auf dieser Grundlage gehören nach Környey die Typen Pette-Döring, van Bogaert, Dawson der subakuten Panenzephalitis zusammen mit den B — Enzephalitiden (japonica und St. Louis) in die Gruppe der Panenzephalitiden. In einer Nachbargruppe werden die herdförmige Entmarkungsenzephalitis und die diffuse parivenöse Enzephalitis als Leuko- oder Entmarkungsenzephalitiden zusammengefasst.

Die entzündlichen Veränderungen finden sich in jedem unserer 11 Fälle sowohl in der weissen als auch in der grauen Substanz. Wie aus den histologischen Beschreibungen im einzelnen zu entnehmen, sind Rinde und Mark meist zu etwa gleichen Anteilen in die Prozessausbreitung einbezogen, in mehr als der Hälfte der Fälle ist aber doch ein etwas stärkerer Befall der Marksubstanz erkennbar. Bei unserem 2. Fall fällt die stärkere Beteiligung der unteren Rindenschichten auf, während die oberen Schichten deutlich weniger betroffen sind. Fall 11 weist eine besonders ungleichmässige Verteilung der gliös-mesodermalen Infiltrate und der diffusen Proliferation von Mikroglia und Astrozyten bei nur geringer Ausbildung von Knötchen auf. Auch finden sich hier eine gewisse Betonung der Substantia nigra und klinisch ein stärkeres Hervortreten der Hypomimie. Am stärksten befallen ist die Fronto-Praezentralgegend. Nur in diesem und im 7 Fall ist der sonst überall erkennbare Schwerpunkt der Prozessausbreitung im Okzipitallappen nicht eindeutig nachzuweisen. Unser 1 Fall zeichnet sich durch einen im Vergleich zu allen anderen Präparaten sehr stark ausgeprägten Fettabbau aus. Die individuell quantitativ recht unterschiedlichen Markscheidendegenerationen, Fasergliosen, ischämischen Ganglienzellschädigungen und Ödembildungen sowie das Übergreifen entzündlicher Veränderungen auf die Leptomeninx und das Ependym lassen keine grundsätzlichen Schlussfolgerungen zu, die Ausdehnung von Entmarkungen und Gliafaserbildung keine Parallelität erkennen.

Ophthalmologische Symptome wie die Pupillenstarre bei Fall 2, passagere Amaurose und homonyme Hemianopsie bei Fall 3 oder Optikusatrophie bei Fall 8 können wie viele andere Besonderheiten der individuellen Symptomatik, z. B. Pyramidenbahnzeichen, nur durch Zufälligkeiten der Lokalisation von Teilprozessen innerhalb des Krankheitsverlaufes gewertet werden. Allerdings lässt der auch in fast allen Literaturfällen bestätigte, bevorzugte Befall der Okzipitalregion noch häufiger als erwähnt klinische Symptome von seiten der Sehrinde und benachbarten topistischen Strukturen erwarten. Schon van Bogaert und de Busscher (1939) beobachteten bei einem ihrer ersten Fälle eine optische Agnosie. Man geht sicher nicht fehl, wenn man annimmt, dass gnostische und andere hirnpathologische Störungen oft durch Bewusstseins-

schränkungen und andere Symptome zugedeckt werden. Eine stärkere Beachtung und subtile Untersuchungen können aber in dieser Hinsicht weitere Befunde erbringen. In letzter Zeit befassten sich Sebestyén u. Strenger (1964) und Timm (1965) speziell mit ophthalmologischen Fragen bei der subakuten sklerosierenden Enzephalitis.

Der eigentliche Krankheitsbeginn ist kaum jemals exakt anzugeben (s. auch Fornádi, Szegedy und Huszár 1964). Sein schleichender Charakter verbirgt sich besonders dann, wenn die ersten Krankheitszeichen nach Bagatelltraumen, Infekten oder Operationen bemerkt werden wie in unseren Fällen 1, 3, 5, 9 und 11. Diesen Ereignissen kommt lediglich eine die Manifestation beschleunigende oder auch nur die Aufmerksamkeit erweckende Bedeutung bei schon im Gang befindlichem, latentem Krankheitsprozess zu.

Der Vergleich unserer in Berlin beobachteten Fälle 1—3 mit den Fällen 4—11 des Warschauer Instituts lässt keinerlei grundsätzliche Unterschiede weder der klinischen Symptomatik noch des morphologischen Bildes erkennen. In beiden Gruppen finden sich individuelle Varianten des dennoch typischen Gesamtbildes der subakuten sklerosierenden Enzephalitis. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung der von Dawson, Pette u. Döring und von Bogaert beschriebenen Typen lässt sich nicht durchführen. Beim Vergleich unserer Befunde mit der in der ungarischen Literatur veröffentlichten Kasuistik ergeben sich ebenfalls keine prinzipiellen Differenzen. Die in Polen fast ausschliesslich unter der Benennung „subakute sklerosierende Leukoenzephalitis van Bogaert“ erfolgte Bearbeitung und die von ungarischen Forschern bevorzugte Bezeichnung „subakute progressive Panenzephalitis“ erklärt sich durch traditionelle und andere äussere Gründe unter Betonung gleichermaßen berechtigter Gesichtspunkte. Nicht anders ist die Tatsache zu bewerten, dass amerikanische Autoren überwiegend den Terminus „subakute Einschlusskörperchen-Enzephalitis“ verwenden. Van Buren (1954) wies auf die mögliche Bedeutung regionaler Unterschiede in der histologischen Technik hin. Es erscheint zur Zeit wenig sinnvoll, nach einer endgültig und eindeutig charakterisierenden neuen Bezeichnung zu suchen. Im allgemeinen aber dürfte die Krankheitsgruppe als subakute sklerosierende Enzephalitis ausreichend gekennzeichnet sein. Eine Überbetonung regional unterschiedlich bewerteter Merkmale wird damit vermieden. Die relativ seltenen „chronischen“ Fälle können zunächst ohne weiteres einbezogen werden, da sie sich lediglich durch eine verlängerte Überlebenszeit und eine Akzentuierung bestimmter Einzelzüge, nicht aber durch spezifische Eigenheiten von den „subakuten“ Verläufen unterscheiden. Aus unseren Feststellungen ergibt sich keine Aussage über möglicherweise regional und zeitlich gegebene Häufungen von

Krankheitsfällen. Diese Frage kann nur unter Anwendung geeigneter statistischer Kriterien beantwortet werden.

Es ist uns ein Bedürfnis, Frau Professor Dr. Osetowska auch an dieser Stelle für ihre Anregungen sowie für die Grosszügigkeit und Gastfreundlichkeit zu danken, womit sie uns ermöglichte, die Warschauer Original präparate in unsere Auswertung einzubeziehen.

Für die Überlassung der Krankengeschichte danken wir Herrn Professor Dr. Müller, Leiter der Kinderneurologischen Abteilung der Universitätsnervenklinik der Charité. Ausführliche kasuistische Darstellung siehe; David, Müller, Schulze (1966).

Anschrift der Verfasser: Nervenklinik und Pathologisches Institut der Charité der Humboldt-Universität, 104 Berlin, Schumannstr. 20/21, DDR.

H. A. F. Schulze, E. David

PODOSTRE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE ISTOTY BIAŁEJ MÓZGU W MATERIALE NIEMIECKIM I POLSKIM

Streszczenie

Autorzy przeanalizowali obraz kliniczny i neuropatologiczny w 11 przypadkach podostrego stwardniającego zapalenia istoty białej mózgu. Trzy z nich pochodziły z Berlina, pozostałe stanowiły materiał archiwalny Zakładu Neuropatologii.

Autorzy zgadzają się ze stanowiskiem reprezentowanym przez większość badaczy, że nozologiczne zróżnicowanie postaci Dawsona-Pette-Döringa i van Bogaerta jest niemożliwe dopóki nie zostanie wykryty czynnik etiologiczny. Różnice stosowanej w poszczególnych krajach nomenklatury, obok indywidualnego wyboru terminologii, mają podłoże tradycyjne.

Autorzy nie stwierdzili tak w przebiegu klinicznym jak i obrazie morfologicznym istotnych różnic w przypadkach polskich i niemieckich. Reprezentatywne dla poszczególnych przypadków, rzadko spotykane obrazy, mieszczą się w szerokim wachlarzu zmian obserwowanych w tym schorzeniu.

Г. А. Ф. Шульце, Е. Давид

СУБХРОНИЧЕСКОЕ ОТВЕРДЕЛОЕ ВОСПАЛЕНИЕ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА МОЗГА В НЕМЕЦКОМ И ПОЛЬСКОМ МАТЕРИАЛЕ

Содержание

Авторы произвели анализ клинической и neuropatologicской картины в 11 случаях субхронического отверделого воспаления белого вещества мозга. Три из них происходили из Берлина, остальные составляли архивный материал Института Нейропатологии.

Авторы соглашаются с мнением, высказываемым большинством исследователей, что нозологическая дифференциация формы Давсон-Петте-Деринга и фан Бюгерта невозможна пока не будет открыт этиологический фактор. Разница при-

меняемой в разных странах номенклатуры, наряду с индивидуальным выбором терминологии имеет традиционную почву.

Авторы не обнаружили как в клиническом протекании, так и в морфологической картине существенной разницы в польских и немецких случаях. Репрезентативные для отдельных случаев, редко встречаемые картины, входят в широкий состав изменений, наблюдаемых в этом заболевании.

H. A. F. Schulze, E. David

SUBACUTE SCLEROSING LEUKOENCEPHALITIS IN GERMAN AND POLISH MATERIAL

Summary

Eleven cases of subacute sclerosing encephalitis were examined clinically and anatomically. The first three cases were observed in Berlin, the medical reports and the original histological preparations of the others were studied in Warsaw. The results confirm the opinion of most authors that it is not possible to make nosological demarcations between the forms described by Dawson, Pette-Döring and van Bogaert, at least as long as etiological hints of differentiation are missing. The different application of designations in different countries results, besides from individual terminology, also from traditional reasons. Fundamental deviations of course and histological findings in the cases examined in Berlin or Warsaw could not be ascertained. Prominent peculiarities of single cases must be explained by the considerable variability of the disease. These findings are reported in detail and discussed under consideration of the data in the literature.

ABBILDUNGSERLÄUTERUNGEN

Abb. 1. Fall 1. Diffuse Gliawucherung, perivaskuläre Rundzellinfiltrate und Knötchenbildungen sowie Neuronophagien im Nucleus ruber. Kresylviolett, Vergrößerung 126 fach.

Fig. 1. Case 1. Diffuse proliferation of microglia, perivascular infiltrations with lymphocytes, plasma cells and microglial nodules as well as neuronophagy in the nucleus ruber. Nissl. Magnif. $\times 126$.

Abb. 2. Fall 1. Status spongiosus der Rinde des rechten Okzipitallappens. Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 320 fach.

Fig. 2. Case 1. Spongy degeneration of the cortex of the right occipital region. Hematoxylin-eosin. Magnif. $\times 320$.

Abb. 3. Fall 2. Gliaknötchenbildung um eine zentral gelegene Kapillare im Marklager des rechten Okzipitallappens. Kresylviolett, Vergrößerung 320 fach.

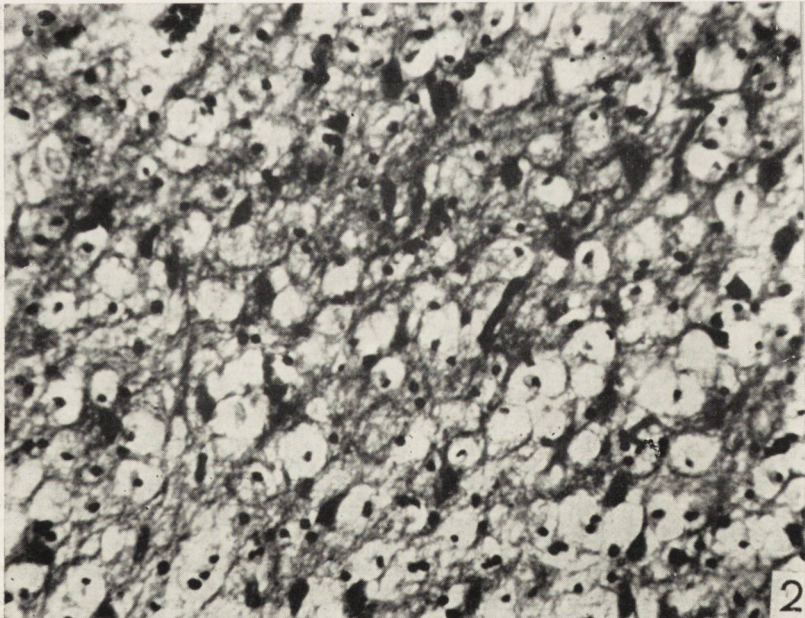
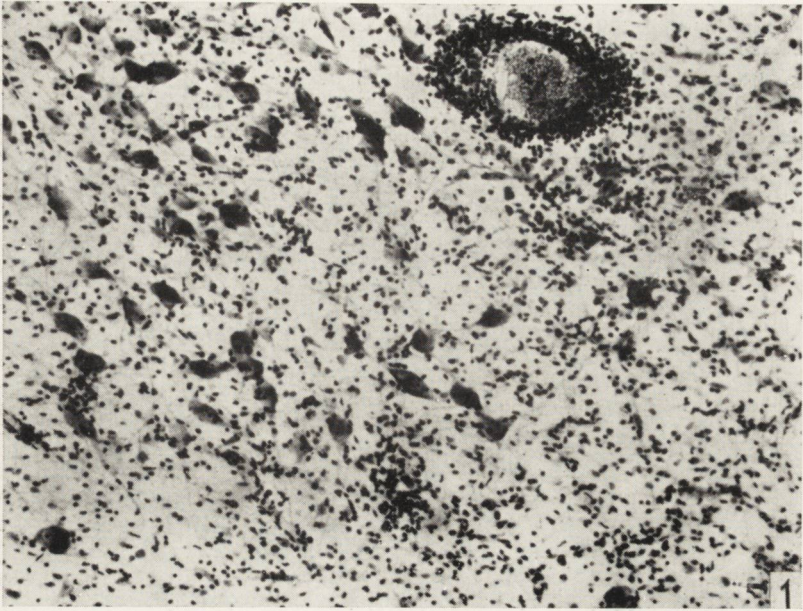
Fig. 3. Case 2. Microglial nodule surrounding a central capillary in the white matter of the right occipital lobe. Nissl. Magnif. $\times 320$.

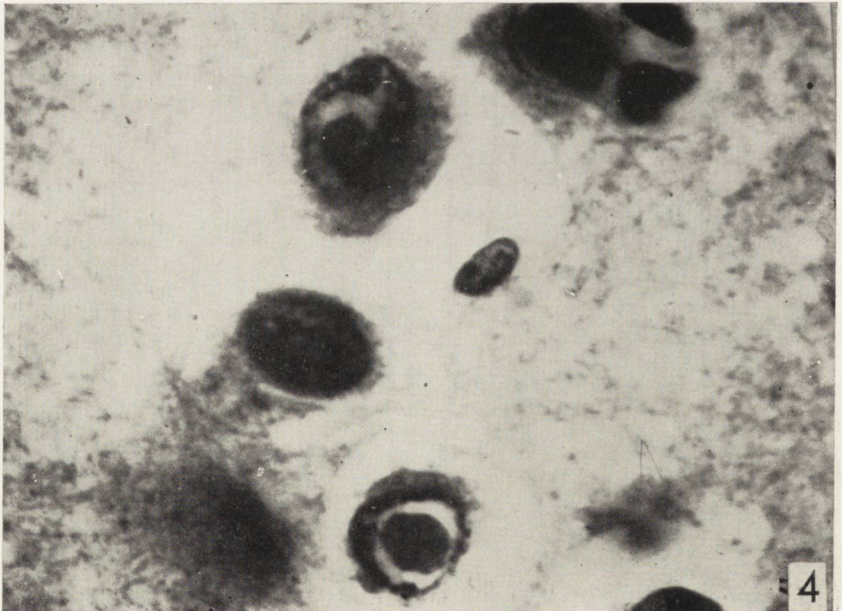
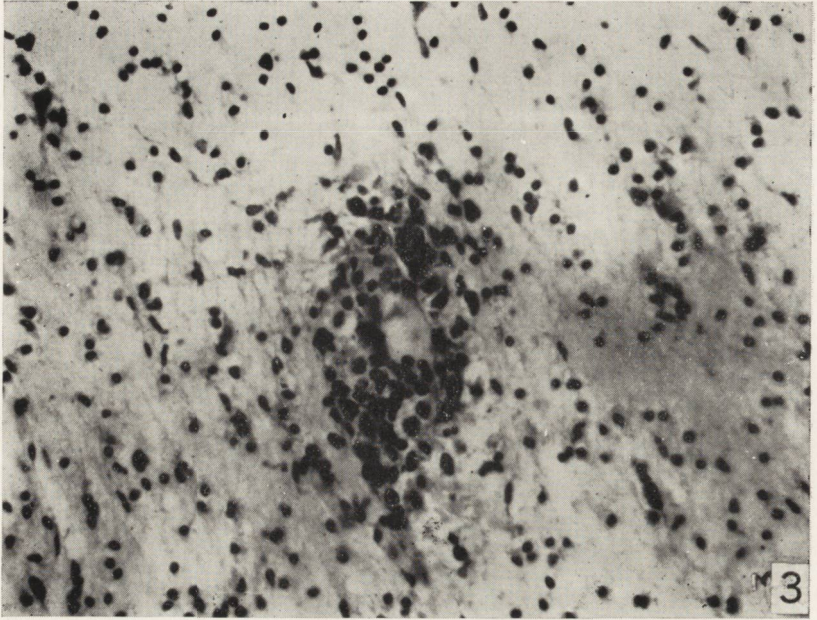
Abb. 4. Fall 3. Intranukleäre Einschlusskörperchen in der Rinde des rechten Temporallappens. Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 700 fach.

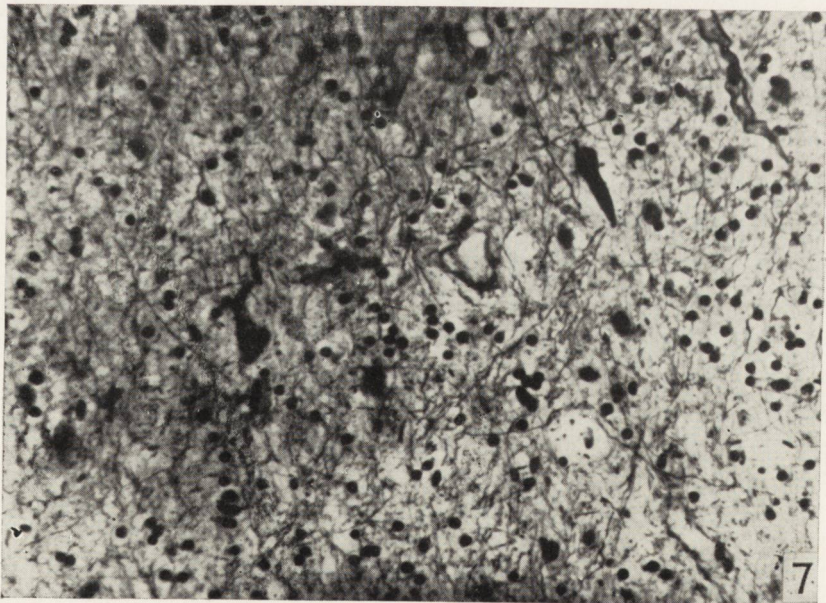
Fig. 4. Case 3. Nuclear inclusions in the cortex of the right temporal lobe. Hematoxylin-eosin. Magnif. $\times 700$.

Abb. 5. Fall 3. Ausgedehnte Entmarkung großer Teile der weißen Substanz des linken Temporallappens. Heidenhain-Woelcke, Vergrößerung 5 fach.

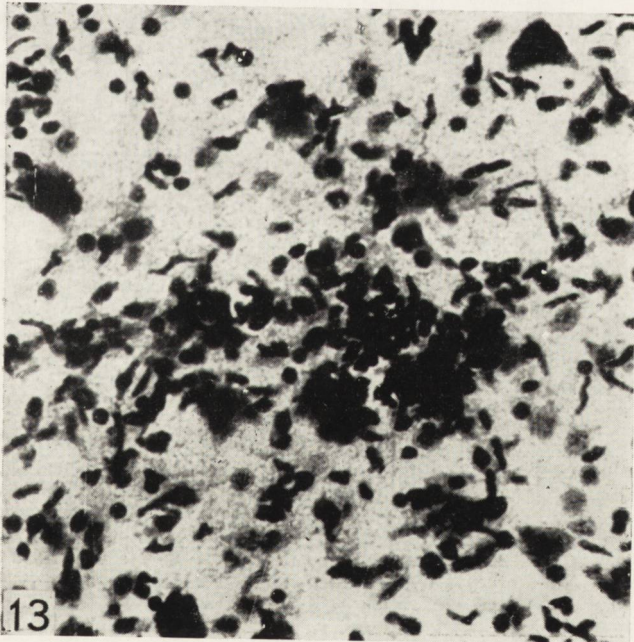
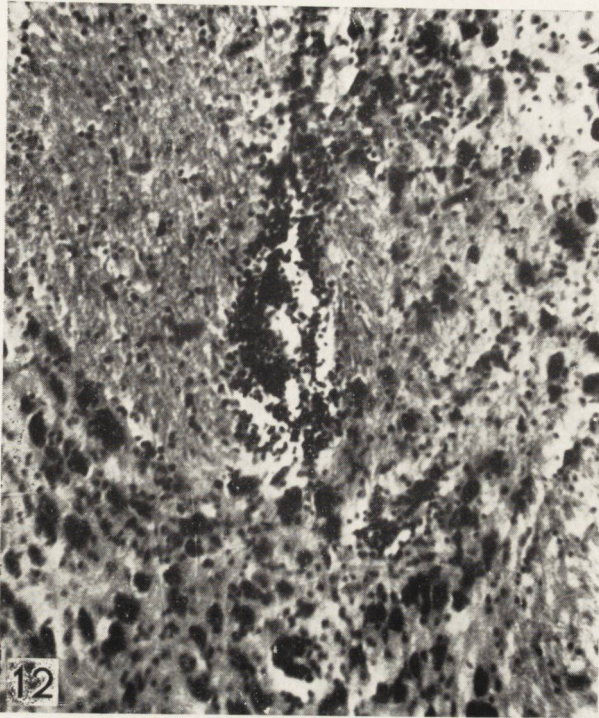
Fig. 5. Case 3. Extensive demyelination in the white matter of the left temporal lobe. Heidenhain-Woelcke. Magnif. $\times 5$.











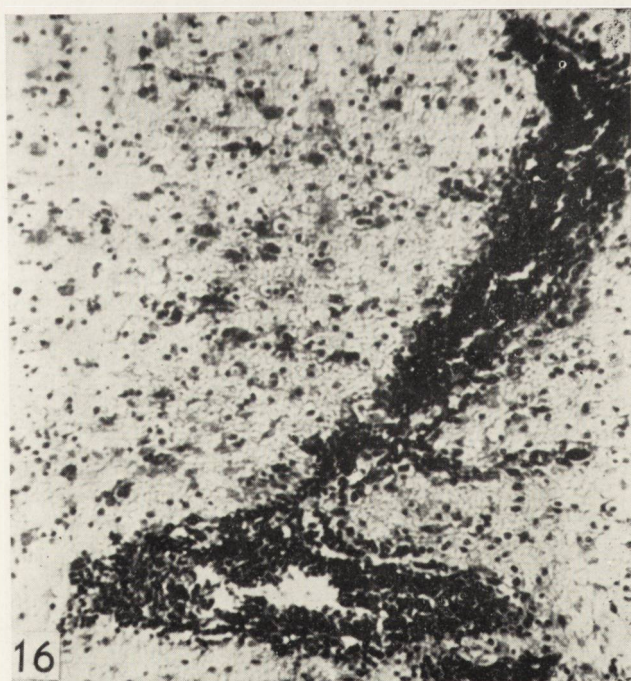
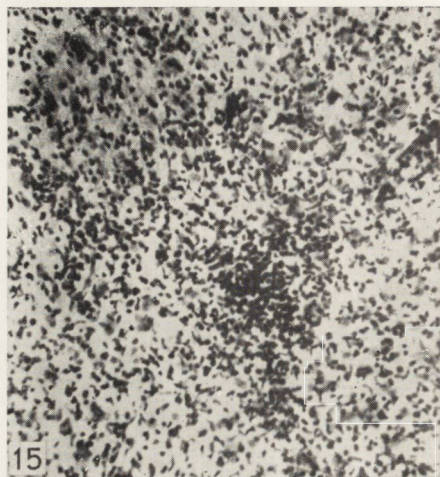


Abb. 6. Fall 3. Streifenförmige Aufhellungen im Marklager des rechten Okzipitallappens. Heidenhain-Woelcke, Vergrößerung 5 fach.

Fig. 6. Case 3. Band-like pallor of myelin staining in the white matter of the right occipital lobe. Heidenhain-Woelcke. Magnif. $\times 5$.

Abb. 7. Fall 3. Fibrillendegeneration im Bereich der Rindenmarkgrenze des rechten Temporallappens. Bodian, Vergrößerung 100 fach.

Fig. 7. Case 3. Neurofibrillary degeneration in the deeper layers of the cortex and in the subcortical areas of the right temporal region. Bodian. Magnif. $\times 100$.

Abb. 8. Fall 4. Fast vollständige Entmarkung des Temporallappens und unscharf begrenzte herdförmige Entmarkungen in der Frontoparietalregion. Spielmeyer, Vergrößerung 5 fach.

Fig. 8. Case 4. Almost complete demyelination of the temporal lobe and not sharply limited focal demyelinations in the frontoparietal region. Spielmeyer. Magnif. $\times 5$.

Abb. 9. Fall 5. Größeres perivaskales Infiltrat und diffuse Gliaproliferation im Ponsbereich. Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 126 fach.

Fig. 9. Case 5. Larger perivascular infiltration and diffuse glial proliferation in the pons. Hematoxylin-eosin. Magnif. $\times 126$.

Abb. 10. Fall 6. Ausgedehnter Entmarkungsprozeß im Bereich der Frontalregion. Spielmeyer, Vergrößerung 5 fach.

Fig. 10. Case 6. Widespread demyelination of the frontal region. Spielmeyer. Magnif. $\times 5$.

Abb. 11. Fall 5. Unvollständige Entmarkung in unmittelbarer Umgebung des Nucl. dentatus. Spielmeyer, Vergrößerung 5 fach.

Fig. 11. Case 5. Incomplete demyelination in the neighbourhood of the nucleus dentatus. Spielmeyer. Magnif. $\times 5$.

Abb. 12. Fall 7. Mikroglöse Knötchenbildung und diffuse Mikroglia-wucherung mit Ausbildung von reichlicher Stäbchenglia im Thalamus. Kresylviolett, Vergrößerung 126 fach.

Fig. 12. Case 7. Nodules of microglia and diffuse microglial proliferation with many hypertrophic microglial cells (rod cells) in the thalamus. Nissl. Magnif. $\times 126$.

Abb. 13. Fall 7. Mikroglöse Knötchen und erhebliche Wucherung von Stäbchenglia im Thalamus. Kresylviolett, Vergrößerung 320 fach.

Fig. 13. Case 7. Microglial nodule and proliferation of rod cells in the thalamus. Nissl. Magnif. $\times 320$.

Abb. 14. Fall 8. Größerer unscharf begrenzter Entmarkungsbezirk des Frontallappens. Spielmeyer, Vergrößerung 5 fach.

Fig. 14. Case 8. Frontal lobe, showing a larger unsharply limited plaque of demyelination with indistinct outlines. Spielmeyer, Magnif. $\times 5$.

Abb. 15. Fall 8. Diffuse Proliferation von Mikro- und Stäbchenglia sowie mikroglöse Knötchenbildung im Gyrus hippocampi. Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 126 fach.

Fig. 15. Case 8. Diffuse proliferation of microglia and rod cells as well as microglial nodules in the hippocampus. Hematoxylin-eosin. Magnif. $\times 126$.

Abb. 16. Fall 10. Ausgedehntes perivaskales, lympho-plasmazelluläres Infiltrat in der Temporallappenrinde. Kresylviolett, Vergrößerung 320 fach.

Fig. 16. Case 10. Extensive perivascular infiltration with lymphocytes and plasma cells in the cortex of the temporal lobe. Nissl. Magnif. $\times 320$.

LITERATUR

1. Bogaert L. V.: Une leucoencéphalite sclerosante subaigue. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1945, 8, 101—120.
2. Bogaert, L. V.: Die klinische Einheit und die pathologische Variationsbreite der „subakuten sklerosierenden Leuko-enzephalitis“. Wien. Z. Nervenheilk. 1957, 13, 185—203.
3. Bogaert L. V., de Busscher J.: Sur la sclérose inflammatoire de la substance blanche des hémisphères. Revue Neurol. 1939, 71, 679—701.

4. Bogaert L. V., Radermecker J., Thiry S.: Maladie de Schilder et leucoencéphalite sclérosante subaiguë. *Revue Neurol.* 1956, 95, 185—206.
5. Bonhoff G.: Über atypische Encephalitisfälle mit Gliaknötchenbildung (sowie deren Beziehungen zur Grippe-Encephalitis und Pseudosklerose). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1948, 181, 421—452.
6. Bouteille M., Fontaine C., Vedrenne Cl., Delarue J.: Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions. Etude anatomoclinique et ultrastructurale. *Revue Neurol.* 1965, 113, 454—458.
7. Bozsik G., Horányi B., Papp M.: Über die histochemische Struktur der panencephalitischen Einschlusskörperchen. *Acta Neuropathologica* 1963, 2, 362—370.
8. Buren J. M. V.: A case of subacute inclusion encephalitis studied by the metallic methods. *J. Neuropathol. Experiment. Neurol.* 1954, 13, 230—247.
9. Dąbska M.: Essai d'analyse de la formule inflammatoire de la leucoencéphalite sclérosante subaiguë. *Neuropatologia Polska* 1964, 2, 205—218.
10. David E., Müller D., Schulze H. A. F.: Subakute sklerosierende Encephalitis mit akzentuiertem Befall des Nucleus niger. *Nervenarzt* 1966 (im Druck).
11. Dawson J. R., jr.: Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Path.* 1933, 9, 7.
12. Dawson J. R., jr.: Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 1934, 31, 685—700.
13. Dowżenko A., Wender M.: Nietypowe obrazy kliniczne podostrego twarżniącego zapalenia istoty białej mózgu, Leucoencephalitis scleroticans subacuta (LSS). *Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska* 1964, 14, 1—6.
14. Elsaesser K. H., Boussejot W., Gibb B.: Panencephalitis (Pette u. Döring) und Leukoencephalitis (van Bogaert). *Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Lpzg.)* 1963, 15, 238—248.
15. Fornády F., Szegedy L., Huszár I.: Ein Beitrag zu den klinischen und pathologischen Aspekten der subakuten progressiven Panencephalitis. *Psychiat. Neurol. Basel* 1964, 147, 90—117.
16. Gullotta F.: Sul quadro anatomo-isto-patologico della leucoencefalite sclerosante subacuta. *Acta Neurologica (Neapel)* 1963, 18, 557—575.
17. Gullotta F., Wechsler W.: Ein atypischer Fall von subakuter sklerosierender Leukoencephalitis (van Bogaert). *Acta Neuropathol.* 1964, 3, 284—288.
18. Gutewa J., Osetowska E.: A chronic form of subacute sclerosing encephalitis. *Encephalitides.* Elsevier. Amsterdam 1961, 386—404.
19. Hoff H.: Zur Klinik der Einschlusskörperchen-Encephalitis. *Wien. Z. Nervenheilk.* 1960, 18, 179—183.
20. Horányi B.: Beiträge zur Pathologie der Panencephalitis nodosa. *Acta morph. Acad. Sci. Hung.* 1955, 5, 205—222.
21. Kalm H.: Über die Stellung der Panencephalitis (Pette u. Döring) zur Leucoencéphalite sclerosante subaiguë (van Bogaert). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1952, 169, 89—110.
22. Környey St.: Entzündliche Entmarkungen des Zentralnervensystems. Morphologisches Übersichtsreferat: 5. Wochenendsymposium und Neurologischer Fortbildungskurs der Neuropsychiatrischen Gesellschaft an der Universität Graz in Pula (Jugoslawien).
23. Kolář O.: Die subakuten Enzephalitiden (Dawson-Pette-Döring-Bogaert). *Zschr. ärztl. Fortbild.* 1965, 59, 262—268.
24. Krücke W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis. *Nervenarzt* 1957, 28, 289—301.

25. Krücke W.: Über Virus-Encephaliden mit Kerneinschlußkörperchen beim Menschen und die Neuropathologie der experimentellen B-Virus-Infektion. *Wien. Z. Nervenheilk.* 1960, 18, 127—158.
26. Lehmann H. J., Ule G.: Subakute Encephalitisformen unbekannter Ätiologie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1964, 206, 356—366.
27. Leonhard K.: Das klinische Bild der Leukoencephalitis. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1951, 186, 171—191.
28. Leonhard K.: Zur klinischen Diagnose der Leukoencephalitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 1952, 77, 607—608.
29. Majdecki T.: Zagadnienie różnicowania stwardnienia rozlanego Schildera i podostrego zapalenia mózgu van Bogaerta. *Neurologia, Neurochir. i Psychiat. Polska* 1962, 12, 197—201.
30. Mossakowski M. J., Mathieson G.: A parkinsonian syndrome in the course of subacute encephalitis. *Neurology (Minneapolis)* 1961, 11, 461—469.
31. Petsche H., Schinko H., Seitelberger F.: Neuropathological studies on van Bogaert's subacute sclerosing leucoencephalitis. *Encephalitides. Elsevier. Amsterdam* 1961, 353—385.
32. Pette H., Döring G.: Einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis japonica. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1939, 149, 7—44.
33. Pette H., Kalm H.: Neuere Beobachtungen einer ätiologisch unbekanntem, aber klinisch und anatomisch abgrenzbaren Enzephalitisform. *Dtsch. Med. Wschr.* 1950, 75, 1173—1176.
34. Pette H., Kalm H.: Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute. *Hdbuch d. Inn. Med. V, 3. Berlin, Göttingen, Heidelberg* 1953, 106—270.
35. Prill A., Spaar Fr. W.: Zur Klinik und Anatomie der Pette-Döringschen Panencephalitis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1965, 187, 507—515.
36. Sebesfyén J., Strenger J.: Die ophthalmologischen Beziehungen bei der subakuten progressiven Panenzephalitis. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 1964, 145, 202—212.
37. Seitelberger F.: Die Einschlußkörperchen-Encephaliden. *Wien. Z. Nervenheilk.* 1960, 18, 115—122.
38. Spatz H.: Encephalitis. In *Handbuch der Geisteskrankheiten, Herausg. von O. Bumke* 1930, 11, Teil, 7, 157—288.
39. Tariska S.: Zur Pathologie der subakuten progressiven Panencephaliden. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 1959, 179, 363—387.
40. Tariska S.: The vasal mechanism responsible for the pathological variations of subacute progressive panencephalitis. *Encephalitides. Amsterdam* 1961, 541—559.
41. Timm G.: Histologische Retina-Befunde bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis van Bogaert. *Confin. Neurol.* 1965, 25, 147—155.
42. Usunoff G., Bojinov S., Georgiev I.: Discussion on the subacute sclerosing encephalitides of Dawson, Pette-Döring and van Bogaert. *Encephalitides. Elsevier. Amsterdam* 1961, 501—508.
43. Wolfram H., Wünscher W.: Beitrag zur Frage der Panencephalitis. *Psychiat. Neurol. Med. Psychol. (Lpzg.)* 1954, 6, 129—133.
44. Zelman I.: Przewlekła postać podostrego zapalenia mózgu van Bogaerta. *Neuropathologia Polska* 1963, 1, 77—89.

DANUTA OSTROWSKA

MORFOLOGIA WTRĘTÓW WEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH W PODOSTRYM STWARDNIAJĄCYM ZAPALENIU MÓZGU

Z Pracowni Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego w Pruszkowie
Kierownik Pracowni: dr med. J. Dymecki
Dyrektor Instytutu: prof. dr med. Z. W. Kuligowski

Obraz neuropatologiczny *leucoencephalitis scleroticans subacuta* (LESS) był w piśmiennictwie polskim wielokrotnie i wielostronnie dyskutowany (Osetowska 1961, 1962, Wender 1958, Dąmbaska 1964, Dowzenko i wsp. 1964, Kawiak i wsp. 1962, Zelman 1963).

Znaczenie wtrętów wewnątrzkomórkowych, obserwowanych często w tej jednostce chorobowej, budzi jednak nadal kontrowersje — przez jednych badaczy występowanie ich uważane jest za cechę istotną i stanowiącą potwierdzenie wirusowego pochodzenia tego encefalitu (Krücke 1957), przez innych traktowane jest jako niepatognomoniczne i niestałe (Tariska 1961), zależne od wielu czynników ubocznych, m. in. od czasu i sposobu utrwalania materiału (Zischka-Konorsa 1965).

Ze względu na te sprzeczności w ujmowaniu zagadnienia wydaje się celowe przedyskutowanie problemu wtrętów w oparciu o materiał sekcyjny Pracowni Neuropatologii IP.

Wtręty spostrzegano w 3 spośród 5 przypadków podostrego stwardniającego zapalenia mózgu.

Przypadek 1. (Nr. prot. sekc. 276/63) chory J. K., 1. 15. Choroba rozpoczęła się trudnościami w nauce, zmianą zachowania się, upośledzeniem sprawności ruchowej i objawami apraksji. Stopniowo rozwinął się niedowład obustronny typu spastycznego, mutyzm akinetyczny oraz zmiany ubytkowe w zakresie niektórych nerwów czaszkowych. Ruchów mimowolnych ani padaczki nie obserwowano, jednak krzywa EEG miała obraz zbliżony do opisywanego przez Radermeckera przy LESS. Po 3-miesięcznym okresie choroby chłopiec zmarł wśród objawów postępującego wyniszczenia i pogłębiających się zaburzeń świadomości.

Przypadek 2. (Nr. prot. sekc. 314/63) W. S., 1. 14 przebył dwukrotnie żółtaczkę zakaźną (w 6 i 12 roku życia). Uczył się źle od początku szkoły, miewał napady petit mal. W przebiegu drugiego rzutu żółtaczki wystąpiły hyperkinezy w zakresie kończyn i mięśni twarzy, a następnie trudności w chodzeniu i zaburzenia mowy. W końcowym okresie choroby, trwającej 2 lata i 9 miesięcy, chłopiec nie

chodził samodzielnie, nie mówił, okresowo miewał stany podniecenia, zanieczyszczał się. Zmarł wśród objawów hipertermii i ogólnego wyniszczenia.

Przypadek 3.* (Nr. prot. sekc. 137) dotyczył mężczyzny 19-letniego, u którego choroba rozpoczęła się zmianami w zachowaniu, spowolnieniem, zaburzeniami apraktyczno-afatycznymi i zaburzeniami wzroku. W dalszym rozwoju choroby wystąpiło przejściowe wzmożenie napięcia mięśniowego i objawy piramidowe, a następnie ruchy mimowolne, drgawki miokloniczne i narastające otępienie. W fazie końcowej wystąpiła hipertermia, wyniszczenie, napady drgawkowe i śpiączka. Czas trwania choroby wynosił 8 miesięcy.

WYNIKI

Obraz mikroskopowy omawianych przypadków wykazuje wszystkie cechy charakterystyczne dla podostrego stwardniającego zapalenia mózgu:

- 1) obecność nacieków okołonaczyniowych, złożonych głównie z komórek plazmatycznych i limfocytów;
- 2) rozplem gleju komórkowego, zarówno w postaci grudek glejowych, jak i rozlanej gliozy, z udziałem bardzo licznych komórek pałeczkowatych, a miejscami również z hyperplazją astrocytów, przybierających formy tuczne i wielojądrzaste;
- 3) rozlane uszkodzenie osłonek mielinowych, nie oszczędzające U-włókien;
- 4) gliozę włóknistą, przekraczającą stopień i granice demielinizacji;
- 5) rozbiórkę sudanofilną o różnym nasileniu.

Analiza topograficzna procesu pozwala na zakwalifikowanie tych przypadków według podziału Osetowskiej (1961) w sposób następujący: przypadek 1 — do grupy skroniowej z komponentą czołowo-ruchową; przypadki 2 i 3 — do najczęściej spotykanej grupy ciemieniowo-potylicznej.

Cechą wspólną dla wszystkich trzech przypadków jest występowanie wtrętów wewnątrzkomórkowych. Najobficiej występowały one w przypadku 1, przy czym formą najczęściej spotykaną w komórkach zwojowych były wtręty śródjądrowe, które w barwieniu H-E mają wygląd homogennych, eozynochłonnych mas, wyraźnie odgraniczonych jasnym halo od zepchniętej na obwód jądra substancji chromatynowej i jąderka (ryc. 1). Odpowiadają one typowi A według podziału Cowdry'ego.

Morfologia wtrętów śródjądrowych nie jest tak jednolita, jak się pozornie wydaje: mogą one być zupełnie homogenne, ale niekiedy budowa ich jest drobnoziarnista, a czasem między wtrętem a błoną jądrową obserwuje się cienkie, delikatne włókienka. Niejednakowa jest też wielkość wtrętów, szerokość aureoli wokół nich, stopień przemieszczenia jąderka na obwód, jak również ilość pozostałej chromatyny jądrowej. Niekiedy

* Przypadek opublikowany przez Kuligowskiego i Osetowską (1961).

inkluzja wypełnia całe jądro — jasne halo jest wtedy niewidoczne, zaznacza się jednak silnie zasadochłonny rąbek zepchniętej na obwód chromatyny jądrowej (ryc. 2).

Wtręty protoplazmatyczne spostrzegano często w tych samych komórkach, w których występują wtręty śródjądrowe (ryc. 1, 3, 4, 5). Mają one wygląd eozynochłonnych grudek różnej wielkości i kształtu, które leżą luźno w protoplazmie, niekiedy po kilka w jednej komórce (ryc. 3, 5), bądź też występują pojedynczo w postaci półksiężycowatej lub podkowiastej masy, otaczającej jądro z jednej strony (ryc. 1, 4) i powodującej czasem jego deformację.

W oligodendrogleju wtręty są trudniejsze do spostrzeżenia ze względu na to, że wypełniają zwykle całe jądro bez jasnego halo. W porównaniu z prawidłowymi, jądra oligodendrogleju zawierające wtręty są większe, centrum ich barwi się eozyną, a na obwodzie widoczne jest zagęszczenie bazofilnej chromatyny (ryc. 2, 6). Niekiedy komórki te wykazują obecność skąpej ilości kwasochłonnej cytoplazmy, ułożonej jednobiegowo w stosunku do jądra.

Poza wtrętami w komórkach zwojowych i w jądrach oligodendrogleju stwierdzaliśmy — chociaż bardzo rzadko — wtręty śródjądrowe w astrocytach tucznych. Według danych z piśmiennictwa w astrocytach rzadziej spotyka się wtręty śródjądrowe (Bozsik 1963, Shiraki 1962). Istniejące doniesienia o ich występowaniu w astrocytach dotyczą przypadków ostrego nekrotyzującego zapalenia mózgu, wywołanego przez wirus *herpes simplex* u ludzi (przypadki Zischka-Konorsa 1965, Adamsa 1961 i Brihaye'a 1958) oraz astrocytów w hodowlach tkankowych. W naszym przypadku morfologia wtrętów astrocytarnych jest nieco odmienna od opisywanych wyżej — są one mniejsze, nie tak silnie eozynochłonne i nie zawsze są otoczone jasnym halo, niemniej jednak odcinają się ostro na tle rozrzedzonej substancji chromatynowej (ryc. 7). Różnią się one od zagęszczeń chromatyny podobnych do jąderka (nucleolus-like condensation of chromatin) opisywanych przez Manuelidisa (1958) w chorobach wirusowych swą kwasochłonnością i obecnością jąderka obok niektórych z nich.

Odmienny wygląd mają wtręty śródjądrowe w komórkach istoty czarnej. Są one słabo eozynochłonne, otoczone jasnym halo i nie przemieszczają jąderka na obwód. W jednej z komórek obecne były w jądrze dwa takie twory, oba eozynochłonne i otoczone aureolą, niewidoczne było natomiast jąderko (ryc. 8). Należałoby je więc uważać za wtręty typu B Cowdry'ego lub też za wtręty atypowe według Seitelbergera i Jellingera (1966). W komórkach pigmentowych istoty czarnej spotyka się zresztą podobne twory również w warunkach fizjologicznych, lecz raczej w wieku podeszłym (Marinesco cyt. za Greenfieldem 1963).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Biologiczne znaczenie wtrętów, pomimo dużego zainteresowania tym tematem i zastosowania wielu nowych technik, pozostaje nadal niejasne (Brihaye 1958, Burnet 1958, Krücke 1957, Schiött 1961). Według poglądów niektórych autorów wtręty są wyrazem reakcji komórek na pewne czynniki fizyko-chemiczne, m. in. wirusy, lub też produktem, zaburzonego pod wpływem tych czynników, metabolizmu komórki. Inny pogląd głosi, że jest to bezpośredni wynik namnażania wirusa tj. rodzaj wewnątrzkomórkowej kolonii wirusów.

Z badań histochemicznych m. in. Bozsika i wsp. (1963) i Shirakiego i wsp. (1962) wynika, że głównym składnikiem budowy wtrętów jest białko, a ponadto zawierają one aminokwasy aromatyczne, niewielkie ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych i kompleksów węglowodanowo-białkowych. Zawartość DNA we wtrętach śródjądrowych jest niska, nie wyższa niż to wynika z ilości chromatyny jądrowej, a we wtrętach plazmatycznych nie ma go wcale. Podważa to w pewnym sensie pogląd, że wtręt jest morfologicznym odpowiednikiem obecności wirusów.

Wiadomo również, że wirus po wnikięciu do komórki w początkowej fazie znajduje się w postaci niedojrzałej w jądrze, nie pozostaje w nim jednak na stałe, lecz przechodzi do cytoplazmy, w której dopiero namnaża się (Burnet 1958, Brihaye 1958). Dowodzą tego badania Yamamoto i wsp. (1965) i Kusano i wsp. (1966), którzy stosując metodę immunofluorescencyjną stwierdzili obecność antygeny wirusowego w cytoplazmie, a brak jego lub znikome ilości w jądrze.

WNIOSKI

1. Siedzibą dojrzałego wirusa w komórce jest nie jądro lecz cytoplazma,
2. W obrębie jądra będącego najczęstszym siedliskiem wtrętów nie ma wirusów.

Jak z tego wynika, umiejscowienie wtrętów w komórce nie pokrywa się z rozmieszczeniem wirusa. Przemawia to również przeciwko poglądom tych autorów, którzy głoszą, że wtręty stanowią bezpośredni wynik namnażania wirusa.

Różnorodność obrazów mikroskopowych zmian komórkowych, obserwowanych w encefalitach, interpretowana jest (Seitelberger i wsp. 1963, Jellinger i wsp. 1964) jako wyraz kolejnych faz jednego procesu, zachodzącego w neuronach pod wpływem wirusa, lub też jako wynik różnego stopnia ich uszkodzenia. Nazywając te zmiany „schorzeniem wtrętowym” („Einschlußkörpererkrankung”), za początkowe ich stadium uważało się chromatolizę i rozdęcie jądra. Następną fazą miało być pojawie-

nie się pojedynczych lub mnogich wtrętów śródjądrowych. Zmiany w protoplazmie polegają na ziarnistym lub homogennym jej rozpadzie i prowadzą w końcu do powstania obrazu zwyrodnienia eozynofilnego lub do pseudoischemicznych zmian w komórce. Takie zmiany o charakterze nekrobiotycznym Seitelberger i Jellinger uważali za pierwotne i patognomiczne dla wirusowych zapaleń mózgu.

Nie tylko jednak neurony, ale i same wtręty przechodzą również pewien cykl rozwojowy, przy czym zmiana powinowactwa do barwików zależna jest od ewolucji składu chemicznego wtrętów. Według Crousse'a (cyt. za Brihaye (1958) tworzenie się wtrętu zaczyna się od zagęszczenia chromatyny jądrowej, która później podąża ku błonie jądrowej przy równoczesnym powiększeniu się jąderka. Po przemieszczeniu się chromatyny na obwód pojawia się w części centralnej jądra twór, niekiedy bazofilny, który początkowo jest homogenny i wypełnia całe jądro, w następnym etapie staje się eozynochłonny i obkurcza się, co powoduje powstanie wokół niego jasnego halo. Przybiera on wtedy postać wtrętu typu A Cowdry'ego. Nie wszyscy autorzy zgodni są co do interpretacji powinowactwa do barwików zasadowych jako pewnej fazy cyklu rozwojowego wtrętu. Seitelberger (1961) uważa wtręty bazofilne za zmienione pod wpływem wirusów jąderka. W tym ujęciu byłyby więc one nie pewnym etapem rozwoju wtrętów typu A Cowdry'ego, lecz morfologicznym i histochemicznym wariantem przemian, zachodzących pod wpływem wirusów w jąderkach pewnej populacji komórkowej.

Niekiedy różnice morfologiczne między komórkami zawierającymi wtręty są bardzo znamienne, co sugeruje, że nie są one wyrazem różnych faz tego samego procesu, ale raczej, że u podstaw ich leżą odmienne czynniki przyczynowe.

Biorąc to pod uwagę Seitelberger i Jellinger (1963) wyróżniają dwa typy wtrętów:

1) wtręty atypowe — słabo eozynochłone, homogenne twory, nie przemieszczające jąderka, występujące nieraz po kilka w jądrze w regresywnie zmienionych komórkach;

2) swoiste, które odpowiadają pod względem morfologicznym wtrętom typu A według Cowdry'ego.

Wtręty atypowe, nieswoiste obserwowano w kleszczowym zapaleniu mózgu, jak również w encefalitach grypowych.

Problemem równie szeroko dyskutowanym jest sprawa istnienia czy też braku korelacji lokalizacyjnych i czasowych między obecnością wirusów, wtrętów i reakcjami zapalnymi w mózgu.

Brihaye (1958), Manuelidis (1958), Schiött (1961), Greenfield (1963) podkreślają, że wtręty pojawiają się we wczesnym okresie choroby, nie-

jedнокrotnie przed wystąpieniem jakichkolwiek innych cech procesu zapalnego.

Natomiast przeprowadzona przez Bozsika (1963) analiza 12 przypadków podostrego panencefalitu nie pozwala na ustalenie jakichkolwiek zależności między czasem trwania choroby a rozmieszczeniem i ilościowym zagęszczeniem wtrętów.

Jeżeli chodzi o powiązania między rozmieszczeniem wirusa i umiejscowieniem zmian tkankowych, to zarówno Sabin (1961) w przypadku zapaleń mózgu wywołanych przez wirus *herpes simplex* u ludzi, jak i Osetowska odnośnie wirusów ARBOR-encefalitu u myszy są zdania, że nie można tu ustalić ścisłej korelacji.

Zarówno brak powiązań lokalizacyjnych i czasowych między występowaniem wtrętów a nasileniem zmian zapalnych w mózgu, jak i bogactwo odmian morfologicznych inkluzji mogą być związane — jak się wydaje — z jednej strony z różną wirulencją wirusa i z kolejnymi fazami cyklu jego rozwoju w obrębie komórki, a z drugiej strony z indywidualną odczynowością ustroju na poziomie komórki.

Autorka dziękuje prof. dr med. E. Osetowskiej za cenne uwagi, dr med. J. Dymcekiemu za pomoc przy opracowaniu tematu, E. Habrowskiej za wykonanie preparatów histopatologicznych i R. Szopińskiemu za dokumentację fotograficzną.

Д. Островска

МОРФОЛОГИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНКЛЮЗИЙ В СУБХРОНИЧЕСКОМ ИНДУРАТИВНОМ ВОСПАЛЕНИИ МОЗГА

Содержание

На основании 3 случаев субхронического индуративного воспаления мозга подано было описание морфологии внутриядерных и цитоплазматических инклюдий.

В ганглиозных клетках внутриядерные инклюдии чаще всего выступают в качестве эозинофильных гомогенных масс, окруженных светлой каймой и сталкивающихся ядрышко и ядерный хроматин на окружность. Величина инклюдии, ширина каймы и степень транспозиции ядрышка изменчивы. Более редко наблюдались инклюдии, наполняющие все ядро.

Инклюдии в цитоплазме были одиночны или множественны; чаще всего они окружают ядро с одной стороны в массе, имеющей форму полумесяца или подковы, деформируя иногда ядро. Некоторые инклюдии бывают окружены просветлением, которое однако бывает не столь явственно как в случае средиядерных инклюдий.

В олигодендроглие инклюдии наполняют целое ядро, обычно почти двоекратно увеличенное. Центр этих клеток более светлый, эозинофильный, на окружности виден ободок базофильного хроматина. В немногочисленных олигодендронитах, содержащих инклюдии, видна цитоплазма.

В отдельных тучных астроцитах выступали внутриядерные инклюзии с несколько иной морфологией — они были меньше, слабее эозинофильны и не так остро разграничены.

Слабее эозинофильные, не всегда перемещающие ядрышко образования, были наблюдаемы также в пигментных клетках черного вещества.

Основываясь на данных из литературы были обсуждены путем дискуссии воззрения относительно природы инклюзии и их биологического значения, а также затруднения в определении локационных и временных связей между выступлением инклюзии и интенсивностью воспалительных изменений в мозговой субстанции.

D. Ostrowska

MORPHOLOGY OF INTRACELLULAR INCLUSIONS IN SUBACUTE SCLEROTIC ENCEPHALITIS

Summary

The morphology of intranuclear and cytoplasmatic inclusions in three cases of subacute sclerotic encephalitis is described.

In ganglionic cells, the intranuclear inclusions usually have the form of homogeneous eosinophilic masses surrounded by a light halo and displacing the nucleolus and nuclear chromatin to the periphery. The dimensions of the inclusion, width of the halo, and degree of displacement of the nucleolus vary. Less often, the inclusions entirely fill the nucleus.

Cytoplasmatic inclusions are single or multiple, usually surrounding the nucleus from one side in the shape of crescents or horse-shoes and sometimes distorting the nucleus. Some inclusions are surrounded by a lucid zone, not as distinct, however, as in the intranuclear inclusions.

In oligodendroglia the inclusions entirely fill the nucleus, which is usually nearly doubled in size. The center of the cells is lighter and eosinophilic, and a peripheral zone of basophilic chromatin is present. Cytoplasm is visible in a few oligodendrocytes containing inclusions.

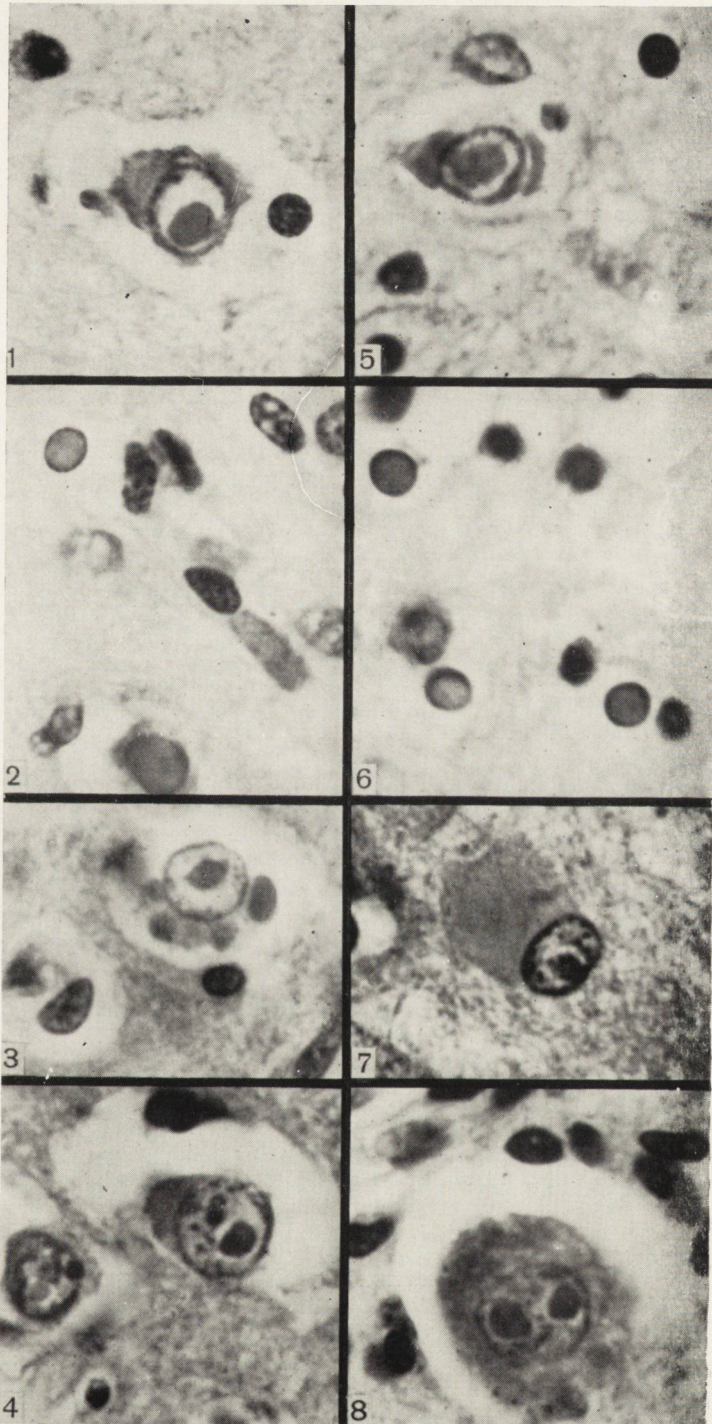
Intranuclear inclusions of somewhat different morphology were present also in a few mast astrocytes. The inclusions in these cells were smaller, less strongly eosinophilic, and less sharply demarcated. Weakly eosinophilic structures, not always displacing the nucleolus, were observed also in the pigment cells of the substantia nigra.

On the basis of data in the literature, views on the nature and biologic significance of the inclusion bodies are discussed, as well as the difficulty in establishing the relation between the localization and time of appearance of the inclusions and intensity of encephalitis.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Berger E. C., van L. Bogaert: Remarks on three new cases of acute necrotizing encephalitis. *Encephalitides*. Elsevier, Amsterdam 1961, 266—282.

2. Bozsik G., Horányi B., Papp M.: Über die histochemische Struktur der panencephalitischen Einschlusskörperchen. *Acta Neuropath.* 1963, 2, 362—370.
3. Brihaye J.: Etude des encéphalites herpétiques et des encéphalites nécrosantes aiguës. *Travaux de l'Institut Bunge 1957—1959, Acta Medica Belgica* 1958, 10, 65—77.
4. Burnet F. M.: *Wirusologia, PZWL, Warszawa* 1958.
5. Dąbska M.: Essai d'analyse de la formule inflammatoire de la leucoencéphalite sclerosante subaiguë, *Neuropatol. Pol.* 1964, 2, 1, 205—218.
6. Dowżenko A., Wender M.: Nietypowe obrazy kliniczne podostrego zapalenia łożoty białej mózgu *leucoencephalitis scleroticans subacuta* (LSS) *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1964, 14, 1—6.
7. Greenfield J. G.: *Virus diseases w Greenfield's Neuropathology. E. Arnold. London* 1963, 181—211.
8. Jellinger K., Poetsch F., Seitelberger F.: Akute nekrosierende Einschlusskörperchen Encephalitis. *Acta Neuropath.* 1964, 3, 278—283.
9. Kawiak W., Zelman I.: Podostre zapalenie mózgu van Bogaerta z grudkowym naciekiem mikroglejowym. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1962, 12, 651—659.
10. Kuligowski Z. W., Osetowska E.: Podostre zapalenie mózgu (van Bogaerta) u chorych dorosłych, *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1961, 11, 11—19.
11. Krücke W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis. (Acute, subacute und chronisch-recidivierende Encephalitis mit Einschlusskörperchen) *Nervenarzt.* 1957, 28, 289—301.
12. Kusano N., Oyama Y. A., Kawamura A. jr., Kawashima H.: The diagnosis of Japanese encephalitis by means of fluorescent antibody technique in autopsy cases. *Neuropatologia Polska*, 1966.
13. Manuelidis E. E.: General histopathological aspects of viral encephalitides. *Handbuch der spez. pathologischen Anatomie und Histologie. Lubarsch O., Henke F., Rössle R., Springer Verlag. Berlin* 1958, 13/2, 208—243.
14. Osetowska E.: The distribution telencephalic lesions in subacute sclerosing leucoencephalitis. *Encephalitides. Elsevier, Amsterdam* 1961, 414—469.
15. Osetowska E.: Trudności rozpoznawcze w przebiegu podostrego zapalenia mózgu van Bogaerta, *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1961, 11, 2, 161—167.
16. Osetowska E.: Cechy i topografia uszkodzeń w podostrym zapaleniu mózgu van Bogaerta, *Pol. Tyg. Lek.* 1961, 14, 34.
17. Osetowska E., Borak W.: Podostre zapalenie mózgu van Bogaerta z wybiórczym uszkodzeniem prążkowie, *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1962, 12, 117—121.
18. Osetowska E., Wiśniewski H., Wróblewska-Mularczyk Z.: Topografia zmian tkankowych a umiejscowienie wirusa w kleszczowym zapaleniu mózgu. *Neuropatologia Polska*, 1965, 3, 35—48.
19. Sabin A. B., Messori G.: Fluorescent antibody technique in the study of fixed tissues from patients with encephalitis. *Encephalitides. Elsevier, Amsterdam* 1961, 621—626.
20. Schiött C. R.: On the significance of inclusion bodies in subacute encephalitis. *Encephalitides. Elsevier, Amsterdam* 1961, 410—413.
21. Seitelberger F.: Contribution to the histopathology of van Bogaert's subacute sclerotising leucoencephalitis. *Encephalitides. Elsevier, Amsterdam* 1961, 340—352.
22. Seitelberger F., Jellinger K., Garstenbrand F., Poetsch F.: Encéphalite nécrosante aiguë à inclusions avec isolement du virus de l'herpès simplex dans le tissu cérébral. *Rev. Neural.* 1963, 108/6, 917—919.



23. Seitelberger F., Jellinger K.: Neuropathologie der Zeckencephalitis. Neuropatologia Polska, 1966.
24. Shiraki H., Yamamoto T.: Eosinophilic inclusion bodies with especial reference to their histochemistry. IV Internationaler Kongress für Neuropathologie, München 1961. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
25. Tariska S.: The vasal mechanism responsible for the pathological variations of subacute progressive panencephalitis. Encephalitides. Elsevier, Amsterdam 1961. 541—559.
26. Wender M.: Zagadnienie diagnostyki klinicznej i anatomo-patologicznej podostrego twardniejącego zapalenia istoty białej mózgu. Neurol. Neurochir. Psych. Pol. 1958, 8, 615—626.
27. Yamamoto T., Otani S., Shiraki H.: A study of the evolution of viral infection in experimental herpes simplex encephalitis and rabies by means of fluorescent antibody. Acta Neuropath. 1965, 5, 288—306.
28. Zelman I. B.: Przewlekła postać „podostrego” zapalenia mózgu van Bogaerta. Neuropat. Pol. 1963, 1, 1. 77—89.
29. Zischka-Konorsa W., Jellinger K., Hohenegger M.: Zur Pathogenese von Herpesvirus-Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der nekrotisierenden Herpes simplex Encephalitis. Acta Neuropath. 1965, 5, 252—274.

Adres autorki: Instytut Psychoneurologiczny, Pruszków k/Warszawy.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Eozynochłonny wtręt śródjądrowy w komórce zwojowej, otoczony jasnym halo. Chromatyna jądrowa i jąderko zepchnięte na obwód jądra (wtręt typu A Cowdry'ego). W tej samej komórce widać wtręt cytoplazmatyczny.

Fig. 1. Eosinophilic intranuclear inclusion in ganglionic cell, surrounded by a light halo. The nuclear chromatin and nucleolus are displaced to the periphery of the nucleus (type A inclusion according to Cowdry). A cytoplasmatic inclusion in the same cell.

Ryc. 2. Wtręt wypełniający całe jądro komórki zwojowej. W górnej części zdjęcia widoczny wtręt w jądrze oligodendrogleju.

Fig. 2. Inclusion filling the entire nucleus of a ganglionic cell. In the upper part of the photogram an inclusion in the nucleus of an oligodendroglial cell can be seen.

Ryc. 3. Mnogie wtręty cytoplazmatyczne w komórce zwojowej. W tejże komórce obecny wtręt w jądrze.

Fig. 3. Numerous cytoplasmatic inclusions in a ganglionic cell. An inclusion in the nucleus of the same cell is present.

Ryc. 4. Dwie komórki zwojowe zawierające: wtręty śródjądrowe otoczone wąskim halo, nie przemieszczające całkowicie chromatyny i jąderka (w jednej z komórek widoczne dwa wtręty śródjądrowe) oraz wtręty cytoplazmatyczne w postaci półksiężycowatych mas otaczających jądro z jednej strony.

Fig. 4. Two ganglionic cells containing intranuclear inclusions surrounded by a narrow halo which do not displace the chromatin and nucleolus entirely (two intranuclear inclusions in one of the cells) and cytoplasmatic inclusions in the form of semilunar masses surrounding the nucleus from one side.

Ryc. 5. Komórka zwojowa z wtrętem w jądrze i mnogimi wtrętami w cytoplazmie na obu biegunach komórki. Widoczne przejaśnienie otaczające również wtręty cytoplazmatyczne.

Fig. 5. Ganglionic cell with an inclusion in its nucleus and numerous inclusions in the cytoplasm at both poles of the cell. Lucidity surrounding the cytoplasmatic inclusions.

Ryc. 6. Wtręty śródjądrowe w oligodendrocytach — widoczne trzy jądra oligodendrogleju z ciemnym rąbkem bazofilnej chromatyny na obwodzie i jaśniejszym, kwasochłonne barwiącym się centrum; średnica ich w porównaniu z prawidłowymi jądrami oligodendrogleju jest prawie dwukrotnie większa.

Fig. 6. Intranuclear inclusions in oligodendrocytes; three oligodendroglial nuclei with a dark border of basophilic chromatin in the periphery and lighter, eosinophilic centers; their diameter is almost twice that of normal oligodendroglial nuclei.

Ryc. 7. Wtręt w jądrze astrocyta tucznego.

Fig. 7. An inclusion in the nucleus of a mast astrocyte.

Ryc. 8. Dwa wtręty w jądrze komórki istoty czarnej. Wszystkie preparaty barwione HE. Powiększenie 1100 ×.

Fig. 8. Two inclusions in the nucleus of the cell of the substantia nigra. All the preparations were stained with hematoxylin-eosin. Magn. × 1100.

ANDRZEJ GRUSZKA

ROPNE ZAPALENIE MÓZGU I OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH W AKTUALNYM MATERIALE SEKCYJNYM

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska
Z Kliniki Neurologicznej AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr med. R. Arend

W ciągu ostatnich lat zwraca uwagę stosunkowo mała ilość ropnych zapaleń opon wśród materiału sekcyjnego. Pobieźny przegląd danych klinicznych pozwala także zauważyć, że chorzy z tym rozpoznaniem przebywają wyjątkowo krótko w obserwacji klinicznej oraz że prawie zawsze właściwe rozpoznanie w klinice zostaje ustalone dopiero po nakłuciu lędźwiowym. Te powierzchowne spostrzeżenia skłaniają do podjęcia bardziej szczegółowej analizy faktów klinicznych i materiału mózgowego histologicznego przypadków z ropnym zapaleniem opon. Celem tego przeglądu jest porównanie obrazu aktualnie spotykanego ropnego zapalenia opon z klasycznymi wiadomościami ustalonymi w opisach podreżnikowych, tak klinicznych, jak i neuropatologicznych.

MATERIAŁ I METODA

Do systematycznego przebadania wybrano materiał rutynowy z lat 1961—1965, pochodzący z oddziału neurologicznego Szpitala Grochowskiego w Warszawie. Ogółem w wymienionym okresie oddział ten przekazał do weryfikacji neuropatologicznej 563 mózgi. Stanowią one cały, poza sporadycznymi wyjątkami zwolnienia od autopsji, materiał mózgowy sekcyjny 80-ciołożkowego oddziału. W materiale tym było zaledwie 13 przypadków ropnego zapalenia opon.

Makroskopowa sekcja mózgu we wszystkich przypadkach wykazała uogólnione zmiany w oponach z predylekcją do umiejscowienia na sklepistościach. Zielonkawy naciek ropny obserwowano głównie wzdłuż przebiegu naczyń opony miękkiej. Nigdy jednak nie spostrzegano grubego „kożucha” zbitego nacieku, przesłaniającego zarysy zawojów. Zazwyczaj naciek ropny dotyczył i mózdzku. Poza tym obserwowano nastrzyknięcie naczyń opon i mózgu, w większości przypadków objawy obrzęku w postaci wklonowania migdałków względnie ucisku obu zakrętów haka (*uncus*).

We wszystkich przypadkach pobierano wycinki z zawojów na wypukłościach, wraz z oponą, z pnia mózgu, z okolic zwojów podstawy wraz z wyściółką oraz

z mózdzku. W poszczególnych przypadkach wycinki dodatkowe z okolic zmienionych makroskopowo. Materiał zatapiało w parafinie i barwiono rutynowo hematoksyliną-eozyną, metodą van Gieson, fioletem krezyłu, w poszczególnych przypadkach dodatkowo metodą Heidenhaina, Holzera, Bielschowsky'ego i Perdrau.

Po pierwszym przejściu skrawków zabarwionych materiał podzielono na grupy według podobieństwa obrazów histologicznych.

Wyodrębniono trzy następujące grupy:

Grupa I. Obraz histologiczny typowy, najbardziej zbliżony do opisów klasycznych ostrego ropnego zapalenia mózgu — 8 przypadków.

Grupa II. Obraz histologiczny odpowiadający przewlekłym i zejściowym zapaleniom ropnym — 3 przypadki.

Grupa III. Obrazy nietypowe — 2 przypadki.

Dla każdej z tych grup podamy zbiorczy opis protokółarny oraz zestawienie najważniejszych danych klinicznych, ujęte tabelarycznie.

WYNIKI

Grupa I

We wszystkich przypadkach tej grupy obserwuje się na wypukłościach mózgu typowy gruby naciek leukocytarny, wypełniający szczelnie rowki między zakrętami i nawarstwiający się na zawoje. Poza leukocytami nie obserwuje się praktycznie żadnych innych elementów komórkowych (ryc. 1). Naciek oponowy jest jednolity, zbity, naczynia opon są „wmurowane” i pozatapiane w nacieku. W kierunku podstawy mózgu grubość nacieku się zmniejsza. Na podstawie pnia jest on najczęściej mniej obfity niż na wypukłościach półkul. Na ogół obserwuje się analogiczne, choć mniej obfite nawarstwienia leukocytów także i nad płacikami i między zawojami mózdzku. Naciek nie przechodzi nigdzie na

Ryc. 1. Jednolity zbity naciek leukocytarny na wypukłości zawojów. Naczynia „wmurowane” w naciek. Widoczne pola rozpadu leukocytów. Parafina. Hematoksylin-eozyna. Pow. 100 X.

Fig. 1. Homogeneous, compact leukocytic infiltration on the convexity of gyri. Blood vessels „imbedded” in the infiltrate. Areas of disintegration of leukocytes. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 100.

Ryc. 2. Pasma fibroblastów na pograniczu kory mózgowej i nacieku oponowego. Parafina. Van Gieson. Pow. 100 X.

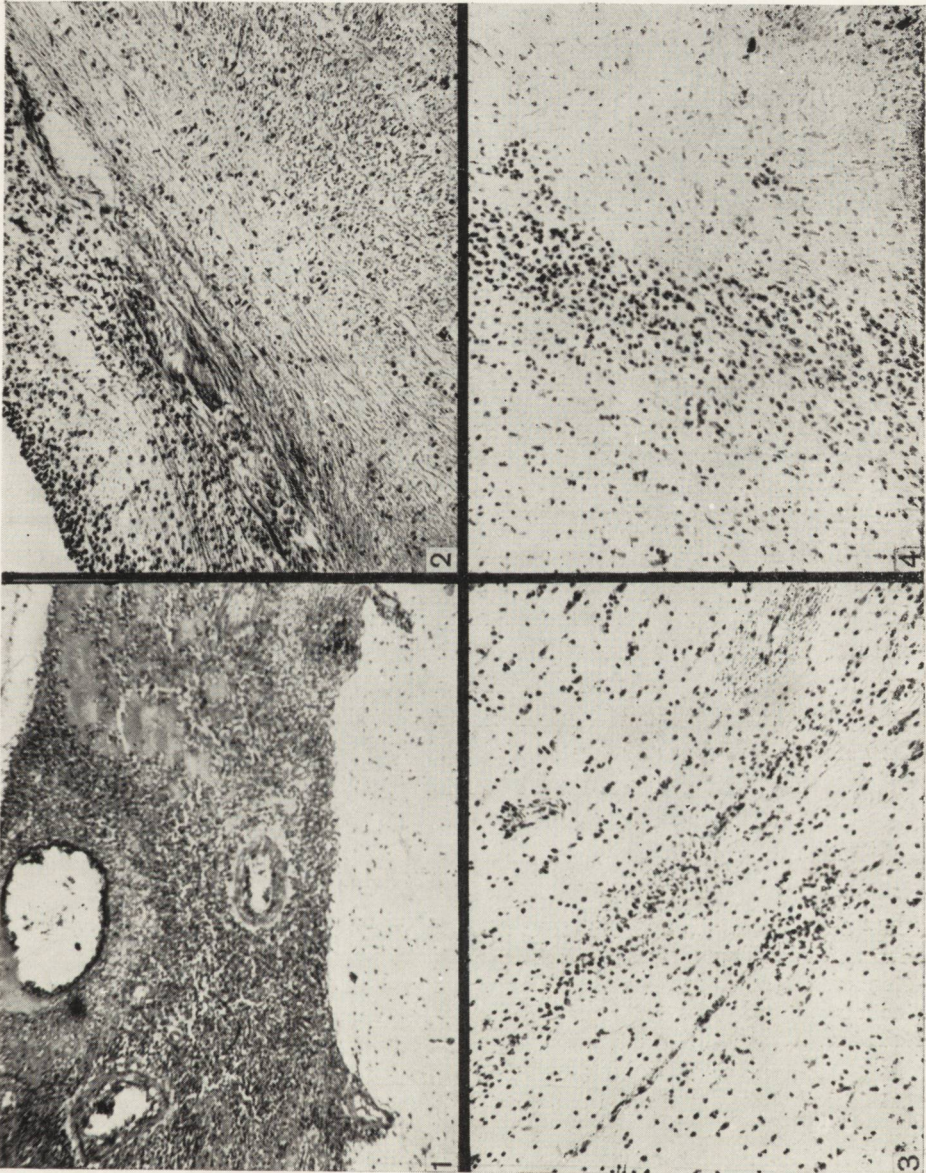
Fig. 2. Strands of fibroblasts on the boundary of the cerebral cortex and meningeal infiltration. Van Gieson. Magn. X 100.

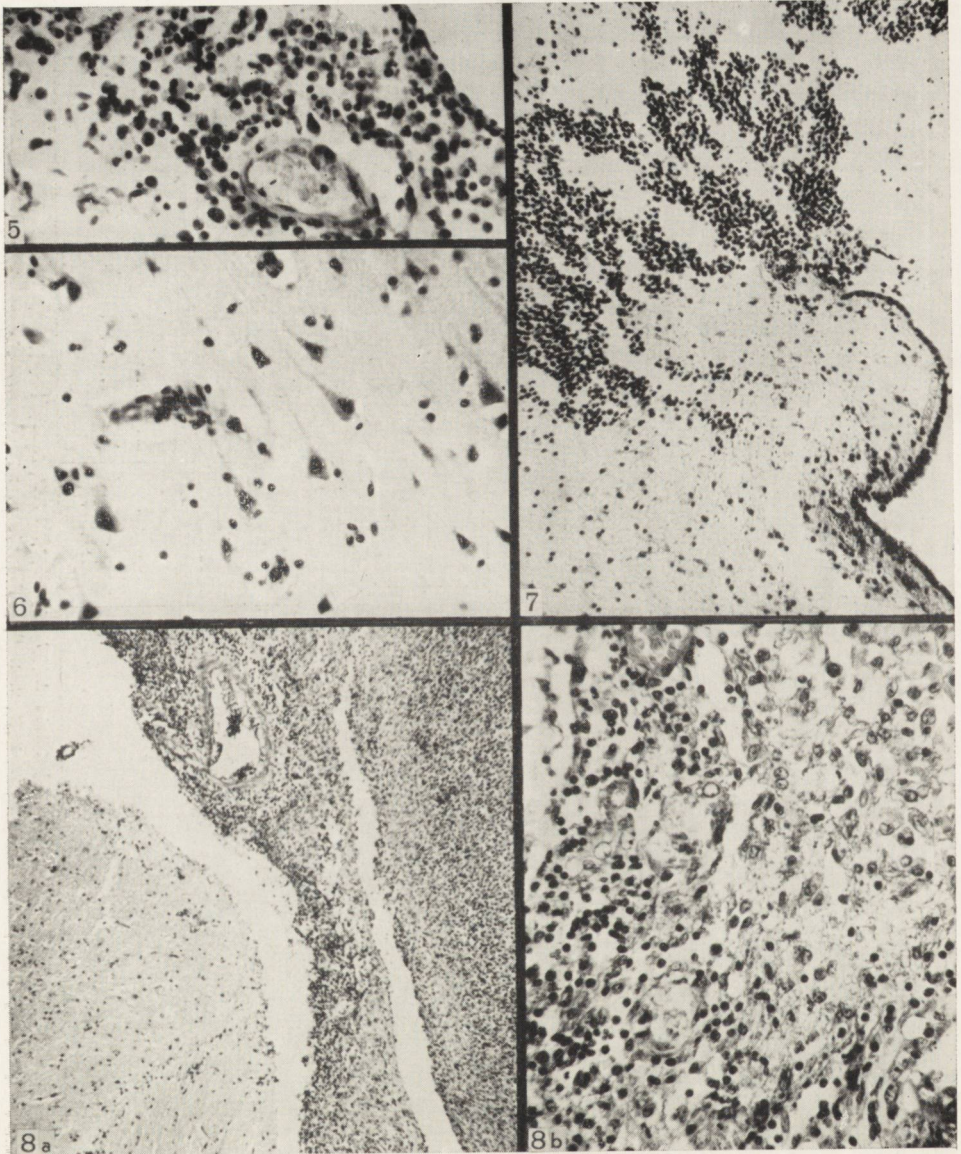
Ryc. 3. Bezodczynowe ropnie dookoła naczyń w istocie białej i na pograniczu kory. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 3. Nonreactive abscesses around blood vessels in the white substance and on the boundary of the cortex. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 100.

Ryc. 4. Martwica koagulacyjna kory: ławica leukocytów posuwających się w kierunku istoty białej. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 4. Coagulative necrosis in the cortex: accumulation of leukocytes migrating toward the white substance. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 100.





tkankę mózgową *per continuitatem*, natomiast niekiedy obserwuje się przechodzenie leukocytów w niewielkiej ilości wzdłuż naczyń do kory. Naczynia kory mają po kilka elementów w ścianach i przyściennie, są to rzadziej leukocyty, przeważnie proliferujące histiocyty i śródbłonki. Stosunkowo często obserwuje się tendencje obliteracyjne małych naczyń korowych. W korze uderzają rozsiane i rozlane ubytki neuronalne oraz uszkodzenia komórkowe, najczęściej typu ischemicznego; niekiedy rozpad neuronów z niewielką tendencją reparacyjną gleju. Uszkodzenia te są powszechne, ale na ogół nie doprowadzają do zupełnego zatarcia architektoniki korowej. Ubytki przypominają opustoszenia obserwowane w zaawansowanych stanach niewydolności naczyniowej. Nacieki przy-naczyniowe w istocie białej przeważnie nie występują. Uderza bardzo mały odczyn gleju, który poza przesunięciami układów oligodendrocytarnych, wywołanych obrzękiem, nie proliferuje i nie wykazuje form przerosłych. W zwojach podstawy nacieków nie obserwowano. Wyściółka przeważnie pozostaje bez zmian.

W obrębie mózdzku obserwuje się obrazy podobne. Na ogół opustoszenia ograniczają się do segmentarnych wypadnięć komórek Purkiniego, wyjątkowo spotyka się przerzedzenia w warstwie ziarnistej.

W obrazie tym spotyka się następujące warianty: Proliferacja fibroblastów na pograniczu opon i mózgu: zjawisko to jest dość charakterystyczne, obserwowano je w czterech przypadkach tej grupy, mianowicie: pomiędzy naciekiem luźnych i zbitych leukocytów, a brzeźną warstwą, czy to pnia mózgu, czy drobinową warstwą kory, proliferują dość zbitym pasmem fibroblasty, ograniczając korę, jakby osłonkę przed penetracją mas ropnych (ryc. 2).

Ryc. 5. Przypadek z grupy II: nacieki oponowy z przewagą limfocytów i plazmatocytów. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 400 X.

Fig. 5. A case from group II: meningeal infiltrate with predominance of lymphocytes and plasmacytes. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 400.

Ryc. 6. Opustoszenia i uszkodzenia neuronów dookoła obliterowanych naczyń. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 450 X.

Fig. 6. Evacuation and damage of neurons around obliterated blood vessels. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 450.

Ryc. 7. Nacieki leukocytarne w świetle komory. Parafina. Fiolet krezyłu. Pow. 100 X.

Fig. 7. Leukocytic infiltrates in the lumen of the ventricle. Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 100.

Ryc. 8. Przypadek 119/64. a. Otorbiony nacieki leukocytny nad płacikiem mózdzku. b. Torebka ropnia: komórki nabłonkowe, makrofagi, limfocyty i plazmatocyty. Parafina. Hematoksylina-eozyna. Pow. 100 X. Van Gieson. Pow. 450 X.

Fig. 8. Case 119/64. a. Encapsulated leukocytic infiltrate over the cerebellar lobule. b. Capcule of the abscess: epithelioid cells, macrophages, lymphocytes and plasmacytes. Paraffin. Hematoxylin-eosin. Magn. X 100. Van Gieson. Magn. X 450.

Tabela 1. Grupa przypadków z „klasycznym” naciekiem oponowym
 Table 1. Group of cases with „classic” meningeal infiltration

Lp. No.	Symbol przypad- ku Symbol of case	Płeć Sex	Wiek Age	Anamneza History	Przebieg przedszpitalny Pre-hospital course	Pobyt w szpitalu Stay in hospital	Zespół kliniczny Clinical syndrome	Odrębności histologiczne Histologic feature
1	25/61	M M	46	sarcoma naso- pharyngis sarcoma naso- pharyngis	nagle sudden	1 doba 1 day	oponowy, pr. niedowład sp. meningeal right paresis	demarkacje fibroblastyczne fibroblastic demarcations
2	231/62	F F	73	—	2 tygodnie leczo- na na „grypę” 2 weeks, treated for „flu”	1 doba 1 day	oponowy, lewo- str. ogniskowe meningeal left side focal	wybitne zaniki neuronów marked neuronal atrophy
3	14/63	M M	38	zapalenie zatok ob. nosa sinusitis	3 dni prodromy ogólne 3 days general prodromal sym- ptoms	1 doba 1 day	oponowy meningeal	obliteracje naczyń, prol. fi- broplast. obliteration of vessels, fi- broblastic proliferation
4	88/63	M M	62	—	5 dni grypa z poprawą 5 days „flu”, improved	kilka godzin several hours	oponowo- opuzzkowy meningeo-bulbar	cechy dużego obrzęku signs of marked edema
5	9/64	M M	61	parkinsonizm po zatr. CO parkinsonism after CO poisoning	3 dni prodromy ogólne 3 days general podromal symp- toms	1 doba 1 day	oponowy meningeal	małe ropnie bezodczynowe w mózgu small cerebral abscesses wit- hout reaction

6	152/65	F	62	cukrzyca diabetes	ogólne złe samopoczucie	1 doba	oponowy	nacieki w korze i podwyściółkowe cortical and subependymal infiltrates
		F			malaise	1 day	meningeal	
7	150/65	M	55	—	na 3 dni przed napadem epilepsji	1 doba	oponowy	prolif. fibrobl. mały odczyn wyściółkowy fibriroblastic proliferation, slight ependymal reaction
		M			3 days before an attack of epilepsy	1 day	meningeal	
8	20/65	F	62	ból ucha — otitis otitis	nagle	1 doba	oponowy	obrzęki, duże ubytki neuronalne edema, neuronie defects
		F			sudden	1 day	meningeal	

Tabela 2. Przypadki z przewagą odczynu wytwórczego w oponach
 Table 2. Cases with predominance of proliferative reaction in the meninges

Lp. No.	Symbol przypadku Symbol of case	Płeć Sex	Wiek Age	Anamneza History	Przebieg przedszpitalny Pre-hospital course	Pobyt w szpitalu Hospital stay	Zespół kliniczny Clinical syndrome	Odrębności histologiczne Histologic features
1	31/61	M	51	2 tygodnie nagłe zamr. „zawał”	2 tygodnie „grypa” po „zawał”	5 dni	oponowy i pr. objawy ogniskowe	wielkie ubytki neuronów odczyn wyśc.
		M		2 weeks, sudden coma „infarct”	2 week „flu” after „infarct”	5 days	meningeal and right focal signs	large neuronal defects, ependymal reaction
2	196/64	M	50	epilepsja od 15 lat	3 miesiące prodromów ogólnych	1 doba	oponowy	pyocephalus ropnie i nacieki w mózgu
		M		epilepsy since age 15 years	3 months general prodromal symptoms	1 day	meningeal	pyocephalus cerebral abscesses and infiltrates
3	80/65	F	53	cukrzyca	około 1 tygodnia zapalenie ucha	2 dni	oponowe i drobne rozsia- ne	wybitne unikalne odczyny gleju
		F		diabetes	about 1 week, otitis	2 days	meningeal and diffuse	marked unique glial reactions

W dwóch przypadkach obserwowano przechodzenie nacieku ropnego do tkanki mózgowej w większych ilościach wzdłuż naczyń oraz w postaci małych bezodczynowych ropni przerzutowych dookoła małych naczyń na pograniczu kory i istoty białej oraz w istocie białej (ryc. 3).

W jednym z tych przypadków równocześnie obserwowano się w okolicy skroniowej na małym odcinku martwicę koagulacyjną warstwy drobinowej i bezodczynowe wlanie się ławicy leukocytów aż do pogranicza pola martwiczego i tkanki zachowanej (ryc. 4). W tym samym przypadku obserwowano zajęcie wyściółki rogu dolnego w postaci przerzutów ropnych wzdłuż naczyń idących od podstawy. Minimalne pobudzenie wyściółki ze skąpymi naciekami histiocyto-leukocytarnymi przy naczyniach obserwowano poza tym jeszcze w jednym przypadku.

Grupa II

W trzech przypadkach zaliczonych do tej grupy charakter nacieku oponowego odpowiada obrazom zejściowym ropnego zapalenia opon lub też przypadkom przechodzącym w stan chroniczny. W oponach wypukłości i podstawy widoczny jest mieszany skład elementów komórkowych, leukocyty występują już w ilościach zupełnie minimalnych, przeważają fibroblasty tworzące luźne siatkowate utkanie, wśród którego obserwuje się liczne histiocyty nieodróżnicowane, makrofagi, bardzo liczne limfocyty i plazmatocyty (ryc. 5). Ściany naczyń zawierają duże ilości elementów włóknistych, śródbłonki proliferują. W dwóch przypadkach cofającym się zmianom w oponach odpowiadają niezwykle rozległe opustoszenia kory, martwice elektywne, liczne schorzenia neuronalne. Naczynia wnikaające od opon mają ściany zgrubiałe, przerosłe, często są zamknięte; dookoła nich powstają ogniskowe opustoszenia (ryc. 6).

W jednym przypadku równocześnie obserwuje się słaby odczyn zapalny dookoła naczyń podwyściółkowych, także z przewagą proliferacji elementów komórkowych ścian, ale jeszcze z poszczególnymi leukocytami widocznymi przynacyniowo oraz z bardzo słabym odczynem proliferacyjnym gleju podwyściółkowego. W 3 przypadku tej grupy, przy analogicznym obrazie cofającego się ostrego zapalenia opon, utrzymują się ostre zmiany w mózgu: widoczne są przy głębszych naczyniach w korze i w istocie białej nacieki ropne oraz małe ropnie bezodczynowe, tworzące się dookoła rozpadłych naczyń. W świetle komory tworzą się skupiska leukocytów (ryc. 7). Pod wyściółką liczne nacieki ropne przynacyniowe oraz małe ropnie, podobne do obserwowanych w tkance mózgowej. W dwóch przypadkach tej grupy reakcje gleju są minimalne lub w ogóle ich brak, w jednym natomiast uderza wybitna proliferacja pałeczek w korze oraz odczyny astrocytarne w istocie białej. Zestawienie ważniejszych faktów klinicznych i odrębności histologicznych przedstawia tabela 2.

Grupa III

Należą do niej dwa przypadki o nietypowym przebiegu i obrazie, dlatego podajemy je osobno, w obszerniejszych skrótach.

Przypadek 119/64: dotyczy 18-letniej odziewczyny, z dziesięciodniowym przebiegiem przedklinicznym, bólami głowy, zamroczeniem. Przyjęta z rozpoznaniem gruźliczego zapalenia opon; zmarła po 2 dniach.

W obrazie mózgu na wszystkich poziomach widoczne w oponach zmiany o charakterze przewlekłego wytwórczego zapalenia: proliferacja histiocytarna i fibroblastyczna, leukocytów w nacieku niemal brak, natomiast bardzo liczne limfocyty i plazmatocyty. Obfitość nacieku zwiększa się w kierunku pnia i mózdzku. Na górnej powierzchni mózdzku zbiorowisko leukocytów, tworzące odgraniczony, otorbiony ropniak śródoponowy. Dookoła bardzo gruba osłonka składająca się z komórek proliferującej tkanki łącznej oraz elementów limfocytarnych i w mniejszej ilości plazmatocytów (ryc. 8a.b).

Na sekcji ogólnej stwierdzono ropne zapalenie ucha środkowego.

Przypadek 81/64: dotyczy kobiety w wieku lat 82, która zachorowała nagle i przyjęta została jako przypadek naczyniowy. Zmarła po upływie 4 dni. W płynie mózgowo-rdzeniowym miała minimalną pleocytozę 6, z przewagą limfocytów. W mózgu znaleziono istotnie ognisko świeżej martwicy niezbyt rozległej w istocie białej, z niewielkimi wybroczynami w brzegu ogniska. Poza tym jednak w oponach występowały nacieki leukocytarno-makrofagowe z domieszką limfocytów. Podobne nacieki znajdowano przy naczyniach w mózgu, a także w wielu miejscach rozsiane przynaczyniowe ropnie, bez odczynu ze strony otoczenia. Przypadek ten wymagał różnicowania z nekrotoksyicznym odczynem na produkty rozpadu tkanki mózgowej. Jednak dość duże uogólnienie zmian zapalnych oraz brak wyraźnego powiązania lokalizacyjnego z ogniskiem rozpadu przemawiają raczej za przyjęciem dwóch spraw współistniejących: rozmiękania w przebiegu mocno nasilonego procesu miażdżycowego obok ropnej, zapalnej sprawy mózgowo-oponowej, przebiegającej klinicznie z objawami minimalnymi, pokrytymi przez dolegliwości związane z wiekiem i miażdżycą.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przedstawionym materiale dwie sprawy zasługują na omówienie: obraz anatomo-patologiczny, w porównaniu z obrazem klasycznym oraz korelacja obrazu mózgu i przebiegu klinicznego.

Obraz histologiczny podstawowy nie odbiega w zasadzie od opisów znanych z piśmiennictwa, tak z okresu przed leczeniem (Oppenheim 1905), jak i obserwacji przypadków leczonych a zakończonych zejściem niepomyślnym (Schleussing 1958, Mozziconacci i Girard 1961). Można by najwyżej zaliczyć go do przypadków, odznaczających się stosunkowo małym bogactwem odczynów tkankowych, minimalną reakcją zapalną naczyń śródmózgowych, przewagą cech encefalopatycznych nad cechami zapalnymi, jeżeli pominąć sam naciek oponowy. Wyjątkowo mały jest niemal we wszystkich przypadkach współudział wyściółki i okolic podwyściółkowych. Także do pojedynczych wyjątków zaliczyć trzeba

obraz zajęcia procesem zapalnym ścian układu komorowego. Niezwykle urozmaicone odczyny zapalne ścian komór i okolic podwyściółkowych, opisane przez Opalskiego (1934), a obserwowane jeszcze w materiale archiwalnym pierwszych lat powojennych przez Kraśnicką (1963), w przypadkach przebadanych, praktycznie nie występują. Nie spotyka się ich zresztą nie tylko w materiale grupy I, którą histologicznie można by traktować, jako wykładnik procesu „ostrego”, ale także w grupie II zmiany w wyściółce i okolicach okołokomorowych należą do pojedynczych wyjątków.

Wytłumaczenia tego stanu rzeczy można by oczywiście szukać we wspomnianym wyżej „ostрым” przebiegu. Wydaje się jednak, że istotniejsze są cechy kliniczne przedstawionego materiału.

Nie ulega wątpliwości, że ropne zapalenie opon istotnie w aktualnym materiale sekcyjnym występuje znacznie rzadziej. Rozpoznane w porę daje się ono leczyć, ale danymi dotyczącymi zapadalności na tę chorobę patolodzy nie rozporządzają. Natomiast w charakterystyce klinicznej przypadków, które kończą się niepomyślnie, uderzają pewne cechy wspólne. Przede wszystkim znakomita większość przypadków dotyczy osób po 50-tym roku życia (6 w grupie I, 2 w grupie II, 1 w grupie III), z tego 6 dotyczy pacjentów, którzy wkroczyli w 7-mą, 8-mą, a nawet 9-tą dekadę życia. W 6 przypadkach chorzy mają w anamnezie rozmaite sprawy chorobowe przewlekłe, które bądź to koncentrują uwagę i pacjenta i lekarza, bądź też wpływają na obniżenie odporności organizmu i zmniejszenie odczynów obronnych.

W grupie I ani jeden chory nie przeleżał na oddziale dłużej niż jedną dobę. W kilku przypadkach choroba miała charakter udarowy, piorunujący. Przypadki takie znane były także i z okresu przed leczeniem, ale jest faktem uderzającym, że w materiale przedstawionym występują wyłącznie takie przypadki. Chorzy ci chodzą do ostatniej chwili, przezwalczają objawy ogólnego złego samopoczucia, przybywają do szpitala z zespołem oponowym wykształconym i procesem ropnym w pełni rozwiniętym. Natychmiastowe postawienie rozpoznania i zastosowanie leczenia nie odwraca już biegu rzeczy. Jednak pomimo pozornie „piorunującego” przebiegu w gruncie rzeczy we wszystkich przypadkach proces chorobowy jest w pełni rozwinięty, w wielu przechodzi już w stadium organizacji. W grupie I wyraża się to, podkreślonym w protokóle, proliferacyjnym odczynem fibroblastów na pograniczu mózgowo oponowym; w grupie II o przebiegu widocznie anamnestycznie dłuższym dochodzi także do wyraźnego przekształcenia składu nacieku oponowego. Ze strony opon przejawia się więc pewna tendencja obronna. Natomiast we wszystkich przypadkach uderza asteniczny obraz mózgu. Poza przy-

padkiem 80/65, nigdzie nie obserwuje się odczynów glejowych. Warstwa glejowa graniczna podoponowa pozostaje morfologicznie niemal nieuchwytna, rolę obronną przejmuje za nią tkanka łączna opon, nie reaguje na nią ani glej przynaczyniowy, ani glej podwyściółkowy. Jest to chyba jedna z morfologicznie najbardziej uderzających cech, stanowiąca o odrębności przedstawionych przypadków. W przypadkach 9/64 i 196/64, w których dochodzi do zajęcia procesem ropnym mózgu, powstają w tkance małe ropnie bezodczynowe, bez tendencji demarkacyjnej ze strony otoczenia, przypominające obrazy opisane w przypadku podanym w piśmiennictwie przez Renkawek (1965).

Nasuwa się pytanie, czy ten rodzaj „astenii” ze strony tkanki glejowej reagującej tak żywo w innych sprawach zapalnych (zapalenia wirusowe) i naczyniowych jest wynikiem właściwości podłoża, czy właściwości wybitnie toksycznych czynnika zakaźnego. Prawdopodobnie następuje tu zbieg obu przyczyn. Z jednej strony chorzy ci, jak zwrócono na to uwagę powyżej, są obciążeni dodatkowymi schorzeniami i stosunkowo podeszłym wiekiem. Z drugiej strony modyfikacje terapeutyczne i szerokie *spektrum* stosowanych antybiotyków powodują odpowiednie modyfikacje biologiczne otaczające flory bakteryjne. W coraz to większej ilości przypadków ma się do czynienia z bakteriami, albo opornymi zupełnie na antybiotyki (Majdecki 1960), albo też wymagającymi dłuższego zadziałania niż na to pozwala stan chorych w chwili przybycia ich do szpitala i postawienia właściwego rozpoznania.

Przejrzany materiał nasuwa jeszcze jeden wniosek praktyczny: ani jeden z przypadków, które przybyły do leczenia, nie przybył z właściwym rozpoznaniem z lecznictwa otwartego. Niemniej każdy z nich w momencie przybycia przedstawiał już klinicznie wykształcony zespół oponowy. W kilku przypadkach współistniały sprawy zapalne ucha lub zatok. Wydaje się, że gdyby wiek chorych lub nagłe okoliczności zachorowania nie nasuwały sugestywnie rozpoznań pospolitych dla tego wieku, jak np. zawały czy udary naczyniowo-mózgowe, a prodromy niecharakterystyczne nie były klasyfikowane jako grypa — niektóre z tych przypadków mogłyby trafić wcześniej i być może z lepszym skutkiem, na oddziały szpitalne.

WNIOSKI

1. Ropne zapalenie opon w aktualnym materiale sekcyjnym występuje znacznie rzadziej niż w okresach przed rozpowszechnieniem terapii antybiotykami.

2. Obraz histologiczny opon nie odbiega od cech zapalenia ropnego znanego z opisów klasycznych. Natomiast w obrazie mózgu uderza wy-

bitna astenia odczynów glejowych, przy dużym współczynniku zmian encefalopatycznych.

3. Większość obserwowanych przypadków dotyczy ludzi w 6-tej i późniejszych dekadach życia. Prodromy chorobowe mają u nich charakter banalny i związane są zwykle z jakimś ubocznym cierpieniem, odpowiednim do wieku, lub z inną przewlekłą sprawą chorobową, występującą w anamnezie.

4. Chorzy ci docierają do leczenia szpitalnego w okresie preagonalnym i w fazie zamroczenia.

5. Możliwość występowania „astenicznych” klinicznie ropnych zapaleń opon u pacjentów w wieku podeszłym powinna zwrócić uwagę na ściślejszą kontrolę ambulatoryjną spraw zapalnych głowy (zatoki, uszy). Wcześniejsze postawienie rozpoznania mogłoby zasadniczo zmienić rokowanie w wielu przypadkach analogicznych do przedstawionych w pracy.

A. Gruška

ГНОЙНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ МОЗГА И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНЫХ ОБОЛОЧЕК В АКТУАЛЬНОМ АНАТОМИРОВАННОМ МАТЕРИАЛЕ

Содержание

В анатомированном рутинном материале, происходящем из 80-местного отделения неврологического проховского госпиталя в Варшаве в 1961—1965 гг. и состоящем из 563 мозгов констатировано всего лишь 13 случаев гнойного воспаления мозговых оболочек. Эти случаи с гистопатологической точки зрения разделяются на три группы: у 8 случаев типичная классическая микроскопическая картина; в 3 случаях представлены хронические изменения с летальным исходом, в 2 случаях — характер изменений нетипичный. В 9 случаях время пребывания в госпитале ограничивалось 1 сутками. Больные прибывали в госпиталь внезапно и случаи их болезни не были амбулаторно распознаны. В результате произведенного анализа материала автор приходит к следующим выводам: гнойное воспаление мозговых оболочек в настоящем анатомированном материале встречается значительно реже, чем в периодах, предшествующих лечению антибиотиками; гистологическая картина оболочек похожа на картину классических изменений, зато мозг представляет собой картину выдающейся астении глиозных реакций с большой интенсивностью энцефалопатических изменений; большинство наблюдаемых случаев относится к пациентам в 6 и позднейших десятках жизни. Болезненные продромы у них имеют банальный характер и связаны с побочными страданиями, соответствующими их возрасту. Вследствие чего эти больные прибывают в госпиталь в преагональном состоянии. Более точный амбулаторный контроль больных в преклонном возрасте, обращение внимания на существующие совместно воспалительные процессы в синусах и ушах позволит правильно поставить диагноз и изменить предсказания в аналогичных случаях представленных в настоящем труде.

PURULENT ENCEPHALOMENINGITIS IN AN AUTOPSY MATERIAL

Summary

In a routine autopsy material of 563 brains from an 80-bed neurologic department of the Grochow Hospital in Warsaw in the years 1961—1965, inclusion of 563 brains, only 13 cases of purulent meningitis were observed. Histopathologically, the cases were classified into three groups: 8 cases with typical classic microscopic pattern; 3 representing chronic and terminal changes; and 2 atypical cases. In 9 cases duration of hospital stay was only one day. Patients were admitted as emergency cases without diagnosis. Analysis of the material indicated that purulent meningitis in autopsy material is less frequent than before the advent of antibiotics. The histologic pattern of the meninges resembles classic changes. In the brain, on the other hand, striking asthenia of glial reactions is observed, accompanying intensive encephalopathic changes. Most of the patients were in the sixth or later decades of life. Prodromal symptoms were uncharacteristic and were attributed to other diseases common in that age. As a result, the patients are often admitted to hospital already in the preagonal stage. Stricter ambulatory supervision of patients in older age groups, attention to coexisting inflammation in the sinuses and ears should allow correct diagnosis and improve prognosis in cases of the type described in this paper.

PIŚMIENNICTWO

1. Kraśnicka Z.: O typach przechodzenia procesu zapalnego do układu komorowego mózgu. *Neuropatol. Pol.* 1963, 1, 17—47.
2. Majdecki T.: Przypadek ropnego zapalenia opon po nakłuciu lędźwiowym. *Pol. Tyg. Lek.* 1960, 23.
3. Mozziconacci P., Girard F.: *La méningite purulente traitée.* Paris 1961.
4. Opalski A.: Morfologia i patogeneza zapaleń wyściółki i gleju podwyściółkowego. *Neurol. Pol.* 1934. 16, 507—511.
5. Oppenheim H.: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems.* Stuttgart 1951.
6. Renkawek K.: Przypadek mikroropni mózgu rozsianych na pograniczu dwóch zakresów unaczynienia. *Przegl. Lek.*, 1965, 5, 402—407.
7. Schleussing H.: *Meningitis.* Hand. der Spez. Pat. Anat. u. Histol. Lubarsch. Henke, Rössle. Berlin 1958, 13/2, 1—100.

Adres autora: Klinika Neurologiczna AM, Wrocław, ul. Kraszewskiego 25.

HENRYK WIŚNIEWSKI, MIECZYSLAW ŚMIALEK, HANNA SZYDŁOWSKA,
TERESA ZALEWSKA

QUANTITATIVE TOPOGRAPHY OF COPPER IN WILSON'S DISEASE AND IN PORTO-SYSTEMIC ENCEPHALOPATHY *

From Department of Neuropathology, Polish Academy of Sciences, Warsaw

Director: prof. dr E. Osetowska

From Laboratory of Neurosurgical Pathology, Polish Academy of Sciences, Cracow

Director: prof. dr A. Kunicki

The purpose of this study was: 1) to assay the copper content of four brains with the diagnosis of Wilson's disease and three brains with the diagnosis of porto-systemic encephalopathy, 2) to determine the influence of presence of cavitory foci of disintegration of nervous tissue on the copper content of the brain.

The second objective was prompted by the results of experiments which demonstrated that in animals with the blood-brain barrier damaged as a result of hemorrhage, malacia or freezing of the brain, the copper content of edematous tissues is elevated, and diminished in necrotic tissues (Wiśniewski et al 1966).

MATERIAL AND METHODS

The study material consisted of 4 brains with the diagnosis of Wilson's disease and 3 brains with the diagnosis of porto-systemic encephalopathy. One of the brains with the diagnosis of Wilson's disease exhibited a macroscopically visible focus of cavitory tissue disintegration in the white matter and cortex of the superior frontal gyrus and microscopically visible spongiose degeneration of the putamen and globus pallidus with presence of Opalski cells and type I Alzheimer cells. In another brain (No. 4), symmetric foci of spongiose degeneration were present in the superior and middle frontal gyri on the left side and in the superior frontal gyrus on the right. Microscopically, besides the necrotic focus with a strong macrophagic and glial reaction, in this case spongy foci were observed with naked nuclei and 2 few Opalski cells in the putamen. The two remaining brains (No. 1 and 2) morphologically presented the typical pattern of Wilson's disease. Of the brains with the diagnosis of *encephalopathia porto-systemica* two (No. 5 and 7) were obtained from patients who had portocaval anastomosis performed. Micros-

* Supported by a financial grant PL 480 US Public Health Service Program. Agreement 227706.

copic examination revealed presence of Alzheimer cells, clasmatodendrosis, cell defects and scattered spongy foci in the cortico-subcortical region, frontal lobes and *striatum*. The third of the studied brains (No. 6) with the diagnosis of *encephalopathia porto-systemica* in the course of a neoplastic process, was microscopically indistinguishable from a classic case of Wilson's disease (the topography and morphology of the studied brains were described by Mossakowski et al in 1964, and Mossakowski 1966).

All the brains had been stored for two years in 10% formalin solution, and the copper content of the solution was also estimated. Control estimations were made in the brain of a 17-year-old patient with the diagnosis of *myasthenia gravis* without microscopically appreciable lesions, stored under conditions similar to those under which the studied brains were kept.

Cerebral tissue was secured from the following regions: frontal cortex, white matter of the frontal lobe, putamen, occipital cortex, white matter of occipital lobe, globus pallidus, cerebellar cortex, white matter of the cerebellum, optic thalamus, corpus callosum; in addition the spinal cord was obtained from the lumbar portion and tissue from the focus of cavitory disintegration and its surroundings (cortex and white substance separately).

From the brain with Wilson's disease containing a focus of cavitory disintegration on one side (case No. 3), tissue from the focus and its surroundings was secured from one hemisphere, and the other samples from the contralateral hemisphere. Lack of material prevented us from obtaining tissue samples from both hemispheres of brains with focal cavitory disintegration.

The material was dried to constant weight at temp. 60°. Copper was assayed by the method of Eden and Green (1940) with sodium diethyldithiocarbamate at wave length 480 m μ with a Uvifot photometer.

RESULTS

In the cases of Wilson's disease, mean content of copper, computed in relation to dry weight of tissue, was always higher than the mean copper content of the normal brain, achieving values in different brain structures from 4fold (frontal lobe cortex) to 17fold (corpus callosum) the normal value. In the spinal cord, 32fold values were observed. In the brains in which clinically and post mortem portosystemic encephalopathy was diagnosed, the mean copper content did not exceed 3.5fold the normal values, and in the cerebellar white matter was even somewhat below normal.

In cases of Wilson's disease, the mean increment ranged from 77.53 γ /g of dry tissue in the frontal lobe cortex to 196.15 γ /g of dry tissue in the corpus callosum. In portosystemic encephalopathy, increment ranged from 1.68 γ /g of dry tissue (putamen) to 30.74 γ /g of dry tissue (*corpus callosum*), i. e. the highest mean increment observed was less than lowest value in the cases of Wilson's disease.

The mean increments of water, in Wilson's disease as well as in portosystemic encephalopathy, compared with the values illustrating mean increments of cooper, were disproportionately small and varied little.

Table 1. Content of Cu^{++} γ/g dry substance in a control brain, in cases of Wilson's disease and portal-systemic encephalopathy, and percentage of water in different areas of the brain

Tabela 1. Zawartość $\gamma \text{Cu}^{++}/\text{g}$ suchej tkanki w mózgu kontrolnym, w przypadkach choroby Wilsona i encefalopatii wrotno-układowej oraz procent zawartości wody w poszczególnych okolicach mózgowia

Areas Okolice	Control brain Mózg kontrol- ny		Wilson's disease Choroba Wilsona								Portal-systemic encephalopathy Encefalopatia wrotno-układowa					
			Case 1 Przypadek 1		Case 2 Przypadek 2		Case 3 Przypadek 3		Case 4 Przypadek 4		Case 5 Przypadek 5		Case 6 Przypadek 6		Case 7 Przypadek 7	
	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O	Cu^{++}	H_2O
Focus of activity disintegration (frontal lobe) Ognisko jamistego rozpadu (płat czołowy)							174,5	91,26	161,1	92,49						
Perifocal cortex Kora z otoczenia ogniska							102,3	85,88	211,7	91,18						
Perifocal white substance Istota biała otoczenia ogniska							98,1	83,33	157,5	78,59						
Frontal lobe Cortex Płat czołowy Kora	23,4	82,02	109,0	84,15	125,4	84,1	67,8	84,39	—	—	27,29	83,87	111,27	85,38	32,4	80,38
White substance Istota biała	22,1	66,78	198,0	67,46	82,42	73,89	50,6	72,75	—	—	28,97	72,74	27,7	71,09	33,7	66,17
Corpus callosum Spoidło wielkie mózgu	12,9	67,69	174,6	67,4	178,48	69,92	111,1	73,07	368,3	78,41	48,63	68,93	30,21	70,42	49,3	69,18

Areas Okolice	Control brain Mózg kontrol- ny		Wilson's disease Choroba Wilsona								Portal-systemic encephalopathy Encefalopatia wrotno-układowa					
			Case 1 Przypadek 1		Case 2 Przypadek 2		Case 3 Przypadek 3		Case 4 Przypadek 4		Case 5 Przypadek 5		Case 6 Przypadek 6		Case 7 Przypadek 7	
	Cu ⁺⁺	HO ₂	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O	Cu ⁺⁺	H ₂ O
Occipital lobe Cortex Płat potyliczny Kora	23,3	81,89	389,86	84,08	197,94	84,91	135,8	83,45	200,7	88,54	47,16	83,25	97,74	84,29	28,7	79,28
White substance Istota biała	16,36	67,38	224,55	69,01	133,41	70,0	71,6	70,67	276,6	70,27	45,4	72,19	33,11	72,65	45,7	70,18
Putamen Skorupa	35,1	77,68	370,0	85,07	241,43	82,84	232,3	83,52	214,8	85,36	—	—	32,13	79,85	38,8	80,21
Caudate nucleus Jądro ogoniaste	—	—	310,81	83,48	159,84	83,45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Globus pallidus Gałka biała	33,9	71,03	205,8	78,19	362,21	79,7	227,3	78,99	363,6	66,87	—	—	50,90	78,13	65,02	67,22
Thalamus Wzgórze	24,04	76,06	139,68	81,03	145,6	80,4	105,6	76,58	282,8	81,99	67,32	78,77	—	—	51,9	75,75
Cerebrallum Cortex Mózdzek Kora	28,9	82,88	95,13	81,2	179,99	81,52	148,92	82,58	217,7	84,73	31,92	78,73	52,43	85,29	—	—
White substance Istota biała	35,1	69,13	168,7	67,05	282,36	77,85	381,2	70,92	268,4	72,8	18,14	69,61	20,12	72,79	—	—
Spinal cord lumbar segment Rdzeń kręgowy odcinek lędźwiowy	16,6	68,82	—	—	—	—	382,5	72,05	358,6	70,05	—	—	—	—	—	—

The results of the copper assays and percentage content of water are set forth in Table 1.

Statistical analysis of the mean copper content in the cortex, white matter and basal ganglia in normal brains, in porto-systemic encephalopathy and in the cases of Wilson's disease showed lowest levels of copper in the normal brain in the white matter, higher values in the

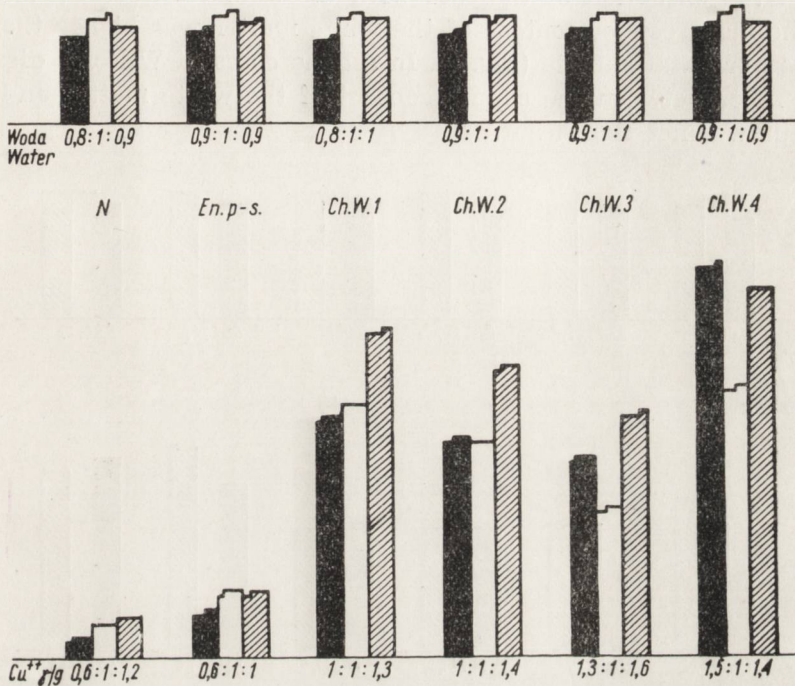


Fig. 1. Mean content of copper computed in γ per gram of dry tissue (below) and mean water content (above) in the white substance (black), cortex (white) and basal nuclei (dashed) in the normal brain, in porto-systemic encephalopathy, and in cases of Wilson's diseases. Cases W. D. 1 and 2 exhibit no focal lesions. Case W. D. 3 — unilateral focus of disintegration; the computations refer to the other hemisphere with no foci. Case W. D. 4 — bilateral focal necrosis. The numerical ratios below both curves illustrate the ratio of copper to water in different structures; the mean content of copper respectively water in the cortex was assumed to be one because in the normal brain its value is intermediate between the mean content of copper in the white substance and in the basal nuclei.

Ryc. 1. Średnie zawartości miedzi w przeliczeniu γ/g suchej tkanki (u dołu) i średnie zawartości wody (u góry) w istocie białej (zaznaczone czarno), w korze (zaznaczone białe) i w jądrach podstawy (zakreskowane) w mózgu prawidłowym, w encefalopatii wrotno-układowej i w poszczególnych przypadkach choroby Wilsona. Przypadki Ch. W. 1 i 2 nie mają zmian ogniskowych. Przypadek Ch. W. 3 — z jednostronnym ogniskiem rozpadu, przy czym obliczenia przeprowadzono w półkuli nie zawierającej ogniska. Przypadek Ch. W. 4 z obustronnym ogniskiem rozpadu. Stosunki liczbowe u dołu obu wykresów ilustrują wzajemny stosunek zawartości miedzi lub wody w poszczególnych strukturach, przy czym średnia zawartość miedzi lub wody w korze została przyjęta za jednostkę, ze względu na to, że w mózgu prawidłowym jest ona wartością pośrednią między średnią zawartością miedzi w istocie białej i w jądrach podstawy.

cortex, and highest in the basal ganglia (Fig. 1). The difference in mean copper content was significant between the white matter and cortex, and between the white matter and basal ganglia. The difference in copper content between the cortex and basal ganglia was not significant.

In Wilson's disease, the mean content of copper in the white matter was higher than in the cortex, but usually lower than in the basal ganglia with the exception of the case with the bilateral necrotic foci, in which the mean copper content of the white matter was higher than in the cortex or basal ganglia (Fig. 1). In all the cases of Wilson's disease, the difference between the copper content of the white matter and basal ganglia was not significant.

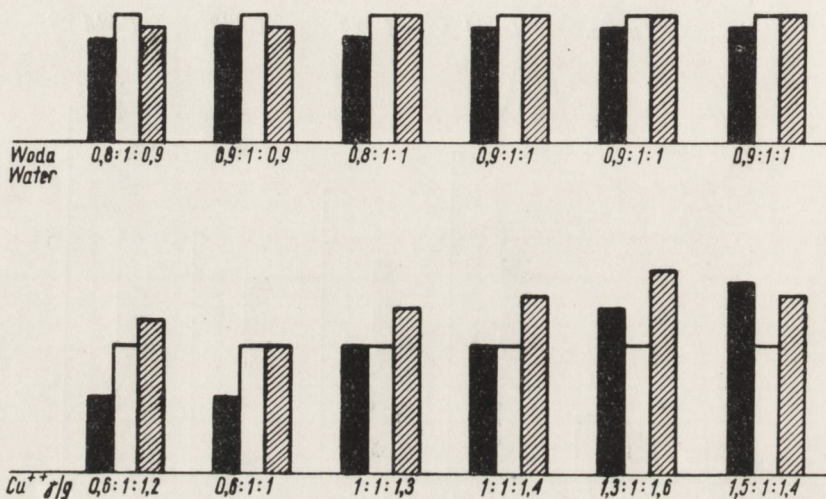


Fig. 2. Graphic representation of the relations of the mean contents of copper and water in the white substance, cortex and basal nuclei in normal brains, in porto-systemic encephalopathy and in cases of Wilson's disease. Mean content of copper in the cortex, computed as γ/g of dry tissue, was taken as unity. Other explanations as in Fig. 1.

Ryc. 2. Graficzny obraz wzajemnych stosunków średnich zawartości miedzi i wody w istocie białej, korze i jądrach podstawy w mózgach prawidłowych, w encefalopatii wrotno-układowej i w poszczególnych przypadkach choroby Wilsona. Średnia zawartość miedzi w korze, w przeliczeniu γ/g suchej tkanki została przyjęta za jednostkę. Pozostałe objaśnienia jak w ryc. 1.

In porto-systemic encephalopathy, despite absence of significant differences between the white and gray matter as in Wilson's disease, the lowest mean copper content was in the white matter, and the highest in the cortex (Fig. 1).

The mean water content was always highest in the cortex and lowest in the white matter, in normal as well as pathologic brains, both in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy (Fig. 1). In the

brains with cavitory lesions in nervous tissue the mean copper content in the white substance was much higher than in the cortex compared with cases without such foci (Fig. 1). Taking the mean copper content of the cortex as the unit, the ratio of the mean copper content in the cortex and white matter in brains with focal lesions was 1 : 1.3 and 1 : 1.5, and in brains without focal lesions 1 : 1.1. In normal brains and in porto-systemic encephalopathy the ratio was 1 : 0.6 (Fig. 2). In case No. 4, slices from the cavitory focus and its surroundings exhibited lowest content of copper; in case No. 3 (Table 1), in which copper content varies topographically markedly, the necrotic foci had a relatively high copper content.

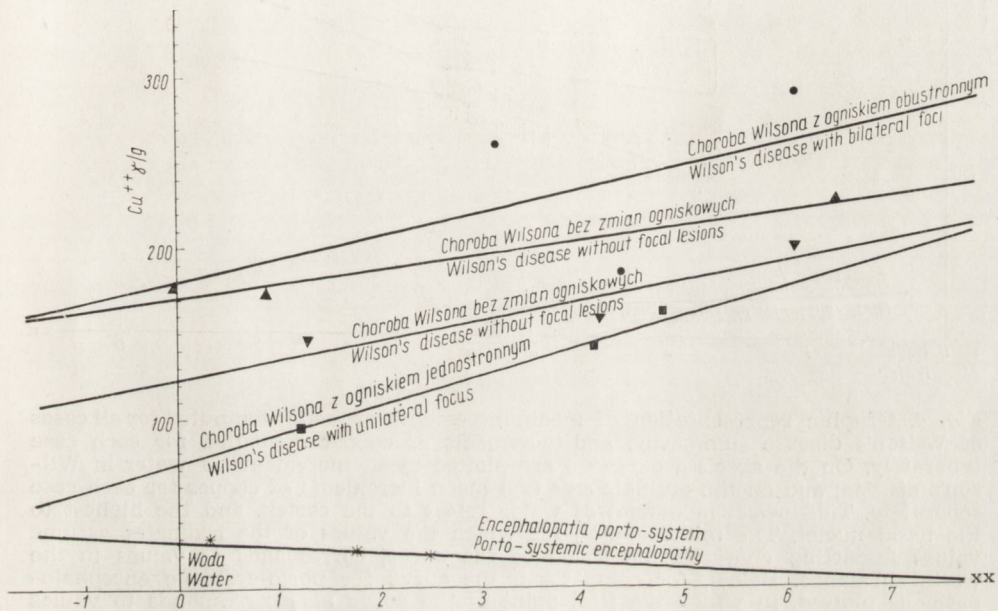


Fig. 3. Increments of copper in μg of dry tissue and increments of water in different cases of Wilson's disease. In the abscissa axis (xx) are plotted values corresponding to the increment of water in the white substance, cortex and basal nuclei. On the ordinate axis (yy) are plotted increments of copper in the same structures, corresponding to the mean increments of water plotted on the abscissa axis. Lines of regression for the different cases were plotted on the basis of the equation $y = a + bx$. The regression lines of cases of porto-systemic encephalopathy are plotted by the same method. In all cases of Wilson's disease regression is positive; in porto-systemic encephalopathy regression is negative.

Ryc. 3. Zestawienie przyrostów miedzi w przeliczeniu na μg suchej tkanki i przyrostów wody w poszczególnych przypadkach choroby Wilsona. Na osi odciętych (xx) odłożono wartości odpowiadające przyrostom wody w istocie białej; korze i jądrach podstawy. Na osi rzędnych (yy) oznaczono przyrosty miedzi w tych samych strukturach, odpowiadające średnim przyrostom wody, oznaczonym na osi odciętych. Linie regresji dla poszczególnych przypadków wykreślono na podstawie wzoru $y = a + bx$. Dodatkowo na tej samej zasadzie wykreślono linię regresji dla encefalopatii wrotno-układowej. We wszystkich przypadkach choroby Wilsona regresja jest dodatnia; w encefalopatii wrotno-układowej ujemna.

The ratio of water in the white substance and cortex in all the cases of Wilson's disease was similar, 1 : 0.9 or 1 : 0.8, and not different than in porto-systemic encephalopathy (1 : 0.9) or even in the normal brain (1 : 0.8) (Fig. 2).

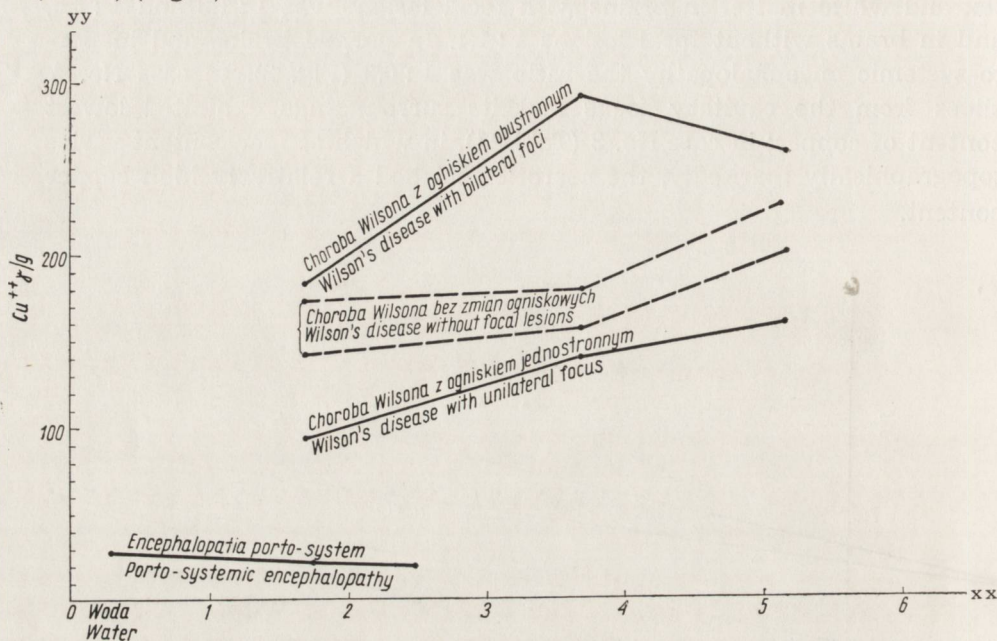


Fig. 4. Graphic representation of mean increments of water computed for all cases of Wilson's disease summarily, and increments of copper computed for each case separately. On the abscissa axis (xx) are plotted mean increments of water in Wilson's disease; and on the ordinate axis (yy) mean increments of copper for each case separately. The lowest increment of water refers to the cortex, and the highest to the basal nuclei. The middle point, for which the values of the ordinates assume values imparting characteristic shape to the curve, corresponds to values in the white substance. Below, for comparison, the curve for porto-systemic encephalopathy is plotted, in which the first point of the curve also corresponds to values found in the cortex, but the middle point corresponds to values in the basal nuclei, and the last point to the white substance.

Ryc. 4. Graficzne zestawienie średnich przyrostów wody, obliczonych ogólnie dla wszystkich przypadków choroby Wilsona, z przyrostami miedzi obliczonymi dla poszczególnych przypadków osobno. Na osi odciętych (xx) oznaczono średni przyrost wody w chorobie Wilsona, na osi rzędnych (yy) średnie przyrosty miedzi dla każdego przypadku oddzielnie. Najniższy przyrost wody odpowiada korze, najwyższy jądro podstawy. Punkt środkowy, dla którego wartości rzędnych przybierają wartości, nadające charakterystyczny kształt całości wykresu, odpowiada wartościom w istocie białej. U dołu, dla porównania wykreślono obraz dla encefalopatii wrotno-układowej, w którym pierwszy punkt wykresu również odpowiada wartościom znalezionym dla kory, ale środkowy — wartościom znalezionym w jądrach podstawy, a ostatni — istocie białej.

The graphic representation of the increments of copper and water in the cortex, white matter and basal ganglia in the different cases of Wilson's disease illustrated the differences in the character of the cop-

per increment in proportion to water content and differences related to absence or presence of cavitory tissue foci. In cases of Wilson's disease with cavitory tissue lesions, the positive regression of copper increment accompanying water increment is greater, and its coefficient is 13.66 and 17.20, compared with 8.40 and 10.95 in cases without focal lesions (Fig. 3). The coefficient of regression in portosystemic encephalopathy is negative (-3.81).

If the values of the mean water increments in all the cases of Wilson's disease are plotted on the abscissa axis (xx), and the differential values in different cases are plotted on the ordinate axis (yy), the shape of the curves representing the copper increment in all three structures characterizes the absence or presence of a necrotic focus in each case (Fig. 4).

DISCUSSION OF THE RESULTS AND CONCLUSIONS

Comparison of the copper content of brains with Wilson's disease and with porto-systemic encephalopathy showed that the highest copper content in the latter did not exceed the lowest values in Wilson's disease. Computation of the increments brought out these differences even more distinctly, especially compared with the water increment which was similar in both diseases.

Absence of significant differences in mean copper content between the cortex and basal ganglia and white matter in Wilson's disease indicates that the increment of copper in the white matter is greater than in the remaining structures. This conclusion is substantiated by the results of further computations of the increment of copper in the white matter compared with the cortex and basal ganglia. The computations also showed that in brains with cavitory tissue lesions the increment is much greater in relation to the cortex than in brains without focal lesions, even when the computations were made on the basis of material from the hemisphere without necrotic foci.

In the light of these observations, the absence of significant differences in water increment in tissues surrounding the lesions is striking, not only when comparing cases of Wilson's disease with and without necrotic foci, but also when comparing Wilson's disease with porto-systemic encephalopathy. The low values of water in the brains with cavitory tissue foci and interrupted blood-brain barrier damaged may depend on the slowness of the process of breakdown and relatively slight impairment of the barrier, or on changes in the astroglia in Wilson's disease. The changes in the astroglia would consist not only in impairment of its proliferating properties (Mossakowski 1966), but also of its capability of edema.

Experiments with newly-born cats (Streicher et al 1965) and sharks (Klatzo et al 1965) in which considerable trauma of the brain was not followed only by very circumscribed edema are evidence of the great influence of the substrate on the development of edema.

Greater accumulation of copper, compared with water, in the white matter of brains with blood-brain barrier damaged also indicates that in Wilson's disease nervous tissue takes up copper from circulating edema fluid avidly, but has no tendency to bind water, as in experimental edema (Wiśniewski et al 1966).

This is substantiated by the results of plotting the mean increments of water and copper in different structures in the coordinate system. Owing to the greater increment of copper in the white substance compared with water, the graphic representation for brains with impaired blood-brain barrier damaged is characteristic, differing from that in cases with unimpaired barrier. Correlation of the increments of water and copper — separately for each case — showed that the copper increment in Wilson's disease in brains with necrotic foci is higher (while water increment does not vary) than in brains without focal lesions. Simultaneous copper and water increment, contrary to porto-systemic encephalopathy and experimental conditions (Wiśniewski et al 1966) is evidence of special affinity of nervous tissue for copper, however in the tissue with focal cavitary desintegration in spite of greater increment of water the copper content has a falling tendency. Presumably, the replacement of nervous tissue by reparative elements in Wilson's disease is accompanied by a rise in water and drop in copper, similarly to necrotic tissues. Evaluation of the role of copper in the pathogenesis of the morphologic changes in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy is difficult because the intensity of the morphologic lesions is not proportional to an increment of copper. This is distinctly exemplified by our case of porto-systemic encephalopathy (No. 6) and the case reported by Baltazan et al (1957), in which the changes were entirely similar to those in Wilson's disease despite normal levels of copper in the brains. Aside from the degree in which copper damages the brain in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy, it must be remembered that the absolute amounts of copper which nervous tissue is capable of binding without exhibiting microscopically visible changes are unknown. On the basis of experimental results (Vogel and Evans 1961, Wiśniewski et al 1965), it may be concluded that these amounts are very small. Since in Wilson's disease the tissues contain large amounts of copper, it is very probable that, in accordance with Uzman et al (1956), the tissues in this disease possess increased affinity and increased tolerance for copper. In porto-systemic encephalopathy

absence of proteins capable of binding excess copper probably explains why even a slight increase in its level in the brain is harmful to the nervous tissue. Hence, evaluation of the role of copper as a factor harmful for nervous tissue only on the basis of absolute values may lead to false conclusions.

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

ТОПОГРАФИЯ ИЛОСЦИОВА МИЕДИ В ХОРОБИЕ УИЛСОНА И ЕНЦЕФАЛОПАТИИ УРОТНО-УКЛАДОВОЙ

Streszczenie

Celem podjętej pracy było: 1) określenie zawartości miedzi całkowitej w czterech mózgach z rozpoznaniem choroby Wilsona i trzech mózgach z rozpoznaniem encefalopatia porto-systemica oraz 2) przebadanie jak w przypadkach choroby Wilsona wpływa na zawartość miedzi w mózgu obecność ognisk jamistego rozpadu tkanki nerwowej. Jak wykazały przeprowadzone badania w przypadkach choroby Wilsona średnie zawartości miedzi, w przeliczeniu na suchą wagę tkanki, zawsze przekraczały średnie zawartości miedzi w prawidłowym mózgu, osiągając zależnie od badanej w nim struktury wartości od 4-krotnie (kora płatów czołowych) do 17-krotnie (spoidło wielkie) przewyższających normę. W rdzeniu zwielokrotnienie normy dochodziło do 32 razy. W mózgach zakwalifikowanych na podstawie obserwacji klinicznej i badania pośmiertnego w encefalopatii wrotno-układowej maksymalny wzrost średniej zawartości miedzi nie przekraczał 3,5 razy zawartości prawidłowych.

Korelacja przyrostów wody i miedzi przeprowadzona dla każdego przypadku wykazała, że przyrost miedzi w chorobie Wilsona w mózgach z ogniskami martwicy jest wyższy przy tym samym przyroście wody niż w mózgach bez zmian ogniskowych. W tkankach pobranych z ogniska jamistego rozpadu mimo dużego wzrostu wody zawartość miedzi ma raczej tendencje spadkowe. Można więc przypuszczać, że w miarę zastępowania w mózgach wilsonowskich tkanki nerwowej elementami reparacyjnymi będzie występował przy wzroście wody spadek ilości miedzi podobnie jak to ma miejsce w tkankach nekrotycznych.

Autorzy, nie przesadzając w jakim stopniu w chorobie Wilsona i encefalopatii wrotno-układowej jest uszkodzony mózg przez miedź, a w jakim stopniu przez krew wątrobową, zwracają uwagę na to, że nie znamy w cyfrach bezwzględnych ilości miedzi, które w określonych warunkach tkanka nerwowa może związać nie wykazując zmian uchwytnych badaniem mikroskopowym. Dlatego też ocenianie roli miedzi jako czynnika uszkadzającego tkankę nerwową w zależności od jej ilości wyrażonej w cyfrach bezwzględnych może doprowadzić do błędnych wniosków.

Г. Висневски, М. Смялэк, Г. Шидловска, Т. Залевска

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ТОПОГРАФИЯ МЕДИ В БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА И ВОРОТНО-СИСТЕМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Содержание

Целью настоящего труда было: 1 — определить содержание полной меди в четырех мозгах с диагнозом болезни Вильсона и в трех мозгах с диагнозом

а также 2 — проследить как в случаях болезни Вильсона влияет на содержание меди в мозговой субстанции присутствие очагов кавернозного распада нервной ткани. Как показали произведенные исследования, в случаях болезни Вильсона среднее содержание меди, в пересчете на сухой вес ткани, всегда превышало среднее содержание меди в правильном мозге, достигая в зависимости от исследуемой в нем структуры величины от 4-кратно (кора лобных долей) до 17-кратно (мозолистое тело) превышающей норму. В спинном мозге норма бывала увеличена до 32 раз. В мозгах, квалифицированных на основании клинического наблюдения и посмертного исследования в воротно-системной энцефалопатии максимальный прирост среднего содержания меди не превышал 3,5 раза правильного содержания.

Корреляция прироста воды и меди, произведенная для каждого случая, показала, что прирост меди в болезни Вильсона в мозгах с очагами некроза является более высоким при таком же приросте воды, чем в мозгах без очаговых изменений. В тканях, взятых из кавернозного очага распада, несмотря на большой прирост воды содержание меди имеет скорее понижающую тенденцию. Следовательно, можно предполагать, что по мере замещения в мозгах Вильсона нервной ткани репарационными элементами будет наступать при возрастании воды убыль количества меди, также как это происходит в некротических тканях.

Авторы, не предпрещая в какой степени в болезни Вильсона и в воротно-системной энцефалопатии поврежден бывает мозг медью и в какой степени печеночной кровью, обращают внимание на то обстоятельство, что мы не знаем в абсолютных цифрах количества меди, которое в определенных условиях нервная ткань может связать, не показывая изменений, ухватываемых микроскопическим исследованием. Поэтому, оценка роли меди в качестве фактора, повреждающего нервную ткань в зависимости от ее количества, выраженного в абсолютных цифрах, может привести к ошибочным выводам.

REFERENCES

1. Baltazan M. A., Olszewski J., Zervas N.: Chronic porto-hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1957, 16, 410—421.
2. Eden A., Green H. H.: Macrodetermination of copper in biological material. *Bioch. J.* 1940, 34, 1202—1209.
3. Klatzo I., Wiśniewski H., Steinwall O., Streicher E.: Dynamics of cold injury edema. Workshop on brain edema. Vienna, September 11—13, 1965.
4. Mossakowski M. J., Kasperek S., Rościszewska D.: Zwyródnienie wątrobowo-soczewkowe z przewagą uszkodzeń korowo-podkorowych. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 145—166.
5. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 231—304.

6. Streicher E., Wiśniewski H., Klatzo I.: Resistance of immature brain to experimental cerebral edema. *Neurol.* 1965, 15, 833—836.
7. Uzman L. L., Iber F. L., Chalmers T. C., Knowlton M.: The mechanism of copper deposition in the liver in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Am. J. Med. Sci.* 1956, 231, 511—525.
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, 997—1004.
9. Wiśniewski H., Majdecki T., Wiśniewska K.: Topography of brain lesions after intracerebral, intraventricular and subarachnoidal injection of copper salts. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 391—396.
10. Wiśniewski H., Śmiałek M., Zalewska T., Szydłowska H., Rap Z.: Copper content in brains with blood-brain barrier damaged by freezing, hemorrhage and encephalomalacia (experimental work). *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 33—51.

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 oraz p. o. Skarbnika SNP — dr med. Irminy Zelman, na posiedzeniu dnia 26 listopada 1966 r. przyznała następujące nagrody naukowe Stowarzyszenia za rok 1966:

1. Za najlepszą publikację z zakresu neuropatologii, ogłoszoną w roku 1965/66 w czasopiśmie polskim:

dr med. Krystynie Wiśniewskiej z Zakładu Neuropatologii PAN za pracę pt. „Badania morfologiczne nad zachowaniem się granicznej błony glejowej okołonaczyniowej w przypadkach miażdżycy naczyń mózgowych z nadciśnieniem i bez nadciśnienia” drukowaną w Neuropatologii Polskiej, nr 4/III, 1965.

2. Za najlepsze doniesienie przedstawione na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich:

dr med. Mirosławowi Mossakowskiemu z Zakładu Neuropatologii PAN za pracę pt. „Morfologia i histochemia gleju wątrobowego”, wygłoszoną dnia 17.XII.1965 r.

3. Za najlepszą dokumentację doniesienia przedstawionego na posiedzeniu Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich:

lek. med. Danucie Ostrowskiej z Pracowni Neuropatologii Instytutu Psychoneurologicznego za dokumentację pracy pt. Podostre stwardniające zapalenie mózgu z dużą ilością wtrętów śródkomórkowych, wygłoszonej dnia 31.I.1966 r.

KRYSTYNA RENKAWEK

AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW HYDROLITYCZNYCH W TKANCE GLEJOWEJ HODOWANEJ *IN VITRO**

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

Badania nad aktywnością enzymów w gleju dotyczą głównie badań na skrawkach tkankowych, tak dla enzymów oksydoredukcyjnych jak i hydrolitycznych. Aktywność oksydoreduktaz w hodowli była określona w badaniach przeprowadzonych w naszym Zakładzie (Mossakowski i wsp. 1965, Renkawek i Mossakowski 1966). Jako kontynuację podjętego cyklu chcieliśmy prześledzić aktywność hydrolaz w hodowli glejowej oraz porównać aktywność tych enzymów z wynikami uzyskanymi na materiale skrawkowym mózgow.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono na hodowlach tkanki glejowej z mózdków 6—24 godz. u noworodków szczurzych (szczury białe rasy Wistar) we flaszkach Carrela. Technika hodowli tkanek podana została w pracy Kraśnickiej i Mossakowskiego (1965).

Do badań histochemicznych użyto hodowle: 2—3, 5—7, 10—14, 19—21, 25—28, 30—35-dniowe.

Badania obejmowały następujące enzymy z grupy enzymów hydrolitycznych: fosfatazę kwaśną, fosfatazę zasadową, esterazę nieswoistą, pyrofosfatazę tiaminową i aminopeptydazę leucynową.

Technika histochemiczna

Hodowle glejowe po wyjęciu z flaszki Carrela dokładnie płukano w płynie Earle'a i utrwalano w zimnej formalinie Bakera w temperaturze 4°C przez 0,5—1 godziny. Hodowle utrwalone po opłukaniu w odpowiednim dla danego enzymu buforze zanurzano do płynu inkubacyjnego, przygotowanego według następujących metod:

* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service Programm. Agreement 227704.

Fosfataza kwaśna:

1) Metoda Gomoriego z beta-fosforanem glicerolu i azotanem ołowiu według przepisu podanego przez Holta (1959).

2) Metoda dwuazowa z zastosowaniem chlorowodoru pararosaniliny opisana przez Barkę (1962).

Inkubację przeprowadzano w czasie 1,5 godziny w temperaturze 37°C dla obydwu metod.

Fosfataza zasadowa:

1) Metoda wapniowo-kobaltowa z beta-fosforanem glicerolu opisana pierwotnie przez Gomoriego i Takamasu, stosowana według przepisu podanego przez Pearse'a (1961).

2) Metoda dwuazowa z fosforanem naftolu AS-TR według sposobu opisanego przez Burstone'a (1961) z buforem Tris o pH 8,3.

Stosowano sole dwuazowe: Fast Red TRN i Fast Blue BB.

Inkubację przeprowadzano w temperaturze pokojowej przez 20—60 minut.

Esteraza nieswoista:

1) Metoda dwuazowa z octanem alfa-naftyli.

2) Metoda dwuazowa z octanem naftolu AS.

Płyny inkubacyjne przygotowano według przepisów podanych przez Löfflera (1960) używając bufor fosforanowy o pH 7,3 oraz sole dwuazowe Fast Blue BB i Fast Red Violet LB.

Inkubowano w temperaturze pokojowej przez 20 minut.

Aminopeptydaza leucynowa:

1) Metoda Nachlasy i wsp. (1960) z L-leucyl-4-metoksy-2 naftyamidem.

2) Metoda Burstone'a (1962) z buforem Tris o pH 7,1.

Inkubowano w temperaturze 37°C 1—2 godzin. Jako soli dwuazowych użyto dla każdej z metod Fast Garnet GBC oraz Fast Blue B.

Pyrofosfataza tiaminowa:

1) Metoda Novikoffa-Goldfischera (1961) z buforem Tris-meleinowym pH 7,2 oraz jej modyfikacja podana przez Barrona i Tuncbaya.

2) Metoda Novikoffa-Goldfischera z modyfikacjami Głuszcza (1966).

Inkubację przeprowadzono w temperaturze 37°C przez 2, 4, 6 godzin.

Dla wszystkich metod stosowano jako kontrolę inkubację hodowli w płynie inkubacyjnym bez substratu.

WYNIKI

Aktywność fosfatazy kwaśnej w tkance glejowej in vitro. Metoda Gomoriego

W hodowlach już najmłodszych, pojedyncze komórki wyrastające z eksplantatu i wykazujące cechy morfologiczne komórek astrocytarnych wykazują aktywność niewielkiego stopnia, dość równomiernie rozłożoną w cytoplazmie komórek. Stopień nasilenia aktywności tego enzymu jest raczej jednolity w całej populacji komórkowej. Dużo większe nasilenie aktywności wykazują komórki glejowe z małą ilością wypustek lub bez widocznych wypustek komórkowych. Charakter reakcji enzymatycznej w hodowlach młodych, 2 i 3-dniowych jest drobnogrud-

kowy z rozsianą równomiernie aktywnością w plazmie komórkowej. W ciągu następnych dni wzrostu i dojrzewania hodowli glejowej aktywność fosfatazy kwaśnej stopniowo narasta w astrogleju i pojawia się w oligogleju. W 1-tygodniowej hodowli fosfataza kwaśna w astrocytach nieznacznie narasta, natomiast w oligodendrocytach jest już silnie zaznaczona. Oprócz komórek glejowych pojawia się w hodowli znaczna ilość makrofagów zarówno w eksplantacie jak i na jego brzegach oraz leżących luźno wśród utkania glejowego z bardzo silną reakcją enzymatyczną. W 2-tygodniowej hodowli reakcją w astrocytach i oligodendrocytach jest znaczna z wyraźną przewagą w oligogleju. W 3-tygodniowej hodowli reakcja fosfatazy kwaśnej jest najwyższa zarówno w astrocytach jak i w oligogleju. W 25—28 dniu hodowli aktywność enzymatyczna w astrogleju, zwłaszcza w dużych, z licznymi wypustkami i płatowatą plazmą komórkową wykazuje umiarkowane nasilenie, a więc jest niższa niż w hodowli 3-tygodniowej przy zachowanej znacznej aktywności tego enzymu w komórkach oligogleju. Po 30 dniach wzrostu hodowli glejowej aktywność astrocytów również jest umiarkowana, natomiast oligodendroglej zachowuje wysoki poziom aktywności. Charakter reakcji enzymatycznej kształtuje się zatem odmiennie w obydwu typach komórek glejowych, chociaż różnice te nie są tak wybitne jak w aktywności badanych enzymów oksydacyjnych w hodowli.

Aktywność fosfatazy kwaśnej badana według metody Barki daje na ogół obrazy podobne do otrzymanych w metodzie Gomoriego. W metodzie Barki spotyka się odczyn dyfuzyjny. W metodzie Gomoriego, przy odpowiednio dobranym dla hodowli czasie inkubacji obraz w preparatach był bardzo dokładny i ostry. Ocena stopnia aktywności w zależności od wieku hodowli i typu komórek glejowych jest jednakowa w obu metodach.

Aktywność esterazy nieswoistej w tkance glejowej in vitro. Metoda z octanem alfa-naftyłu

W hodowlach 2 i 3 dniowych stopień aktywności esterazy nieswoistej jest niewielki we wszystkich rosnących komórkach glejowych. Bardzo wysoką aktywność wykazują makrofagi znajdujące się w eksplantacie bądź na jego brzegach. W 7 dniu wzrostu zaznacza się różnica w aktywności między astroglejem i oligodendroglejem. W astrocytach narasta ona nieznacznie, zwłaszcza w formach przerostowych, natomiast aktywność oligogleju jest wyraźna. W 2-tygodniowej hodowli aktywność esterazy jest dobrze widoczna w obu typach komórek glejowych. W hodowlach 19—21-dniowych aktywność enzymatyczna jest najwyższa, w oligogleju dość jednolita w całej populacji komórkowej i znacznie silniejsza niż w astrogleju. Aktywność astrocytów jest dość niejednolita i zawsze

wyższa w komórkach przerosłych bądź w wykazujących zmiany regresywne. W hodowlach 30—35 aktywność astrogleju i oligogleju wykazuje nieznacznie mniejszy stopień aktywności i ma tendencję do zagęszczenia wokół jąder komórkowych.

W metodzie z octanem naftolu AS rozkład i natężenie aktywności esterazy nieswoistej był bliźniaczo podobny jak przy użyciu octanu alfa-naftyłu, natomiast charakter reakcji enzymatycznej był bardziej jednostajny i rozlany przy użyciu octanu naftolu AS. Najbardziej ostrą lokalizację i szybką reakcję enzymatyczną uzyskiwano przy użyciu związku dwuazowego Fast Blue BB.

W skrawkach kontrolnych dla obydwu enzymów nie było aktywności enzymatycznej.

Zbiorcze omówienie naszych wyników podajemy w tabeli 1.

Tabela 1
Table 1

Dni hodowli Days of culture Typ komórki Type of cells	Fosfataza kwaśna Acid phosphatase					
	2—3	5—7	10—14	19—21	25—28	30—35
Astroglej Astroglia	++	+++ / ++++	+++	++++	++++	+++
Oligoglej Oligoglia		+++	++++	+++++	+++++	++++
Esteraza nieswoista Nonspecific esterase						
Astroglej Astroglia	+	++	+++	++++	+++	+++ / ++++
Oligoglej Oligoglia		+++	++++	+++++	++++	++++

Wszystkie typy komórek glejowych w czasie całego okresu wzrostu i dojrzewania hodowli nie wykazywały aktywności pyrofosfatazy tiaminowej, fosfatazy zasadowej i aminopeptydazy leucynowej.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W badaniach naszych zwraca uwagę wysoka aktywność fosfatazy kwaśnej w hodowli glejowej w astrogleju i oligodendrogleju. Ta wysoka aktywność enzymatyczna w gleju hodowanym *in vitro* stanowi istotną

różnicę w porównaniu z aktywnością tego enzymu na skrawkach tkankowych mózgu, gdzie fosfataza kwaśna w gleju wykazuje niski poziom aktywności (Naidoo i Pratt 1951, Anderson i wsp. 1962, Becker i wsp. 1960, Fejgin i Wolf 1955).

Obraz aktywności fosfatazy kwaśnej w hodowli glejowej był raczej zbliżony do aktywności w gleju odczynowym w skrawkach mózgowych w przypadkach różnorodnych procesów chorobowych w c. u. n. (De Sibrick i O'Doherty 1960, Anderson i Song 1962, Schiffer i Vesco 1962, Koenig i Barron 1963).

Aktywność fosfatazy kwaśnej w gleju *in vitro* narasta w ciągu rozwoju i wzrostu hodowli glejowej, a mianowicie pojawia się już w hodowlach najmłodszych 2, 3 dniowych, po czym stopniowo i powoli narasta osiągając najwyższe nasilenie między 2—4 tygodniem wzrostu, a następnie nieznacznie się obniża w hodowlach starszych po 4 tygodniach wzrostu.

Charakter reakcji enzymatycznej i jej nasilenie kształtuje się odmiennie w astrocytach i oligodendrocytach. Aktywność oligogleju pojawia się wyraźnie w hodowli już od 7 dnia wzrostu, stopniowo narasta i w całym okresie hodowania przewyższa aktywność oligogleju, chociaż różnice te nie są tak znaczne jak w badanych przez nas enzymach oksydoredukcyjnych (Mossakowski i wsp. 1965, Renkawek i Mossakowski 1966). Aktywność fosfatazy kwaśnej w gleju w procesie dojrzewania układu nerwowego w materiale ludzkim i zwierzęcym obserwowali Bargeton-Farkas i Pearse (1965). Autorzy ci wiązali narastanie aktywności fosfatazy kwaśnej ze wzmożoną funkcją metaboliczną komórek glejowych zwłaszcza w okresie mielinizacji. Wydaje się, że niezależnie od typu komórek glejowych aktywność fosfatazy kwaśnej jest bardziej powiązana z morfologią i stanem funkcjonalnym komórek glejowych. Narastanie aktywności fosfatazy kwaśnej jest wynikiem nasilonych procesów hydrolizy katalizowanych przez fosfatazy i znacznego zapotrzebowania na te wysokoenergetyczne związki w procesie dojrzewania i wzrostu tkanki glejowej *in vitro*.

Najbardziej intensywną reakcję wykazuje glej zmieniony regresywnie bezwypustkowy, z pojedynczymi lub mnogimi wodniczkami w protoplazmie, a następnie glej tuczny. Aktywność fosfatazy kwaśnej jest zlokalizowana wyłącznie w cytoplazmie komórkowej i jest ona prawdopodobnie związana ze strukturą lizosomalną komórek (Ogawa i wsp. 1961). Niską aktywność fosfatazy kwaśnej na skrawkach mózgowych można powiązać z względnie małą ilością lizosomów neurogleju (Olsen i Petri 1963). Być może, że wysoka aktywność tego enzymu w hodowli glejowej jest wynikiem również pomnożenia ilości tych struktur śródkomórkowych jak również wynikiem wzmożonej funkcji śródkomórkowych

przemian w czasie zjawiska pinocytozy, fagocytozy czy nekrobiozy, obserwowanych na materiale skrawkowym (Anderson i wsp. 1962, Barka 1962).

Aktywność esterazy nieswoistej w hodowli glejowej ujawnia się już w hodowlach młodych 2—3 dniowych, wzrasta znacznie od 7 dnia wzrostu hodowli i jest najwyższa w okresie między 10—21 dniem wzrostu. Należy podkreślić znaczną przewagę w nasileniu aktywności tego enzymu w oligogleju w każdym okresie wzrostu hodowli. Wysoką aktywność esterazy nieswoistej między 10—21 dniem należy wiązać z pojawieniem się znacznej ilości oligodendrocytów w hodowli w tym okresie. Charakter reakcji enzymatycznej w astrogleju jest nieco bardziej rozproszony w cytoplazmie, nieraz z tendencją do zagęszczenia wokół jądra astrocytów. W oligodendrogleju reakcja jest bardziej gruboziarnista i nieraz zbita w cytoplazmie z pozostawieniem jedynie wolnego jądra komórkowego na obwodzie komórki. Wysoka aktywność esterazy nieswoistej różni nasze spostrzeżenia od wyników otrzymanych przez Peplera i Pearse (1957), Gerhardta i wsp. (1963), którzy na skrawkach tkankowych otrzymali jej niską aktywność w gleju.

Zmienną aktywność esterazy nieswoistej w mózgu szczura w trakcie dojrzewania układu nerwowego obserwowali Bargeton-Farkas i Pearse (1965). Według badań tych autorów esteraza nieswoista pojawiała się gwałtownie w 9-tym dniu życia i następnie narastała między 9—26 dniem, po czym spadała lub znikwała w dniach następnych. Autorzy wiązali gwałtowne pojawienie się aktywności esterazy nieswoistej w gleju w drugim tygodniu z rozpoczynającym się procesem mielinizacji oraz jej spadek i zanikanie wraz z ukończeniem tego procesu. W materiale naszym dość istotną różnicą było pojawianie się aktywności esterazy nieswoistej już od początku wzrostu hodowli oraz utrzymywanie się aktywności również w hodowlach starszych. Znaczące nasilenie reakcji enzymatycznej i jej wybitna przewaga w oligogleju byłyby zgodne z wynikami na materiale skrawkowym. Z badanych ponadto enzymów hydrolytycznych tkanka glejowa w hodowli nie wykazywała aktywności fosfatazy zasadowej i leucynowej aminopeptydazy. Aktywność tych enzymów wiąże się z tkanką mezodermalną w mózgu.

Brak dodatniej reakcji pyrofosfatazy tiaminowej, w przeciwieństwie do jej aktywności stwierdzonej w gleju na materiale skrawkowym (Barron i Tuncbay 1964) można byłoby jedynie tłumaczyć bardzo słabo rozwiniętym aparatem Golgiego w komórkach glejowych (Ross i wsp. 1962, Schultze i wsp. 1957), lub też „wyizolowaniem” komórek glejowych w hodowli i pozbawieniem ich funkcjonalnego i morfologicznego związku z takimi elementami jak neurony i naczynia, gdzie jak wynika

z pracy Głuszcza (1966) aktywność pyrofosfatazy była najsilniej wyrażona w granicznych błonach glejowych, na stykach neuronalno-glejowych i glejowo-naczyniowych.

WNIOSKI

1. Tkanka glejowa hodowana *in vitro* wykazuje znaczny poziom aktywności fosfatazy kwaśnej i esterazy nieswoistej zależny od wieku hodowli i typu komórek glejowych.

2. Obraz aktywności fosfatazy kwaśnej *in vitro* odpowiada aktywności tego enzymu w gleju reaktywnym *in vivo*.

3. Aktywność fosfatazy kwaśnej i esterazy nieswoistej jest wyższa w oligogleju niż w astrogleju; najwyższą aktywność enzymatyczną wykazuje glej regresywnie i progresywnie zmieniony.

4. Aktywność enzymatyczna jest wyłącznie śródplazmatyczna.

5. Tkanka glejowa *in vitro* nie wykazywała aktywności fosfatazy zasadowej, aminopeptydazy i pyrofosfatazy tiaminowej.

К. Рэнкавэк

АКТИВНОСТЬ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ГЛИЕВОЙ ТКАНИ, ВЗРАЩЕННОЙ *IN VITRO*

Содержание

В глиевой ткани, культивированной *in vitro*, исследована была активность следующих гидролаз: кислой и щелочной фосфатазы, неспецифической эстеразы, тиаминовой пирофосфатазы и лейциновой аминопептидазы.

Исследования произведены были на культурах глиевой ткани из мозжечков 6—24 час. крысиных новорожденных (белые крысы породы Вистар) в бутылках Карреля. Для гистохимических исследований употреблены были культуры: 2—3, 5—7, 10—14, 19—21, 25—28, 30—35 дневные.

Для отдельных гидролаз применены были следующие методы: для кислой фосфатазы метод Гомори по рецепту Гольта (1959), Барки (1962), для неспецифической эстеразы метод Леффлера (1960).

Глиевая ткань, культивированная *in vitro*, отличалась значительным напряжением активности кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы в зависимости от возраста культуры и типа глиевых клеток. Картина активности кислой фосфатазы *in vitro* отвечает активности этого фермента в реактивной глие *in vivo*.

Активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы является более высокой в олигоглие чем в астроглие; самую высокую ферментную активность показывает глия регрессивно и прогрессивно измененная. Расположение активности обоих исследуемых ферментов исключительно интраплазматическое. Глиевая ткань не проявляла активности щелочной фосфатазы, тиаминовой пирофосфатазы и лейциновой аминопептидазы.

ACTIVITY OF HYDROLYTIC ENZYMES IN GLIAL TISSUE CULTIVATED
IN VITRO

Summary

In glial tissue cultivated *in vitro*, activity of the following hydrolases was studied: acid and alkaline phosphatase, nonspecific esterase, thiamine pyrophosphatase and leucine aminopeptidase.

The experiments were carried out on cultures of glial tissue from the cerebella of 6-24-hour rat neonates (white rats of the Wistar race) in Carrel flasks. Cultures aged 2-3, 5-7, 10-14, 19-21, 25-28 and 30-35 days were investigated histochemically.

The following methods were employed: acid phosphatase was studied by the method of Gomori as described by Holt (1959) and Barka (1962), and nonspecific esterase by the method of Löffler (1960).

Glial tissue growing *in vitro* exhibited marked intensity of acid phosphatase and nonspecific esterase activities, dependent on the age of the culture and type of glial cells. The pattern of acid phosphatase activity *in vitro* corresponded to the activity of this enzyme in reactive glia *in vivo*.

Acid phosphatase and nonspecific esterase activities were higher in oligoglia than in astroglia. Highest enzymatic activity was observed in regressively or progressively altered glia. Both enzyme activities were localized only intraplastically. No activity of alkaline phosphatase, thiamine pyrophosphatase or leucine aminopeptidase was observed in glia tissue.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Hodowla 3 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Astrocyty i komórki nie-różnicowane ze słabą, jednolitą aktywnością.

Fig. 1. 3-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Astrocytes and undifferentiated cells with weak, homogeneous activity.

Ryc. 2. Hodowla 7 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Astrocyty z zagęszczeniem aktywności wokół jądra. Wyraźna przewaga aktywności w oligogleju.

Fig. 2. 7-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Astrocytes with activity concentrated around the nuclei. Distinct predominance of activity in oligoglia.

Ryc. 3. Hodowla 12 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Liczne komórki oligogleju z wysoką aktywnością enzymatyczną.

Fig. 3. 12-day culture. Acid phosphatase, Gomori. Numerous oligoglia cells with high enzymatic activity.

Ryc. 4. Hodowla 21 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Wysoka aktywność oligogleju z typowym ułożeniem w postaci „czapeczek” okołojądrowych.

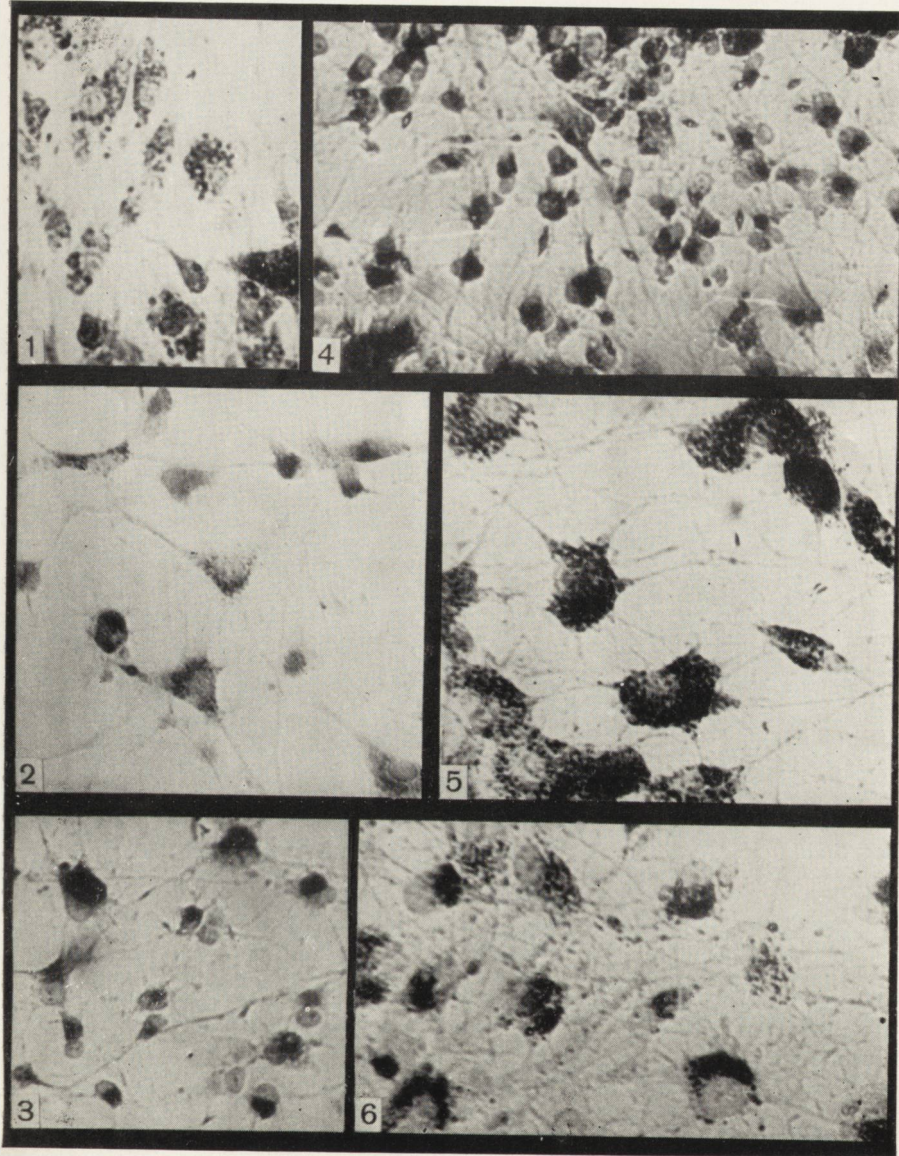
Fig. 4. 21-day culture. Acid phosphatase. Gomori. High activity of the oligoglia with typical distribution in the form of perinuclear „caps”.

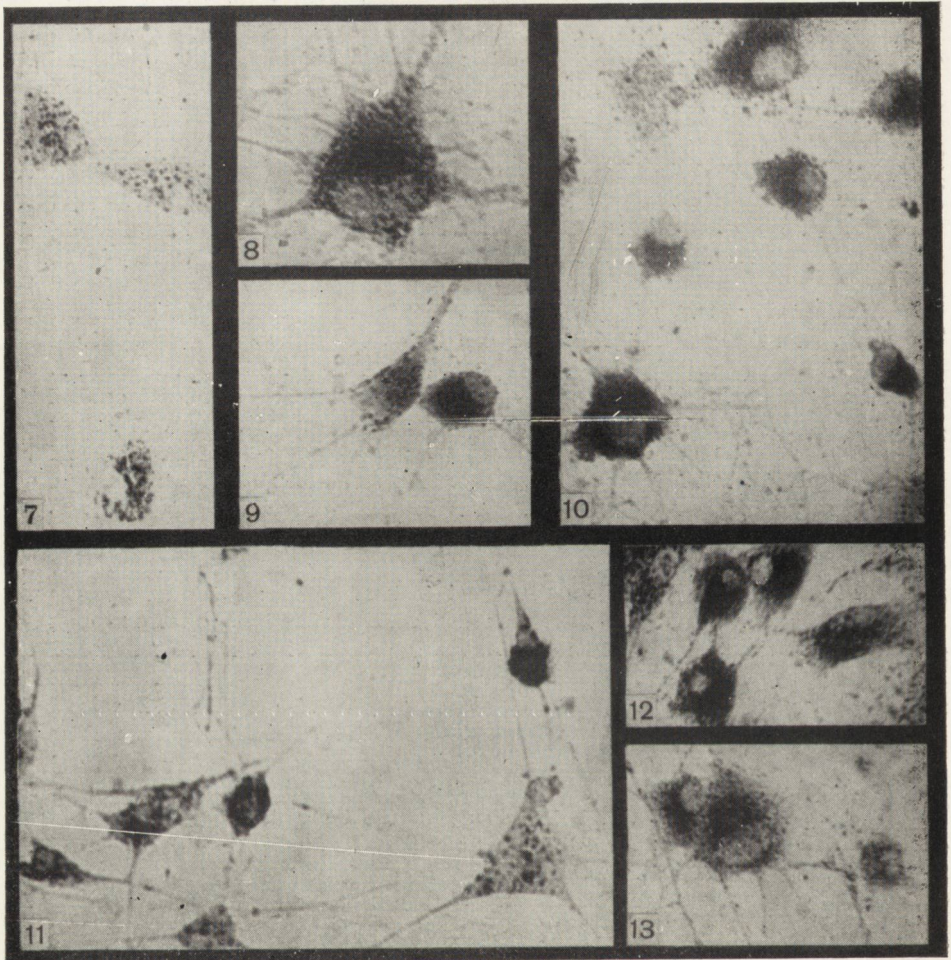
Ryc. 5. Hodowla 21 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Bardzo znaczna aktywność wypełniająca całą plazmę komórkową.

Fig. 5. 21-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Marked activity throughout the cell plasma.

Ryc. 6. Hodowla 35 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Aktywność enzymatyczna średnio nasiloną z przewagą aktywności w oligogleju. Pow. ok. 15 obj. 40 X.

Fig. 6. 35-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Moderate enzymatic activity with predominance of activity in the oligoglia. Magn. oc. X 15, obj. X 40.





Ryc. 7. Hodowla 2 dniowa. Esteraza nieswoista. Słaba aktywność w postaci porzrucanych ziaren w cytoplazmie.

Fig. 7. 2-day culture. Nonspecific esterase. Weak activity in the form of grains scattered in the cytoplasm.

Ryc. 8. Hodowla 7 dniowa. Esteraza nieswoista. Przerosły astrocyt ze znaczną aktywnością.

Fig. 8. 7-day culture. Nonspecific esterase. Hypertrophic astrocyte with high activity.

Ryc. 9. Hodowla 7 dniowa. Esteraza nieswoista. Wysoka aktywność w oligogleju.

Fig. 9. 7-day culture. Nonspecific esterase. High activity in oligoglia.

Ryc. 10. Hodowla 14 dniowa. Esteraza nieswoista. Wysoka aktywność enzymatyczna zarówno astrogliu jak i oligogleju.

Fig. 10. 14-day culture. Nonspecific esterase. High enzymatic activity in the astroglia and oligoglia.

Ryc. 11. Hodowla 21 dniowa. Esteraza nieswoista. Wyrażna przewaga aktywności w oligogleju.

Fig. 11. 21-day culture. Nonspecific esterase. Distinct predominance of activity in the oligoglia.

Ryc. 12. Hodowla 28 dniowa. Esteraza nieswoista. Aktywność enzymatyczna znaczna, wypełniająca całą plazmę komórek.

Fig. 12. 28-day culture. Nonspecific esterase. Marked enzymatic activity throughout the cell plasma.

Ryc. 13. Hodowla 35 dniowa. Esteraza nieswoista. Aktywność astrocytów i oligodendrocytów średnio nasiloną z zagęszczeniem okołojądrowym. Pow. ok. 15 obj. 40 ×.

Fig. 13. 35-day culture. Nonspecific esterase. Moderate activity of astrocytes and oligodendrocytes concentrated around the nuclei. Magn. oc. × 15, obj. × 40.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson P. J., Song S. K.: Acid phosphatase in the nervous system. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1962, 21, 263—283.
2. Anderson P. J., Song S. K., Christoff N.: The cytochemistry of acid phosphatase in neural tissue: separation, validation and localization. IV. Internationaler Kongress für Neuropathologie. München 1961, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
3. Bargeton-Farkas E., Pearse A. G. E.: Aspects histo-enzymologiques de la maturation du système nerveux. *J. Neurol. Sci.* 1965, 2, 233—240.
4. Barka T.: Cellular localization of acid phosphatase activity. *J. Hist. Cyt.* 1962, 10, 231—232.
5. Barka T., Anderson P. J.: Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium pararosanilin as coupler. *J. Hist. Cyt.* 1962, 10, 741—753.
6. Barron K. D., Tuncbay T. O.: Phosphatase histochemistry of feline cervical spinal cord after brachial plexectomy. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1964, 23, 368—386.
7. Becker N. H., Goldfischer S., Shin W., Novikoff A. B.: The localization of enzyme activities in the rat brain. *J. Bioph. Biochem. Cyt.* 1960, 8, 649—663.
8. Burstone M. S.: Histochemical demonstration of phosphatase in frozen sections with Naphthol AS phosphates. *J. Hist. Cyt.* 1961, 9, 146—154.
9. Burstone M. S.: Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasm. Academic Press N. York London 1962.

10. Fejgin I., Wolf A.: The phosphatases of the nervous system. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1955, 14, 11—12.
11. Gerhardt W., Clausen J., Christensen E., Riishede J.: Changes of LDH-isosymes, esterases, acid phosphatases and proteins in malignant and benign human brain tumors. *Acta Neurol. Scand.* 1963, 39, 85—111.
12. Głuszczyk A.: Lokalizacja histochemiczna fosfataz hydrolizujących pyrofosforan tiaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 171—187.
13. Holt S. J.: Factors governing the validity of staining methods for enzymes and their bearing upon Gomori acid phosphatase technique. *Exp. Cell Res.* 1959, Suppl. 7, 1—28.
14. Krasnicka Z., Mossakowski M. J.: Zagadnienia zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej *in vitro*. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 397—408.
15. Koenig H., Barron K. D.: Reactive gliosis — a histochemical study. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1963, 22, 336—340.
16. Löffler H.: Kombinationsmöglichkeiten der Nachweismethoden für hydrolytische Enzyme mit der Azofarbstoffmethoden. *Histochemie* 1960, 2, 23—31.
17. Mossakowski M. J., Krasnicka Z., Renkawek K.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. Cz. I. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 246—258.
18. Nachlas M. M., Monis B., Rosenblatt D. H., Seligman A. M.: Improved method for histochemical demonstration of leucine aminopeptidase with new substrate. *J. Biochem. Biophys. Cytol.* 1960, 7, 261—264.
19. Naidoo D., Pratt O. E.: The localization of some acid phosphatases in brain tissue. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1951, 14, 287—294.
20. Novikoff A. B., Goldfischer S.: Nucleosidediphosphatase activity in the Golgi Apparatus and its usefulness for histological studies. *Proc. of the Nat. Acad. of Sci. of the Univ. St. of America.* 1961, 47, 802—849.
21. Ogawa K., Mizuno N., Okamoto M.: Lysosomes in cultured cells. *J. Hist. Cyt.* 1961, 9, 202.
22. Olsen S., Petri C.: Histochemical localization of acid phosphatase in the human cerebellar cortex. *Acta Neurol. Scand.* 1963, 39, 112—122.
23. Pearse A. G. E.: *Histochemistry. Theoretical and applied.* 2 ed. J. A. Churchill LTD 1961.
24. Pepler W. J., Pearse A. G. E.: The histochemistry of the esterases of rat brain with special references to those of the hypothalamic nuclei. *J. Neurochem.* 1957, 1, 193—202.
25. Renkawek K., Mossakowski M. J.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej *in vitro*. Cz. II. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 53—62.
26. Ross L. L., Bornstein M. B., Learerg M.: Electron microscopic observation of the rat and mouse cerebellum in tissue culture. *J. Cell Biol.* 1962, 14, 19—31.
27. Schiffer D., Vesco C.: Recherches histochimiques sur quelques activités enzymatiques dans le tissu nerveux humain normal et pathologique. *Internationaler Kongress für Neuropathologie 1961, München.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 1, 83—88.
28. Schultz R. L., Maynard E. A., Pease D.: Electron microscopy of neurons and neuroglia of cerebral cortex and corpus callosum. *Amer. J. Anat.* 1957, 100, 369—408.
29. Sibrik De I., O'Doherty D. S.: Phosphatases and phospholipases in the central nervous system. *A. M. A. Arch. Neurol.* 1960, 2, 537—546.

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

ZUZANNA KRASNICKA, KRYSZYNA RENKAWEK, BOLESŁAW LIWNICZ

OBRAZ MORFOLOGICZNY TKANKI GLEJOWEJ HODOWANEJ IN VITRO W ZMIENNEJ ATMOSFERZE GAZOWEJ*

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

Badania nad tkanką glejową rosnącą w optymalnych warunkach hodowli tkanki wykazują znaczne różnice morfologiczne w porównaniu z klasycznymi opisami odpowiednich elementów glejowych ośrodkowego układu nerwowego (Polak 1965, Hosokawa i Mannen 1963).

Komórki glejowe w hodowli wykazują znaczne podobieństwo do gleju odczynowego lub nawet dzięki licznym postaciom atypowym są porównywane z tkanką nowotworową glajaków (Nakai i Okamoto 1963, Stefanicka-Wiechowa 1964, Kraśnicka i Mossakowski 1965).

Wśród wielu czynników zewnętrznych, które mogą wpływać na odmienne zachowanie się gleju w warunkach hodowli, wymienia się: rodzaj składników i pH płynnego środowiska, zawartość tlenu w atmosferze wzrostu hodowli, temperaturę, a także jakość szkła laboratoryjnego (Wolfgram i Rose 1957, Nakai i Okamoto 1963).

Celem naszej pracy było przebadanie wpływu zmiennej zawartości tlenu na wyizolowaną tkankę glejową.

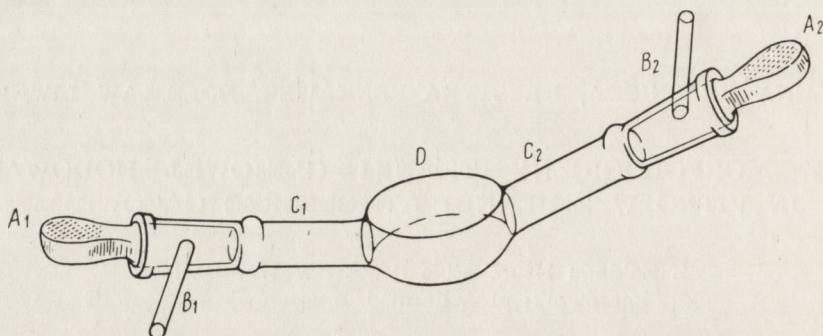
MATERIAŁ I METODA

Badania prowadzone na hodowli tkankowej z mózdków noworodków szczurzych 6—24 godzinnych (szczury białe rasy Wistar). Hodowle prowadzono we flaszkach Carrela według metody podanej w pracy Krasnickiej i Mossakowskiego (1965).

Technika hodowli w zmiennej atmosferze gazowej. Dla utrzymania wzrostu rosnącej hodowli w odpowiednio zmienionej atmosferze gazowej skonstruowano (B. Liwnicz) odpowiedni typ karełki. Karełki do przepływu gazów są modyfikacją zwykłych flaszek Carrela, a mianowicie: w zwykłą karełkę jednoszyjkową wmontowano z drugiej strony obwodu karełki drugą szklaną szyjkę. Jedną szyjkę karełki połączono z przewodem doprowadzającym gaz, a drugą

* Pracę wykonano w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service. Agreement 227704.

z takim samym przewodem do odprowadzania gazu. Obydwie szyjki były zamknięte ściśle dopasowanymi, ze specjalnym szlifem korkami szklanymi z otworami odpowiadającymi ujściu przewodów szklanych do szyjek karełki (Schemat 1).



Schemat 1. Schemat karełki gazowej. A₁ A₂ Korki szlifowane, zamykające ujścia przewodów gazowych oraz otworów do zmiany medium równocześnie. B₁ B₂ Przewody gazowe doprowadzenia i odprowadzenia gazów. C₁ C₂ Szyjki karełki. D Komora hodowlana.

Scheme 1. Scheme of gas Carrell flask. A₁ A₂ Ground-glass corks closing the openings of the gas ducts and opening for simultaneous exchange of the medium. B₁ B₂ Afferent and efferent gas ducts. C₁ C₂ Neck of the Carrell flask. D Culture chamber.

Tabela 1

Table 1

Grupa Group		Środowisko gazowe i stosunek objętościowy tlenu do azotu Gas environment and volume relation of oxygen to nitrogen	Zawartość tlenu % Oxygen content %
I	Anoksja Anoxia	Czysty azot Pure nitrogen	
II	Hypoksja Hypoxia	Tlen : azot Oxygen : nitrogen 1 : 20 1 : 10	± 5% ± 10%
III	Hyperoksja Hyperoxia	Tlen : azot Oxygen : nitrogen 1 : 2 1 : 1 2 : 1	± 30% ± 50% ± 70%
IV	Całkowita hyperoksja Complete hyperoxia	Czysty tlen Pure nitrogen	100%

Hodowle rosnące do odpowiedniego wieku we flaszkach Carrela w warunkach standardowych przenoszono do karelek gazowych w sposób ściśle jałowy, a następnie podawano 15 kropli medium przygotowanego według tej samej proporcji jak w warunkach prawidłowych. Mieszaninę gazową z odpowiednim stężeniem gazów otrzymywano z butli gazowych z oznaczonym ciśnieniem poszczególnych gazów na reduktorach butli, doprowadzano je do mieszadła szklanego, a następnie przez przewody gumowe przepuszczano mieszaninę gazów przez karełki w ciągu 3 minut, po czym przewody zamykano. W odpowiedniej atmosferze gazowej hodowle przetrzymywano przez 2 dni w temperaturze 37°C. Stosowane mieszaniny tlenu i azotu przedstawia tabela 1.

Technika histologiczna. Hodowle w wieku 2—4, 7, 10—14, 21—23, 28—35 dni utrwalano przez 24 godziny w zmodyfikowanym płynie Carnoy'a (bez chloroformu) i barwiono krezyln-fioletem, lub po utrwaleniu w formalinie 10% impregnowano srebrem według metody Winklera.

WYNIKI

I. Grupa anoksji

Nieznaczone komórki glejowe młodych hodowli (2—4 dniowych) wykazują pod wpływem całkowitego niedotlenienia nasilenie zmian zwyrodnieniowych w porównaniu z komórkami hodowanymi w normalnej atmosferze gazowej (Kraśnicka i Mossakowski 1965). Zmiany te dotyczą wszystkich komórek i charakteryzują się płatowatą, słabo barwiącą się protoplazmą o piankowatej strukturze (zwyrodnienie tłuszczowo-wodniczkowe). Niektóre z tych komórek posiadają nieregularne, tępo zakończone, zanikające wypustki komórkowe (ryc. 1).

Hodowle starsze, które przetrwały „okres adaptacyjny” i poddane zostały działaniu czystego azotu wykazują podobne zwyrodnienie tłuszczowo-wodniczkowe, przede wszystkim w komórkach z zewnętrznej warstwy pasa wzrostowego. Wśród bujającego astrogleju w postaci komórek tucznych, wielojądrazastych lub z olbrzymimi jądrami tylko rzadko spotyka się nieliczne, bezwypustkowe formy oligogleju (ryc. 2). W kilku hodowlach od 2 tygodnia wzrostu wystawionych na działanie całkowitej anoksji stwierdza się bujanie komórek mikroglejowych, przypominających formy pałeczkowate na skrawkach tkankowych (ryc. 3).

II. Grupa hypoksji

Hodowle młode 2—4 dniowe w warunkach znacznej hypoksji (5% i 10% tlenu) wykazują podobne zmiany jak komórki poddane działaniu samego azotu. Natomiast hodowle starsze wyglądem swym nie różnią się wiele od hodowli prowadzonych w warunkach standardowych. Astrocyty wykazują skłonność do tworzenia form przerostowych, wielojądrazastych czy tucznych (ryc. 4). Obserwuje się także charakterystyczny

poliformizm jąder astrocytarnych i różną intensywność w ich zabarwieniu. Protoplazma komórek glejowych lepiej zabarwiona, a zwyrodnienie wodniczkowe dotyczy komórek przeważnie tylko obwodowej warstwy wzrostu.

Nieliczne komórki oligogleju są przeważnie reprezentowane przez formy bezwypustkowe. Gdziekolwiek spotyka się także pojedyncze komórki mikroglejowe, lecz nigdy nie obserwowano takiego rozplemu tych elementów jak w całkowitej anoksji.

III. Grupa hyperoksji

A. Podgrupa niewielkiego nadtlwienia atmosfery gazowej ($\pm 30\%$ tlenu)

W tych warunkach gazowych komórki glejowe wykazują zwiększony wskaźnik mitotyczny. Obserwuje się liczne mitozy zarówno w obrębie komórek rzędu astrocytarnego jak i wśród oligogleju (ryc. 5). W tej atmosferze nieznacznej hyperoksji obserwuje się także piękne przykłady komórek oligogleju (ryc. 6). Charakteryzują się one ciemną nieco prześnią protoplazmą wokół bogato chromatynowego jądra oraz cienkimi wypustkami znacznie wyraźniejszymi od jasnych i szerokich wypustek astrogleju protoplazmatycznego.

B. Podgrupa znacznego nadtlwienia atmosfery gazowej ($\pm 50\% - 70\%$ tlenu)

W tej grupie największe zmiany dotyczą znowu hodowli młodych. Komórki glejowe przyjmują kształty balonowate, sygnietowate. Napięta błona komórkowa i zepchnięte maksymalnie na obwód jądro komórkowe świadczą o zwiększonym ciśnieniu śródkomórkowym (obrzemienie), (ryc. 7). Podobne zmiany obserwuje się w hodowlach 1 tygodniowych, gdzie pomimo utraty wypustek można zróżnicować komórki astroglejowe na podstawie intensywności zabarwienia protoplazmy i jąder komórkowych.

Wpływ znacznej hyperoksji na hodowle starsze 2—3 tygodniowe znacząca się przede wszystkim w zewnętrznej warstwie wzrostu, składającej się z młodych generacji komórkowych. Komórki te wykazują rozmaite formy patologiczne jak: a) komórki balonowate, bezwypustkowe (ryc. 7); b) komórki o bladej protoplazmie i z licznymi wodniczkami, bez wyraźnej błony komórkowej (ryc. 8); c) nagie jądra — bez najmniejszego rąbka protoplazmy (ryc. 9). Pomimo znacznych zmian zwyrodnieniowych spostrzega się dość liczne formy podziału mitotycznego komórek.

IV. Grupa krańcowej hyperoksji

W atmosferze czystego tlenu komórki glejowe wykazują największe nasilenie zmian zwyrodnieniowych. Zarówno astrocyty jak i oligodendrocyty tracą wypustki. Obserwuje się pośrednie stadia utraty wypustek, przypominające klasyczną klazmatodendrozę (ryc. 10). W ostatecznym wyniku działania tlenu na tkankę glejową powstają formy balonowate, makrofagopodobne. W hodowlach starszych działanie toksyczne tlenu dotyczy przede wszystkim zewnętrznego pasa wzrostu hodowli i wyraża się słabą barwliwością błon komórkowych, powstawaniem wodniczek i rozplywaniem protoplazmy.

Przedstawione powyżej wyniki uzyskano z obserwacji preparatów barwionych krezył-fioletem. Dodatkowe barwienie przy użyciu impregnacji solami srebra według metody Winklera pozwala stwierdzić, że hodowle zawierające uszkodzone elementy tkanki glejowej tracą zdolności argentofilne. Wypustki nie tworzą ciągłej sieci, nie wybarwiają się włókienka śródplazmatyczne astrocytów włóknistych. Podobny obraz otrzymaliśmy zarówno w anoksji, hypoksji oraz w nasilonej hyperoksji (ryc. 11, 12).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Na podstawie przedstawionego materiału stwierdza się zasadniczą różnicę w nasileniu i kształtowaniu się zmian patomorfologicznych w zależności od momentu zadziałania czynnika patogennego na rosnącą tkankę glejową *in vitro*. Komórki młode, nieodróżnicowane wykazują największą wrażliwość na czynnik szkodliwy niezależnie, czy są to komórki 2—4 dniowych hodowli, czy komórki z obwodowych części warstwy wzrostowej.

Pośród elementów glejowych największą wrażliwość wykazują oligodendrocyty. Zasadniczo prawidłowe formy oligogleju zachowane są jedynie w grupie z niewielką hyperoksją. Nie wykazuje on tendencji do proliferacji jak komórki astrocytarne. Dużą wrażliwość oligogleju na hypoksję podkreślają także inni autorzy (Nakai i Okamoto 1963), która z kolei tłumaczy żywszą przemianę procesów oksydacyjnych w oligogleju niż w astrogleju (Nakazawa 1963, Tsujiyama 1963, Colmant i Peters 1965). Natomiast w warunkach hodowli tkanki z doświadczalną anoksją czy hypoksją obserwuje się zasadniczo rozplem gleju astrocytarne-go. Rozległe i atypowe bujanie gleju porównuje się z reakcją gleju w rozmaitych stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, jak odczyny glejowe w martwicach niezupełnych na skutek anoksji lub hypoksji; w następstwie różnorodnych zaburzeń w układzie krążenia lub w układzie oddechowym (Scholz 1957, Osetowska 1962, Hariga i Foltan-

ska 1963, Dąmbaska i Kahl-Kunstetter 1964). Z drugiej strony stwierdza się pewne podobieństwo między zachowaniem się tkanki glejowej normalnej *in vitro* i tkanki nowotworowej w hodowli (Liss 1963, Sano i wsp. 1963, Stefanicka-Wiechowa 1963). Na podobieństwo to wpływa szczególnie znaczna ilość mitoz zwłaszcza w znacznej hyperoksji i czystym tlenie przy równoczesnym znacznym uszkodzeniu populacji wzrostu komórek glejowych.

Odnotowujemy ciekawe spostrzeżenia o proliferacji mikrogleju w całkowitej anoksji. Zjawiska tego nie możemy obecnie wytłumaczyć, tym bardziej że w stanach hypoksji nie obserwowaliśmy takiego wzrostu komórek; także inni autorzy uważają go tylko za element uboczny w rozwoju tkanki glejowej *in vitro* (Nakai i Okamoto 1963, Wolfgram i Rose 1957).

WNIOSKI

1. Największą wrażliwość na działanie czynnika szkodliwego wykazują niezróżnicowane komórki glejowe młodych hodowli lub komórki z obwodowych części pasa wzrostu w hodowlach starszych.

2. Największą wrażliwość na niedotlenienie wykazują komórki glejowe w następującej kolejności: a) oligodendrocyty, b) astrocyty, c) mikroglej.

З. Краśницка, К. Рэнкавэк, Б. Ливнич

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЛИЕВОЙ ТКАНИ, КУЛЬТИВИРОВАННОЙ *IN VITRO* В ПЕРЕМЕНЧИВОЙ ГАЗОВОЙ АТМОСФЕРЕ

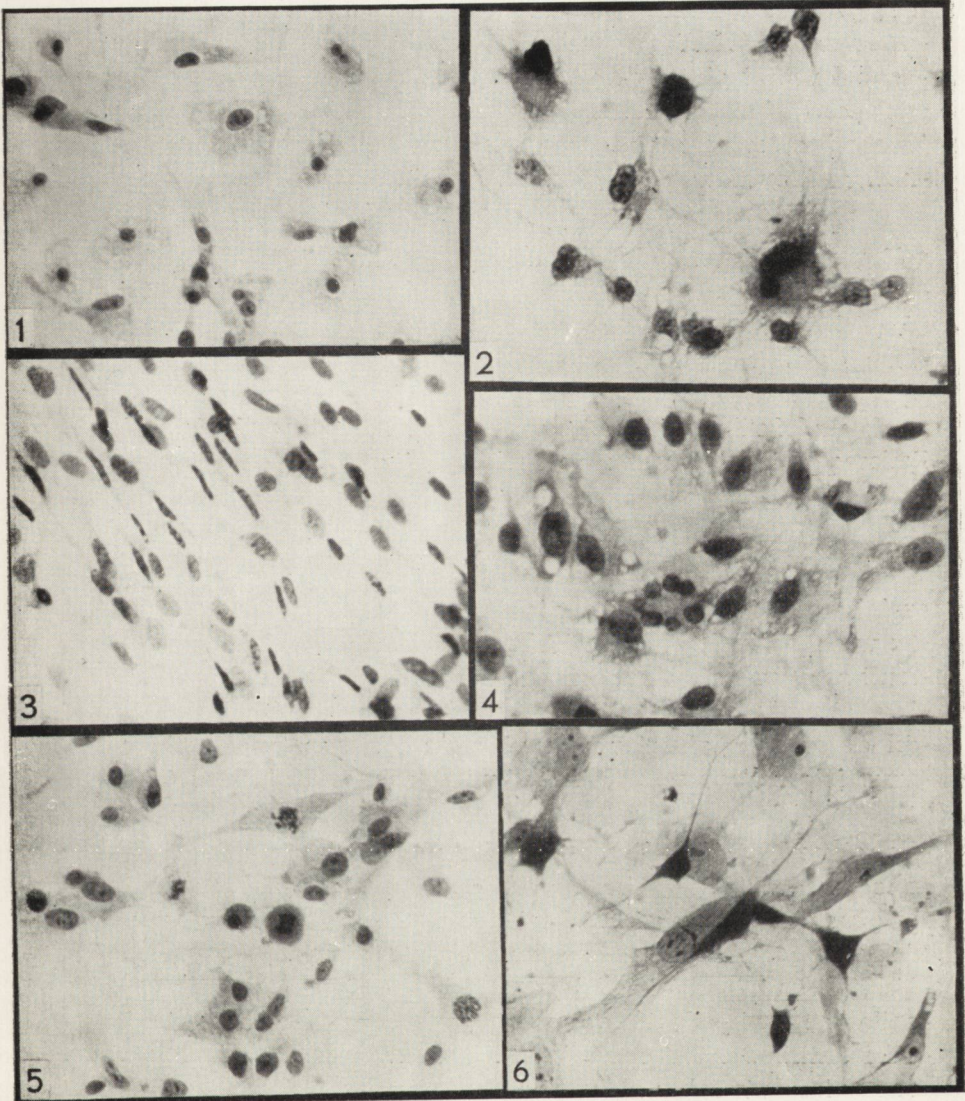
Содержание

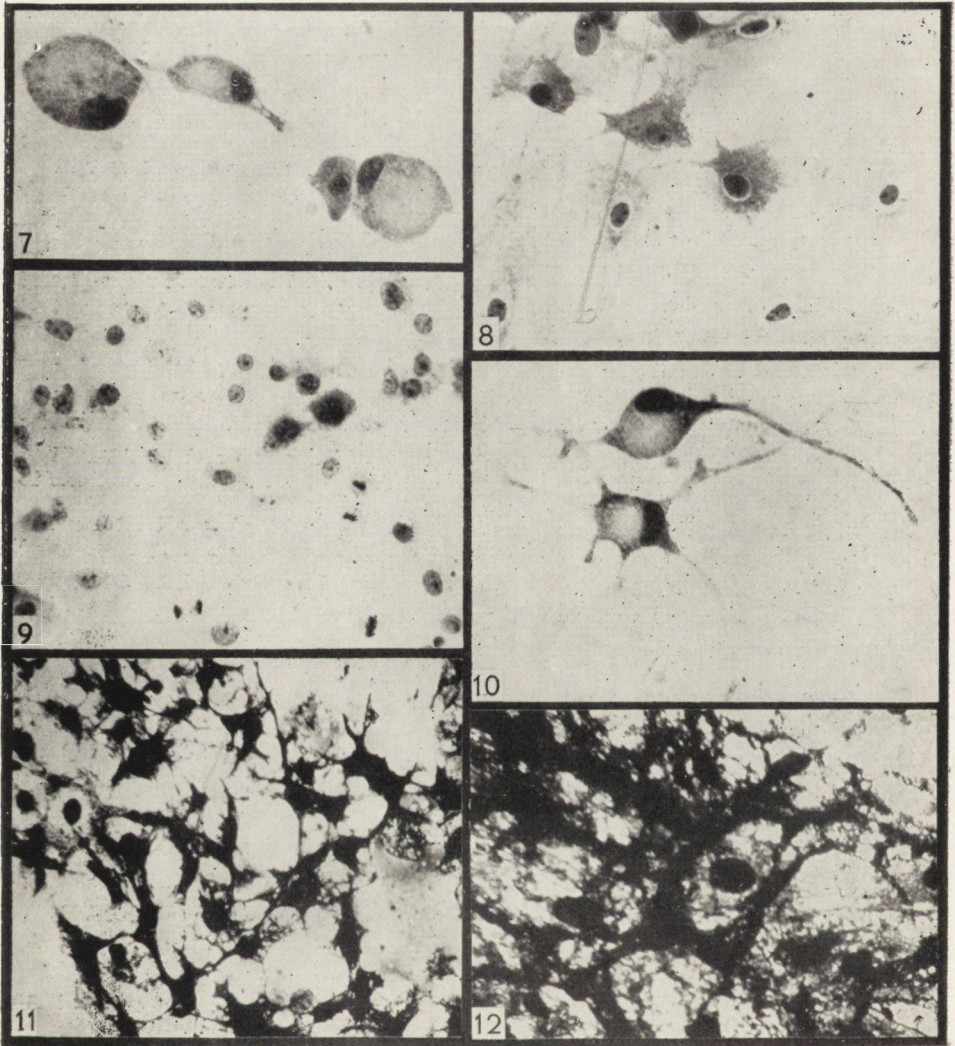
Целью настоящего труда было исследовать влияние переменчивого содержания кислорода в атмосфере растущей культуры на изолированную глиевую ткань.

Исследования производили на тканевой культуре из мозжечков новорожденных крыс в бутылках Карреля. Для произведения переменчивой газовой атмосферы в растущей культуре был конструирован особый тип бутылки Карреля для протекания нужной смеси газов. В соответствующей газовой сфере культуры держали в течение 2 дней в температуре 37 °C. Применяли следующую газовую среду: аноксию (100% N₂), гипоксию (± 5% и 10% O₂), гипероксию (± 30%, 50% и 70%), полную гипероксию (100% O₂).

Самую большую чувствительность к действию вредного фактора показали недифференцированные клетки глии молодых культур или клетки из периферических частей полосы развития в более старых культурах.

Самую большую чувствительность к аноксии показали клетки глии в следующем чередовании: олигодендроциты, астроциты, микроглия.





Z. Kraśnicka, K. Renkawek, B. Liwnicz

THE MORPHOLOGIC PICTURE OF GLIAL TISSUE CULTIVATED IN VITRO
IN VARIABLE GAS ATMOSPHERE

Summary

The influence of variable content of oxygen in the atmosphere on cultures of isolated glial tissue was studied.

Tissue cultures from the cerebella of newly-born rats were performed in Carrel flasks. Variable gas composition of the atmosphere of growing cultures was obtained by means of a specially constructed type of Carrel flask allowing flow of the desired gas mixtures. Cultures were kept in appropriate gas atmospheres for two days at 37°. The following gas atmospheres were applied: anoxia (100% N₂), hypoxia ($\pm 5\%$ and 10% O₂), hyperoxia ($\pm 30\%$, 50% and 70% O₂), complete hyperoxia (100% O₂).

Undifferentiated glial cells in young cultures and cells from the periphery of the growth zone in older cultures showed highest sensitivity to the action of the harmful factor.

Sensitivity to hypoxia was demonstrated by glial cells in the following order: oligodendrocytes, astrocytes, microglia.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Hodowla 4 dniowa. Anoksja. Astrocyty ze zwyrodnieniem tłuszczowo-wodniczkowym. Krezyl-violet.

Fig. 1. 4-day culture. Anoxia. Astrocytes with fatty and vacuolar degeneration. Cresyl violet.

Ryc. 2. Hodowla 25 dniowa. Anoksja. Astrocyty tuczne. Polimorfizm jąder i zwyrodnienie wodniczkowe plazmy. Krezyl-violet.

Fig. 2. 25-day culture. Anoxia. Mast astrocytes. Polymorphism of nuclei and vacuolar degeneration of plasma. Cresyl violet.

Ryc. 3. Hodowla 27 dniowa. Anoksja. Znaczący rozplęm mikrogleju. Krezyl-violet.

Fig. 3. 27-day culture. Anoxia. Marked microglial proliferation. Cresyl violet.

Ryc. 4. Hodowla 21 dniowa. Hypoksja. Postacie tuczne i wielojądrzaste astrogleju. Krezyl-violet.

Fig. 4. 21-day culture. Hypoxia. Mast forms and polynuclear astroglia. Cresyl violet.

Ryc. 5. Hodowla 14 dniowa. Hyperoksja ($\pm 30\%$ O₂). Liczne mitozy w astrocytach. Krezyl-violet.

Fig. 5. 14-day culture. Hyperoxia ($\pm 30\%$ O₂). Numerous mitotic divisions in the astrocytes. Cresyl violet.

Ryc. 6. Hodowla 17 dniowa. Hyperoksja ($\pm 30\%$ O₂). Zachowane postaci oligodendrocytów. Krezyl-violet.

Fig. 6. 17-day culture. Hyperoxia ($\pm 30\%$ O₂). Persistent forms of oligodendrocytes. Cresyl violet.

Ryc. 7. Hodowla 27 dniowa. Hyperoksja ($\pm 50\%$ O₂). Formy balonowate gleju z zepchniętym na obwód jądrem komórkowym. Krezyl-violet.

Fig. 7. 27-day culture. Hyperoxia ($\pm 50\%$ O₂). Balloon forms of glia with the cell nucleus displaced to the periphery. Cresyl violet.

Ryc. 8. Hodowla 27 dniowa. Hyperoksja ($\pm 70\%$ O₂). Astrocyty tuczne z rozplywającą się protoplazmą. Krezyl-violet.

Fig. 8. 27-day culture. Hyperoxia ($\pm 70\%$ O₂). Mast astrocytes with coliquated plasma. Cresyl violet.

Ryc. 9. Hodowla 27 dniowa. Hyperoksja ($\pm 70\%$ O₂). Liczne jądra komórek glejowych pozbawione protoplazmy. Krezyl-violet.

Fig. 9. 27-day culture. Hyperoxia ($\pm 70\%$ O₂). Numerous nuclei of glial cells deprived of protoplasm. Cresyl violet.

Ryc. 10. Hodowla 4 dniowa. Atmosfera czystego tlenu. Astrocyty z zanikającymi wypustkami i pogrubiałych końcach. Obraz przypominający klazmatodendrozę. Krezyl-violet. Pow. ok. 7 X, obj. 40 X.

Fig. 10. 4-day culture. Atmosphere of pure oxygen. Astrocytes with atrophic processes and thickened ends. Pattern resembling clazmatodendrosis. Cresyl violet. Magn. oc. X 7, obj. X 40.

Ryc. 11. Hodowla 16 dniowa. Hypoksja. Osłabienie właściwości argentofilnych astrocytów. Metoda Winklera. Pow. ok. 7 X obj. 20 X.

Fig. 11. 16-day culture. Hypoxia. Weak argentophilia of the astrocytes. Method of Winkler. Magn. oc. X 7, obj. X 20.

Ryc. 12. Hodowla 16 dniowa. Hypoksja. Słaba barwliwość argentofilna wokół jądra astrocyta. Metoda Winklera. Pow. ok. 7 X obj. 40 X.

Fig. 12. 16-day culture. Hypoxia. Weak argentophilic staining around the nucleus of the astrocyte. Method of Winkler. Magn. oc. X 7, obj. X 40.

PIŚMIENNICTWO

1. Colmant H. J., Peters G.: Zerebrale Hypoxie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
2. Dąbska M., Kahl-Kunstetter J.: Topografia uszkodzeń komórek nerwowych w przypadkach cardiac arrest. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 225—239.
3. Hariga J., Foltańska H.: Anoxemie aiguë avec survie prolongée chez un nourisson. *Neuropat. Pol.* 1963, 1, 165—177.
4. Hosokawa H., Mannen H.: Some aspects of the histology of neuroglia. *Morphology of Neuroglia*. Ed. Nakai J., Ch. C. Thomas, Springfield 1963.
5. Kraśnicka Z., Mossakowski M. J.: Zagadnienie zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej *in vitro*. *Neuropat. Pol.* 1965, 3, 397—408.
6. Liss L.: Morphology of the nervous system tumors *in vitro*. IV Int. Kongress für Neuropathologie, München 1961, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 247—254.
7. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Renkawek K.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. *Cz. I. Neuropat. Pol.* 1965, 2, 245—258.
8. Nakai I., Okamoto O.: Identification of neuroglial cells in tissue cultures. *Morphology of Neuroglia*. Ed. Nakai J., Ch. C. Thomas, Springfield 1963.

9. Nakazawa T.: Biological response of oligodendrocyte and astrocyte in tissue culture. *Morphology of Neuroglia*. Ed. Nakai J., Ch. C. Thomas, Springfield 1963.
10. Osetowska E.: Próba systematyzacji zmian w mózgu w przebiegu chorób serca i płuc. *Pol. Tyg. Lek.* 1962, 17, 3—20.
11. Polak M.: Morphological and functional characteristic of the central and peripheral neuroglia. *Progress in Brain Research* 1965, 15, 12—34.
12. Sano K., Satoh F., Chigasaki H.: Tissue culture of glioma. *Morphology of Neuroglia*. Ed. Nakai J., Ch. C. Thomas, Springfield 1963).
13. Scholz W.: An nervöse Systeme gebundene (topische) Kreislaufschäden. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer Verlag. Berlin 1957, 13, 1.
14. Stefanicka-Wiechowa A.: Wstępne spostrzeżenia nad morfologią gleju normalnego i nowotworowego. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 239—247.
15. Tsujiyama Y.: Normal and pathological figures of neuroglia stained with Tsujiyama's methods. *Morphology of Neuroglia*. Nakai J., Ch. C. Thomas, Springfield 1963.
16. Wolfgram F., Rose A. S.: The morphology of neuroglia in tissue culture with comparison to histological preparations. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1957, 16, 514—531.

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

„TWORZYWA SZTUCZNE W MEDYCYNIE”,

to tytuł nowego kwartalnika, który informuje o najnowszych osiągnięciach w dziedzinie przetwórstwa i zastosowania tworzyw sztucznych w medycynie.

Kwartalnik ten zamieszcza m. in. prace doświadczalne i kliniczne oraz prace pogładowe o zastosowaniu tworzyw sztucznych w różnych dziedzinach medycyny, streszczenia z czasopism krajowych i zagranicznych, informacje bieżące o nowościach z zakresu tworzyw sztucznych, kronikę, oceny oraz informacje patentowe i handlowe.

Zamówienia na prenumeratę i wpłaty przyjmuje:

Branżowy Ośrodek Informacji Technicznej i Ekonomicznej Centralnego Laboratorium Naukowo-Doświadczalnego Przemysłu Ortopedycznego.

Warszawa, ul. Szopena 1, tel. 28-90-41 wewn. 620

Konto nr 1529-93-2008/70 w N.B.P. V O/M Warszawa

Prenumerata roczna wynosi 140 zł.

ZUZANNA KRAŚNICKA, KRYSZYNA RENKAWEK, MIROŚLAW J.
MOSSAKOWSKI

AKTYWNOŚĆ ENZYMOŃ OKSYDO-REDUKCYJNYCH W TKANCE GLEJOWEJ HODOWANEJ *IN VITRO* W ZMIENNEJ ATMOSFERZE GAZOWEJ*

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

Kolejnym etapem badań nad aktywnością oksydo-reduktaz w gleju hodowanym *in vitro* (Mossakowski i wsp. 1965, Renkawek i Mossakowski 1966) jest prześledzenie zachowania się reakcji enzymatycznych tych dehydrogenaz w hodowli glejowej wzrastającej w atmosferze zmiennej zawartości tlenu.

Celem pracy jest również porównanie aktywności w gleju w hodowli w warunkach patologicznych z materiałem skrawkowym mózgow ulegających anoksji i hypoksji oraz zinterpretowanie funkcjonalne znanych z neuropatologii klasycznej zmian zachodzących w tkance glejowej pod wpływem zmniejszonej i zwiększonej zawartości tlenu i aktywności enzymatycznej.

MATERIAŁ I METODA

Badania prowadzono na hodowli tkankowej z mózdków noworodków szczurzych 6—24 godzinnych (szczury białe rasy Wistar).

Hodowle prowadzono we flaszках Carrela według metody podanej w pracy Kraśnickiej i Mossakowskiego (1965).

Stosowano również tę samą metodę wytwarzania zmiennej atmosfery gazowej, jak również identyczne warunki patologiczne dla wzrostu hodowli (porównaj tabela 1 z pracy Kraśnickiej i wsp. 1967).

Badania histochemiczne prowadzono na hodowlach, których wiek przeżycia wynosił: 1—2, 3—5, 7, 10—14, 21—23, 25—35 dni. Badania obejmowały następujące enzymy z grupy enzymów oksydo-redukcijnych: dehydrogenazę bursztynową, dehydrogenazę koenzymu I oraz związane z nim dehydrogenazy: kwasu mlekowego, glutaminowego, alfa-glicerofosforanową i dehydrogenazę glukozowo-6-fosforanową związaną z koenzymem II.

* Pracę wykonano w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service. Agreement 227704.

Dokładne omówienie techniki histochemicznej podano w pracach dotyczących aktywności tych samych enzymów w warunkach standardowych (Mossakowski i wsp. 1965, Renkawek i Mossakowski 1966).

WYNIKI

I. Grupa anoksji

Aktywność wszystkich dehydrogenaz jest niższa w porównaniu z normą, a zwłaszcza dehydrogenazy bursztynowej, koenzymu I i glutaminowej przy stosunkowo dobrze zachowanej aktywności dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu, α -glicerofosforanu i mlekowej.

Aktywność dehydrogenazy koenzymu I — największe obniżenie aktywności enzymatycznej występuje w komórkach niezróżnicowanych spongioblastów hodowli 2—4 dniowych. Po 2 tygodniu wzrostu aktywność jest nieznacznie niższa niż w normie z przewagą aktywności w oligogleju. Wypustki wykazują bardzo słabą aktywność.

Aktywność dehydrogenazy bursztynowej jest bardzo niska do 2 tygodni po czym w hodowlach starszych nieznacznie narasta nie osiągając nigdy poziomu jak w warunkach prawidłowych. Nieco lepiej utrzymaną aktywność wykazują astrocyty tuczne i formy regresywne zmienionego gleju oraz makrofagi.

Aktywność glukozo-6-fosforanu i α -glicerofosforanu jest nieznacznie obniżona jedynie w hodowlach bardzo młodych, natomiast w późniejszym okresie wzrostu taka jak w warunkach prawidłowej atmosfery gazowej. Wysoką aktywność wykazuje glej regresywnie i progresywnie zmieniony. Aktywność dehydrogenazy mlekowej w anoksji jedynie w hodowlach 2—4 dniowych jest nieznacznie obniżona oraz dość nieregularnie rozłożona w cytoplazmie komórkowej, w okresie późniejszym jest niezmienną. Aktywność dehydrogenazy glutaminowej jest natomiast dość znacznie niższa niż w normie i to do 3 tygodni wzrostu hodowli. W okresie późniejszym oraz w gleju tucznym jest dość dobrze zachowana.

II. Grupa hypoksji

Dehydrogenaza bursztynowa i dehydrogenaza koenzymu I wykazuje obniżenie aktywności dość znaczne w hodowlach do 2 i 3 tygodni wzrostu po czym nieznacznie narasta. Znaczne obniżenie aktywności wykazują wypustki komórkowe. Astrocyty tuczne, bardzo obfite w niedotlenieniu wykazują dość nieregularną i niejednorodną aktywność w cytoplazmie z tendencją do skupień w części cytoplazmy.

Aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu i α -glicerofosforanu jest jedynie w hodowlach bardzo młodych niższa niż w normie przy czym aktywność astrogleju tucznego i zmienionego regresywnie jest znaczna.

Aktywność dehydrogenazy mlekowej jest już w hodowlach młodych i starszych taka jak w normie, aktywność dehydrogenazy glutaminowej wykazuje obniżenie aktywności do 2 tygodnia wzrostu, po czym stopniowo narasta.

III. Grupa hyperoksji (50—70% tlenu)

W grupie tej obniżenie aktywności, zwłaszcza w hodowlach młodych, wykazuje dehydrogenaza bursztynowa i koenzymu I, pozostałe dehydrogenazy wykazują lepiej zachowaną aktywność enzymatyczną. Aktywność SDH jest niska do 3 tygodnia wzrostu i zwłaszcza zanika w wypustkach. Liczne postacie regresywne i progresywne dobrze zachowują swą aktywność. Rozkład natężenia aktywności enzymatycznej w stosunku do typu komórek glejowych okresu wzrostu i rodzaju enzymu jest taki sam jak w warunkach standardowych.

IV. W grupie krańcowej hyperoksji (100% tlenu)

Aktywność dehydrogenazy bursztynowej i koenzymu I jest znacznie obniżona z prawie zupełnym jej brakiem w hodowlach młodych. Od 2 tygodni wzrostu NAD wykazuje narastanie aktywności, natomiast SDH w dalszym ciągu jest bardzo niska i występuje wyłącznie w cytoplazmie komórkowej.

Aktywność dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu i α -glicerofosforanu w hodowlach młodych jest niska. Od 2 tygodni liczne postacie gleju zmienionego regresywnie wykazują aktywność dość dobrze wyrażoną.

Tabela 1. Dehydrogenaza bursztynowa
Table 1. Succinic dehydrogenase

Dni Days	Zawartość % tlenu Oxygen content %	0%	±5 — 10%	Norma ± 30% Normal	± 50 — 70%	100%
1 — 3		0/+	0/+	+	+	0/+
5 — 7		+	+	++	++	0/+
10 — 14		+/+	+	+++	++	+
21 — 23		++	++	++++	+++	+
25 — 35		+	++	++++	+++	+

Tabela 2. Dehydrogenaza koenzymu I i dehydrogenaza glutaminowa
Table 2. Dehydrogenase of coenzyme I and glutamic dehydrogenase

Dni Days	Zawartość % tlenu Oxygen content %	0%	± 5—10%	Norma ± 30% Normal	± 50—70%	100%
1—3		+	+	++	+	0/+
5—7		+	+	++	++	+
10—14		++	++	+++	+++	++
21—23		+++	+++	+++++	+++++	+++
25—35		+++	+++	+++++	+++	++

Tabela 3. Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu, α-glicerofosforanu i dehydrogenazy mlekowej

Table 3. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, α-glycerophosphate and lactic dehydrogenase

Dni Days	Zawartość % tlenu Oxygen content %	0%	± 5—10%	Norma ± 30% Normal	± 50—70%	100%
1—3		++	++	+++	++	0/+
5—7		++	++	+++	+++	+
10—14		+++	+++	++++	++++	++
21—23		++++	++++	+++++	+++++	+++
25—35		++++	++++	++++	++++	++

Aktywność dehydrogenazy mlekowej i glutaminowej w hodowlach młodych jest obniżona, narasta stopniowo i nieznacznie w hodowlach po 3 tygodniach wzrostu ze znaczną przewagą aktywności w gleju regresywnym.

Zbiorcze omówienie naszych wyników przedstawiamy w tabelach 1, 2 i 3 w porównaniu z normą uzyskaną w poprzednich pracach.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W przebadanym przez nas materiale stwierdza się różnice w aktywności poszczególnych enzymów oksydo-redukcyjnych w zależności od warunków danej atmosfery gazowej oraz od wieku hodowli i typu komórek glejowych. Zasadniczy wzorzec rozkładu aktywności enzymatycznej jest wspólny dla wszystkich dehydrogenaz i podobny do opisanego modelu w warunkach standardowych w hodowli. Znamienne odrębny charakter aktywności enzymatycznej charakterystyczny dla as-

trocytów i oligodendrocytów utrzymuje się we wszystkich hodowlach w zmienionych warunkach środowiskowych z nieznacznymi odchyleniami uzależnionymi od warunków doświadczalnych. W każdym okresie wzrostu hodowli obserwuje się przewagę aktywności w oligogleju nad astroglejem, co również potwierdzają badania Pope i Hessa (1957) na materiale skrawkowym mózgow. Na podstawie naszych doświadczeń i na materiale skrawkowym można przypuszczać, że przemiana tlenowa jest wyższa w oligogleju niż w astrogleju. W badaniach naszych należy podkreślić ścisłą współzależność istniejącą między stopniem aktywności enzymatycznej poszczególnych dehydrogenaz a obrazem morfologicznym komórek glejowych i ich stanem czynnościowym. Oceniając morfologię komórki glejowej można wnioskować o jej aktywności enzymatycznej, będącej wynikiem jej aktualnych przemian śródkomórkowych. Glej wykazujący cechy zwyrodnienia, wielojądrzasty i bezwypustkowy wykazuje zawsze wysoką aktywność każdej z badanych dehydrogenaz, niezależnie od warunków zmienionej atmosfery gazowej. Glej zmieniony progresywnie, tuczny, z rozlaną, płatowatą protoplazmą wykazuje również zwiększoną aktywność enzymatyczną w porównaniu z glejem ocenionym jako niezmienionym morfologicznie. Maksymalną aktywność enzymatyczną wykazują makrofagi.

Spostrzeżenia nasze są zgodne z wynikami uzyskanymi na skrawkach tkankowych mózgow podlegających anoksji i hypoksji, prowadzonymi przez Colmanta i Petersa (1965) oraz Zeman (1963). Z prac tych autorów wynika, że glej przerosły i reaktywnie zmienione astrocyty wykazują wzmożoną aktywność dehydrogenaz.

W naszych badaniach aktywność enzymatyczna jest znacznie obniżona w hodowlach młodych, do 2 tygodni wzrostu hodowli; hodowle starsze wykazują lepiej zachowaną aktywność enzymatyczną. W anoksji zaznacza się znaczny spadek aktywności SDH, NAD, GDH, przy stosunkowo dobrze zachowanej aktywności G-6-P DH, LDH, GαP DH. W tej grupie doświadczalnej dochodzi do pojawiania się dość znacznej ilości gleju tucznego z rozrzuconą aktywnością w plazmie komórkowej. Wypustki komórkowe we wszystkich badanych dehydrogenazach wykazują znaczny zanik aktywności. Zachowana aktywność G-6-P DH oraz GαP DH wskazywałaby, że w warunkach anoksji, przy zupełnym braku tlenu dochodzi do natężenia wyrównawczego beztlenowej przemiany glukozy i enzym ten nie wykazuje spadku aktywności. Pozostałe dehydrogenazy są zablokowane w swej czynności przez zupełny brak tlenu i być może ich niska aktywność jest wynikiem uszkodzenia aparatu mitochondrialnego komórki (Becker 1963).

W hypoksji spadek aktywności jest mniejszy niż w anoksji i dotyczy również SDH, NAD, GDH i jest najbardziej widoczny w hodowlach

młodych. Dość niski poziom aktywności wykazuje następnie G-6-P DH, najlepiej zachowana jest aktywność LDH. Aktywność enzymatyczna badanych dehydrogenaz po 2 tygodniu wzrostu nie wykazuje odchyżeń od normy. Spadek aktywności SDH i NAD w stanach hypoksji na materiale skrawkowym był podkreślany przez Zemana (1963), Beckera (1963), Colmanta i Petersa (1965). Autorzy wykazali znaczny spadek aktywności lub jej zupełny zanik w tkance mózgowej podlegającej hypoksemicznej nekrobiozie. Badania Hagera (1960) w mikroskopie elektronowym wykazały w hypoksydozie już po kilku minutach obrzęk mitochondrii i zanik siateczki śródplazmowej, co mogłoby stanowić dodatkowy argument dla wytłumaczenia niskiej aktywności dehydrogenaz, związanych z tą strukturą śródkomórkową. Obniżenie aktywności enzymatycznej według Zemana jest wynikiem wczesnego uszkodzenia mitochondrii i zatrzymania lub obniżenia głównie syntezy protein. Niezmieniona aktywność dehydrogenaz w hodowlach starszych w naszym materiale zgodna jest z wynikami badań na materiale skrawkowym Hambergera i Hydena (1963), gdzie w warunkach nieznacznej hypoksji aktywność enzymatyczna gleju dojrzałego nie zmieniała się. Spostrzeżenie to daje się wytłumaczyć dobrze znaną inercją gleju i zdolnością wytrzymałości na spadek zawartości tlenu w tkance.

Aktywność dehydrogenaz w hyperoksji jest względnie dobrze zachowana mimo licznych zmian morfologicznych. Ogólnie wydaje się, że stopień nasilenia aktywności jest wyższy niż w hypoksji. Największą wrażliwość na nadmiar tlenu wykazuje dehydrogenaza bursztynowa i to aż do 3 tygodni wzrostu.

Mechanizm toksycznego działania tlenu na tkankę nerwową nie jest jasny. Wolman (1963) badał wpływ działania tlenu na układ nerwowy. Tkanka mózgowa wykazywała dużą wrażliwość na toksyczne działanie tlenu, czysty tlen hamuje aktywność oddechową i prawdopodobnie blokuje działanie enzymów. Według autora nadmiar tlenu uszkadza błonę komórkową i rozrywa jej strukturę lipidową.

W naszym materiale w atmosferze czystego tlenu aktywność SDH, NAD, G-6-P DH, GαP DH w hodowlach wykazuje bardzo niskie natężenie, prawie śladowe z zachowaną jedynie aktywnością w plazmie komórkowej w postaci pojedynczych ziaren formazanowych. Aktywność tych dehydrogenaz jest nieco lepiej wyrażona, ale również słaba w hodowlach dopiero po 3 tygodniach wzrostu. GDH i LDH wykazuje nieco lepiej zachowaną aktywność od wyżej wymienionych dehydrogenaz. W maksymalnej hyperoksji liczne formy zwyrodnieniowe gleju przesłaniają obraz gleju morfologicznie niezmienionego z bardzo niską aktywnością, przy stosunkowo lepszej aktywności we wszystkich postaciach zwyrodnieniowych.

Нależy jednak przy ocenie tych wyników pamiętać, że komórki z hodowli żywią się bezpośrednio medium i że wpływ zmiennej атмосферы газовой над medium jest уchwytны только о tyle, о ile dochodzi до розпусzczания się газів (тлену) в medium, те zaś różнице ze względów technicznych nie były ściśle oceniane в наших doświadчениях.

WNIOSKI

1. W hodowli glejowej *in vitro* в zmiennej атмосфере газовой акtywność enzymów оксидо-редукcyjnych zależy од stopnia zawartości тлену в атмосфере газовой, од розпусzczалności тлену в medium, од wieku hodowli i typu komórek glejowych.

a) największe obniżenie акtywności enzymatycznej występuje в warunkach całkowitej hyperoksji i anoksji;

b) stany pośrednie hypoksji i hyperoksji nie mają wyraźnego wpływu на акtywność dehydrogenаз;

c) największe obniżenie акtywności enzymatycznej wykazują hodo-
wle młode до 2 i 3 tygodni wzrostu.

2. Charakter reakcji enzymatycznych oraz rozkład акtywności в по-
szczególnых typach komórek glejowych jest taki sam jak в warunkach
prawidłowej атмосферы газовой.

3. Największe obniżenie акtywności wykazuje SDH, NAD, GDH,
GaP DH, G-6-P DH, LDH.

4. Акtywność enzymatyczna wszystkich badanych dehydrogenаз jest
bezpośrednio uzależniona од stanu czynnościowego i obrazу морфоло-
гичного komórki glejowej.

З. Красьницка, К. Рэнкавэк, М. Моссаковски

АКТИВНОСТЬ ОКСИДО-РЕДУКЦИОННЫХ ФЕРМЕНТОВ В ГЛИЕВОЙ ТКАНИ,
КУЛЬТИВИРОВАННОЙ *IN VITRO* В ПЕРЕМЕНЧИВОЙ ГАЗОВОЙ АТМОСФЕРЕ

Содержание

Целью настоящего труда было проследить поведение ферментных реакций оксидо-редукционных ферментов в глевой культуре, возрастающей в атмосфере переменчивого содержания кислорода.

Активность этих ферментов зависит от степени содержания кислорода в газовой атмосфере, от растворения кислорода в среде, от возраста культуры и типа глевых клеток.

Самое большое понижение ферментной активности выступает в условиях полной гипероксии и аноксии.

Промежуточное состояние гипоксии и гипероксии не имеют отчетливого влияния на активность дегидрогеназ.

Самое большое понижение ферментной активности показывают молодые культуры от 2 и 3 недель развития.

Характер ферментных реакций и разложение активности в отдельных типах глиевых клеток является таким же самым как в условиях правильной газовой атмосферы.

Самое большое понижение активности показывают SDH, NAD, GDH, GaP DH, G-6-P DH, LDH.

Ферментная активность всех исследованных дегидрогеназ непосредственно зависит от состояния деятельности и морфологической картины клетки глии.

Z. Kraśnicka, K. Renkawek, M. J. Mossakowski

ACTIVITY OF REDOX ENZYMES IN GLIAL TISSUE CULTIVATED *IN VITRO* IN VARIABLE GAS ATMOSPHERE

Summary

The behavior of redox enzyme activities in glial cultures under the influence of variable content of atmospheric oxygen was studied.

Activity of these enzymes is dependent on the content of oxygen in the atmosphere, solubility of oxygen in the medium, age of the culture, and type of glial cells.

The greatest drop in enzymatic activity was observed under conditions of complete hyperoxia and anoxia.

The effect of intermediate states of hypoxia and hyperoxia on the activity of dehydrogenases was not distinct.

Young cultures, from 2 to 3 week exhibited greatest drops in enzymatic activities.

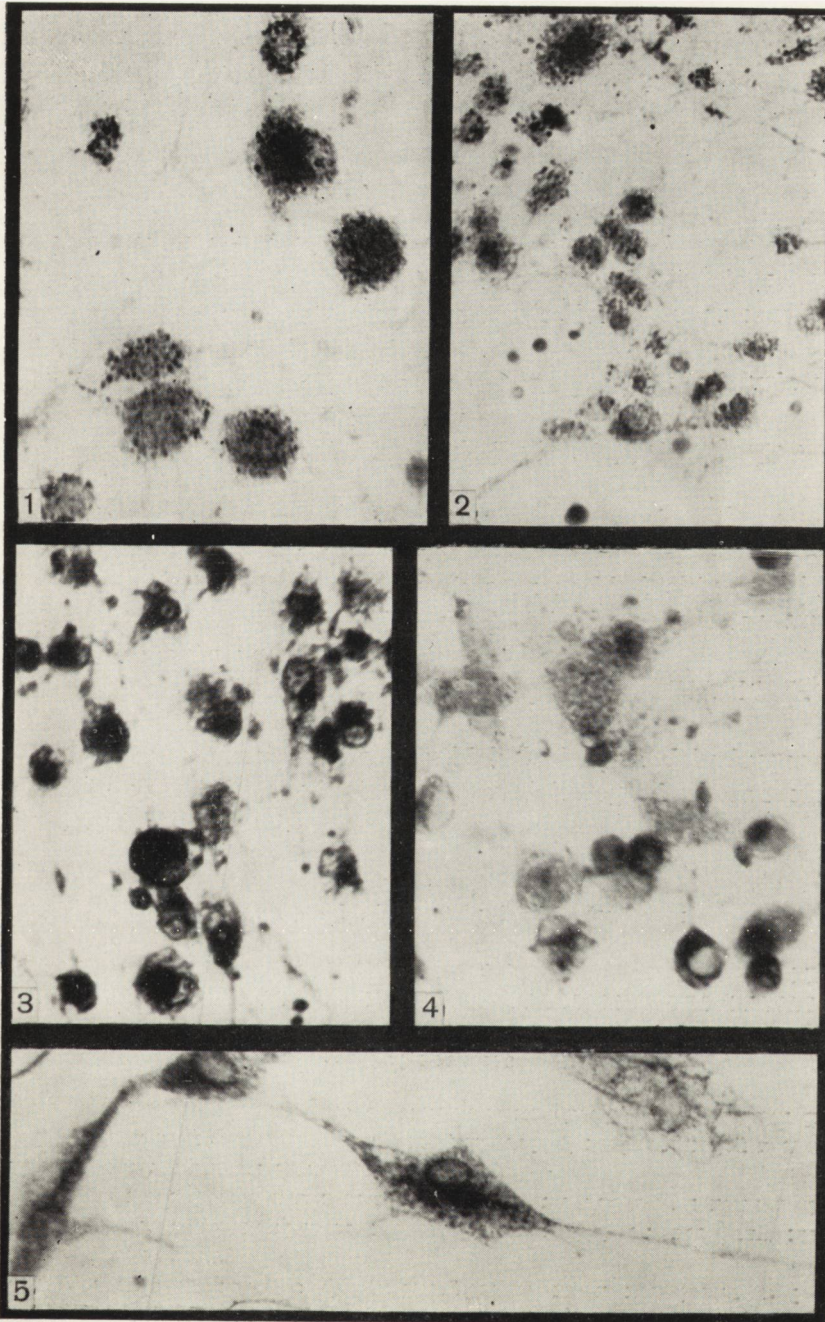
The character of the enzymatic reactions and the distribution of activities in different types of glial cells were the same as under conditions of normal gas atmosphere.

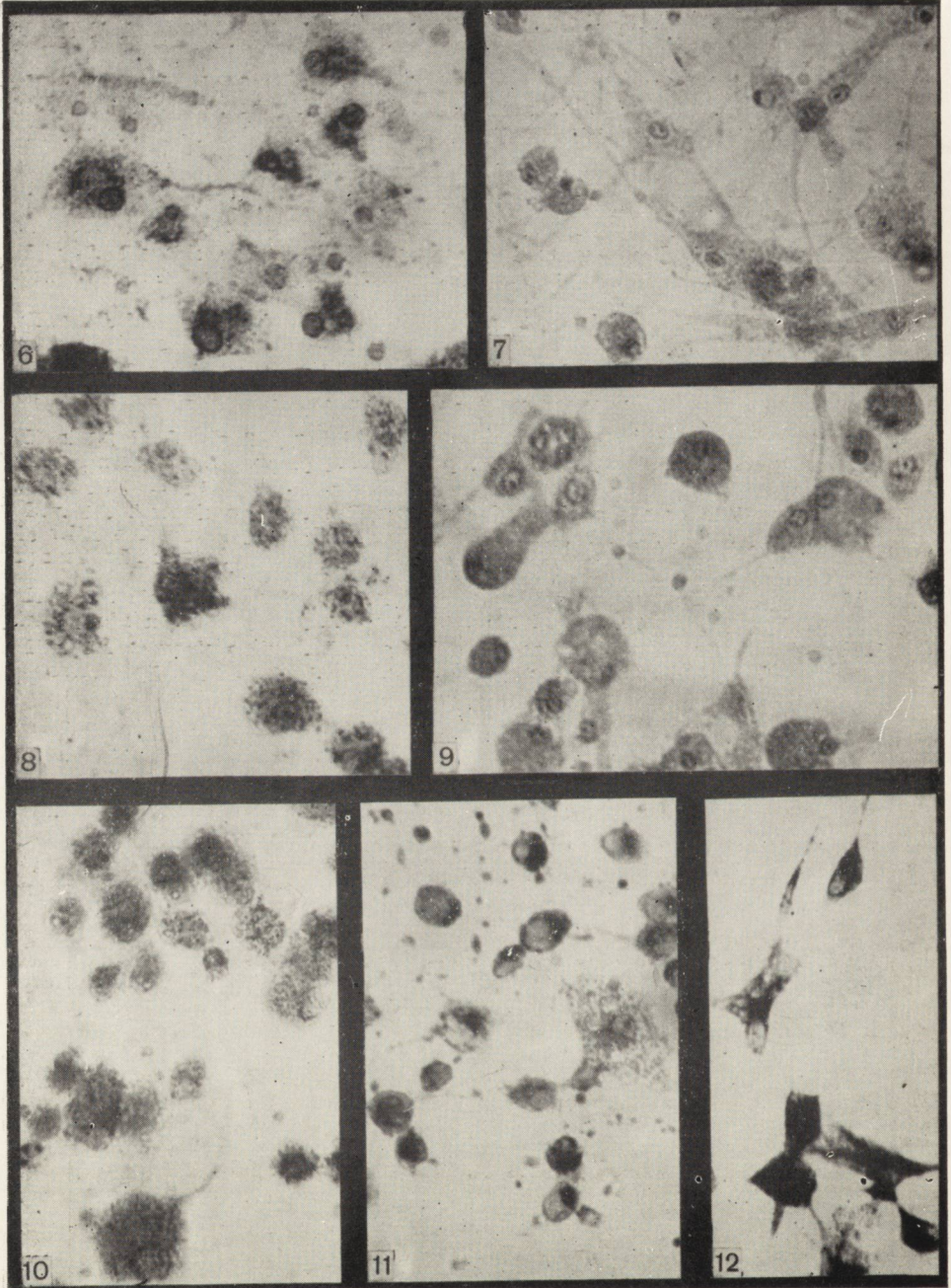
SDH, NAD, GHD, GaP DH, G-6-P DH and LDH exhibited the greatest drop in activity.

The enzymatic activity of all the studied dehydrogenases was directly dependent on the functional state and morphologic picture of the glial cells.

PIŚMIENNICTWO

1. Becker N. H.: Cytochemical studies in cerebral hypoxia. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 317—327.
2. Colmant H. J., Peters G.: Zerebrale Hypoxie Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie Heft 16. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
3. Hager H., Hirschberger W., Scholtz W.: Electron microscopic changes in the brain tissue of Syrian hamster following acute hypoxia. Cyt. wg Zeman.
4. Hamberger A., Hyden H.: Inverse enzymatic changes in neurons and glia during increasing function and hypoxia. J. Cell Biol. 1963, 16, 521—527.
5. Kraśnicka Z., Massakowski M. J.: Zagadnienie zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej *in vitro*. Neuropat. Pol. 1965, 3, 397—408.





6. Kraśnicka Z., Renkawek K., Liwnicz B. H.: Obraz morfologiczny tkanki glejowej hodowanej *in vitro* w zmiennej atmosferze gazowej. *Neuropat. Pol.* 1967.
7. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Renkawek K.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. *Neuropatol. Pol.* 1965, 3, 245—258.
8. Pope A., Hess H. H.: *Cytochemistry of neurons and neuroglia in metabolism of the nervous system.* Ed. D. Richter Pergamon Press London 1957, 72—86.
9. Renkawek K., Mossakowski M. J.: Aktywność enzymów oksydacyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. Cz. II. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 53—62.
10. Wolman M., Study of the effects of hyperoxia and CNS. In selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 317—327.
11. Zeman W.: Histochemical and metabolic changes in brain tissue after hypoxaemia. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 317—327.

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

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Hodowla 14 dniowa. Dehydrogenaza koenzymu I. Anoksja. Bardzo słaba aktywność wypustek. Komórki tracące wypustki wykazują wyższą aktywność niż prawidłowo zachowany oligoglej.

Fig. 1. 14-day culture. Dehydrogenase of coenzyme I. Anoxia. Very weak activity in the processes. Cells losing their processes exhibit higher activity than normal oligoglia.

Ryc. 2. Hodowla 14 dniowa. Dehydrogenaza bursztynowa. Anoksja. Aktywność niska, często w postaci skupień śródplazmowych.

Fig. 2. 14-day culture. Succinic dehydrogenase. Anoxia. Low activity, often in the form of intraplasmatic accumulations.

Ryc. 3. Hodowla 7 dniowa. Derydrogenaza glukozy-6-fosforanu. Anoksja. Liczne postaci bezwypustkowe ze znaczną aktywnością; zachowana aktywność w wypustkach.

Fig. 3. 7-day culture. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Anoxia. Numerous forms without processes with considerable activity; preserved activity in the processes.

Ryc. 4. Hodowla 7 dniowa. Dehydrogenaza glutaminowa. Anoksja. Aktywność słaba w astrocytach, znaczna w komórkach wyrodniałych.

Fig. 4. 7-day culture. Glutamic dehydrogenase. Anoxia. Weak activity in the astrocytes, marked activity in degenerating cells.

Ryc. 5. Hodowla 30 dniowa. Dehydrogenaza mlekowa. Anoksja. Astrocyt z dość silną aktywnością skupioną w okolicy jądra. Pow. ok. 15 obj. 40 X.

Fig. 5. 30-day culture. Lactic dehydrogenase. Anoxia. Astrocyte with fairly strong activity in neighborhood of the nucleus. Magn. oc. X 15, obj. X 40.

Ryc. 6. Hodowla 3 tygodniowa. Dehydrogenaza koenzymu I. Hypoksja. Astroglej tuczny z nierównomiernie rozmieszczoną aktywnością w plazmie komórek.

Fig. 6. 3-week culture. Dehydrogenase of enzyme I. Hypoxia. Mast astroglia with unevenly distributed activity in the plasma of the cells.

Ryc. 7. Hodowla 2 tygodniowa. Dehydrogenaza bursztynowa. Hypoksja. Aktywność niska i brak aktywności w wypustkach.

Fig. 7. 2-week culture. Succinic dehydrogenase. Hypoxia. Low activity and absence of activity in the processes.

Ryc. 8. Hodowla 2 tygodniowa. Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu. Hypoksja. Aktywność znaczna, niejednolita, bardzo słaba w wypustkach.

Fig. 8. 2-week culture. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Hypoxia. Marked, uneven activity, very weak in the processes.

Ryc. 9. Hodowla 2 tygodniowa. Dehydrogenaza koenzymu I. Hyperoksja. Liczne postacie zwyrodniałe i bezwypustkowe z niską aktywnością.

Fig. 9. 2-week culture. Dehydrogenase of coenzyme I. Hyperoxia. Numerous degenerated forms and forms without processes exhibiting low activity.

Ryc. 10. Hodowla 2 tygodniowa. Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu. Hyperoksja. Liczne postacie bezwypustkowe z dość znaczną aktywnością.

Fig. 10. 2-week culture. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Hyperoxia. Numerous forms without processes with fairly high activity.

Ryc. 11. Hodowla 2 tygodniowa. Dehydrogenaza α -glicerofosforanu. Hyperoksja. Astrocyt z rozplywającą się protoplazmą i niską aktywnością, formy bezwypustkowe z aktywnością znaczną.

Fig. 11. 2-week culture. α -Glycerophosphate dehydrogenase. Hyperoxia. Astrocyte with coliquated protoplasm and low activity, form without processes exhibiting marked activity.

Ryc. 12. Hodowla 3 tygodniowa. Dehydrogenaza mlekowa. Liczne postacie regresywne gleju z wysoką aktywnością. Pow. ok. 15 obj. 40 \times .

Fig. 12. 3-week culture. Lactic dehydrogenase. Numerous regressive forms of glia exhibiting high activity. Magn. oc. $\times 15$, obj. $\times 40$.

KRYSTYNA RENKAWEK

AKTYWNOŚĆ ENZYMÓW HYDROLITYCZNYCH W TKANCIE GLEJOWEJ HODOWANEJ *IN VITRO* W ATMOSFERACH O ZMIENNEJ ZAWARTOŚCI TLENU*

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

Bezpośrednim celem badań przedstawionych poniżej było:

1. Określenie aktywności fosfatazy kwaśnej i esterazy nieswoistej w warunkach zmiennej atmosfery gazowej w zależności od okresu hodowli i zmian morfologicznych oraz typów komórek glejowych.
2. Sprawdzenie czy w warunkach patologicznych nie pojawia się czynność innych enzymów hydrolitycznych, nieobecna w tkance glejowej hodowanej w warunkach normalnych.
3. Porównanie aktywności fosfatazy kwaśnej i esterazy nieswoistej w gleju hodowanym w warunkach normalnych i w gleju hodowanym w zmiennej zawartości tlenu w atmosferze.
4. Porównanie aktywności enzymów hydrolitycznych hodowanych w zmiennych zawartościach tlenu z aktywnością enzymów oksydo-redukcyjnych w tych samych warunkach.
5. Próba zestawienia porównawczego aktywności enzymów hydrolitycznych w gleju hodowanym w warunkach patologicznych i gleju reaktywnego w skrawkach tkankowych.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono na hodowli tkanki glejowej z mózdków noworodków szczurzych (szczury białe rasy Wistar) we flaszkach Carrela według metody podanej dla warunków standardowych (Kraśnicka i Mossakowski 1965). Techniki hodowli oraz warunki zmiennej atmosfery gazowej podano w poprzednich pracach (Kraśnicka i wsp. 1967).

Stosowano technikę histochemiczną jak w poprzedniej pracy (Renkawek 1967).

Dla fosfatazy kwaśnej użyto metody Gomoriego według przepisu podanego przez Holta (1959); dla fosfatazy zasadowej metody podanej przez Pearse'a (1961) i me-

* Pracę wykonano w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service. Agreement 227704.

Fosfataza kwaśna Acid phosphatase	0%		5%		10%	
	A	O	A	O	A	O
2 — 3 dni 2 — 3 days	+	+	+	+	+/+++	+/+++
6 — 7 dni 6 — 7 days	+	+	+	+/+++	++	++
14 dni 14 days	+/+++	++	++	++	++	+++
14 — 30 dni 14 — 30 days	+++	++++	+++	++++	+++	++++
Pow. 30 dni Over 30 days	+++	+++	+++	++++	+++	++++
Esteraza nieswoista Nospecific esterase	I		III		V	
2 — 3 dni 2 — 3 days	+/++++	+/++++	+++	+++	+++	+++
6 — 7 dni 6 — 7 days	++	+++	+++	+++	+++	+++
14 dni 14 days	+++	++++	+++	++++	+++	++++
14 — 30 dni 14 — 30 days	+++	++++	+++	++++	+++	++++
Pow. 30 dni Over -30 days	++	+++	++	+++	+++	+++
	II		IV		VI	

tody Burstone'a (1962); dla esterazy nieswoistej metody Löfflera (1960); dla pyrofosfatazy tiaminowej metody Barrona i Tuncbay'a (1964) i dla aminopeptydazy leucynowej metody Nachlasi i wsp. (1960).

Badania kontrolne. Dla wszystkich metod histochemicznych stosowano badania kontrolne inkubując hodowle w tych samych warunkach w płynie inkubacyjnym bez substratu.

WYNIKI

Dla ułatwienia w tabeli 1 zestawiono wyniki dla fosfatazy kwaśnej i esterazy nieswoistej w zależności od stężenia tlenu w atmosferze oraz od okresu hodowli, przyjmując za oznaczenie aktywności w atmosferze

W okresach poszczególnych jest nieco niższa od normalnej w pierwszych 7 dniach hodowli, osiąga największe natężenie powyżej 14 dni, przy czym w grupach hypoksyjnych natężenie to utrzymuje się, aż do okresu 4 tygodni i wyżej tj. właściwie całego okresu przebywania hodowli pod obserwacją. Natomiast w grupach hyperoksyjnych już od wartości około 50% tlenu w atmosferze można zauważyć obniżanie się aktywności powyżej 2 i 3 tygodni obserwacji. Różnica pomiędzy aktywnością oligodendrogleju i astrogleju jest na ogół wyraźna tylko w grupach hypoksyjnych 5% i 10% w hodowlach o przeżyciu ponad 2 tygodnie.

Dla esterazy nieswoistej podstawowe prawidłowości są takie same, to znaczy stopniowe nasilanie się aktywności w grupach hypoksyjnych, z niewielkim spadkiem w grupie anoksyjnej, stopniowe zmniejszanie się aktywności w grupach hyperoksyjnych, aż do osiągnięcia wartości najniższych, dużo niższych od normalnej reakcji w atmosferze niezmienionej, dla grupy o zawartości 100%. Na ogół występuje tu — podobnie jak w grupie gleju normalnego — stopniowe nasilanie się aktywności w hodowlach około 14 dnia wzrostu. Jednak aktywność w pierwszych dniach hodowli jest wyższa niż fosfatazy kwaśnej.

W grupie anoksji obserwuje się nieznaczny spadek aktywności pod koniec 1-tygodnia i ponowny wzrost powyżej 2 tygodni. We wszystkich grupach aktywność od 2-tygodnia narasta i utrzymuje się na wysokim poziomie do końca obserwacji.

W zmiennej atmosferze gazowej występowały natomiast dość demonstratywnie różnice w aktywności enzymów hydrolitycznych w zależności od postaci uszkodzeń morfologicznych poszczególnych elementów. Zróżnicowanie morfologiczne — jak wspomniano powyżej — było tu bogatsze niż w hodowli normalnej.

W astrogleju niezmienionym morfologicznie stopień aktywności fosfatazy kwaśnej był najniższy, niektóre z tych komórek wykazywały aktywność szczątkową w postaci grudek i bryłek rozsypanych na obwodzie plazmy komórek lub skupionych w jednym miejscu. Astroglej wykazujący zmiany progresywne, z dużą ilością wypustek komórkowych oraz obfitą protoplazmą, wykazywał aktywność enzymatyczną wyższą od komórek niezmienionych oraz dość równomiernie rozłożoną w całej cytoplazmie. Niekiedy obserwowało się przewagę dużych kropli, ułożonych wokół jądra komórkowego. Najwyższą aktywność wykazywały komórki ze zmianami degeneracyjnymi, wielojądrzaste oraz formy balonowate, bezwypustkowe, przypominające makrofagi, gdzie cała plazma komórkowa była wypełniona ziarnami i kroplami barwika.

Oligodendroglej, zwłaszcza w stanach anoksji, wykazywał lepiej utrzymaną aktywność fosfatazy kwaśnej niż astroglej. W uszkodzonych i tra-

jących wypustki komórkach oligodendrogleju aktywność była, tak samo jak w astrogleju, porównawczo wyższa. W maksymalnej hyperoksji występowały liczne formy degeneracyjne, w których stosunkowo dość długo można było obserwować jeszcze nasilenie aktywności. We wszystkich grupach i wieku hodowli i zawartości tlenu najwyższa aktywność fosfatazy kwaśnej była oczywiście obserwowana w makrofagach, co czasami utrudniało sumaryczną ocenę aktywności hodowli. W porównaniu z fosfatazą kwaśną, aktywność esterazy nieswoistej wskazywała również związki z morfologicznym stanem komórki. W przerosłych, tucznych astrocytach oraz w astrocytach wyrodnijących była wyższa niż w prawidłowych, z tym że aktywność w oligodendrogleju była zawsze wyższa, wyższa w oligodendrogleju niemal jeszcze morfologicznie prawidłowym, niż w już zmienionych astrocytach.

Na ogół jednak dla obu enzymów nie można było uchwycić momentu, w którym aktywność enzymatyczna wyprzedzałaby zmianę postaci. W każdym razie w obserwacji mikroskopowej rozdzielenie tych dwóch zjawisk było nie do uchwycenia.

Aktywność fosfatazy zasadowej, leucynowej aminopeptydazy i pyrofosfatazy tiaminowej nie wystąpiła w komórkach glejowych w żadnych z badanych wariantów zawartości tlenu w atmosferze hodowli. Badania te były podjęte tylko dla uzyskania całkowitej pewności, czy enzymy te nie wykazujące czynności w gleju prawidłowym, nie uczynniają się w procesach zakłóconego metabolizmu i wzmożonego katabolizmu. Również pyrofosfataza tiaminowa nie ujawniła swojej czynności w gleju hodowanym.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jedną z największych trudności w ocenie otrzymanych wyników jest brak odpowiedniego materiału porównawczego. Jak już przytoczono w poprzedniej pracy (Renkawek 1967) aktywność enzymów hydrolitycznych nie była przedmiotem systematycznych badań w odniesieniu do tkanki glejowej. Zarówno jeżeli chodzi o glej normalny, jak i o glej reaktywny, ocena aktywności fosfatazy kwaśnej pojawia się tylko w postaci wzmianek, które trzeba wychwytywać z prac poświęconych aktywności tego enzymu w neuronach (Schiffer i Vesco 1962, Anderson i Song 1962, Colmant 1962, Koenig i Barron 1963). Ponadto pojęcie gleju reaktywnego w skrawkach tkankowych używane w oparciu o kryteria ściśle morfologiczne może nie być zupełnie jednoznaczne, jeżeli uwzględnimy ściśle typy zaburzeń metabolizmu. Tak np. Koenig i Barron piszą o gleju reaktywnym w sąsiedztwie ognisk rozpadu mieliny w chorobie Schildera. Wallace i wsp. (1964, 1966) znajdowali w mikroskopie świetlnym wzmożoną aktywność w astrocytach i gleju Bergmanna w 5 po-

stacjach lipidoz dziecięcych. Aktywność ta jednak okazała się odrębnie zlokalizowana w stosunku do organelli komórkowych w mikroskopie elektronowym w zależności od typu lipidozy i w odróżnieniu od neuronów nie zawsze ściśle związana z organellami o wyraźnej błonie granicznej. O ile w neuronach aktywność zarówno kwaśnej fosfatazy jak esterazy odpowiadała lokalizacyjnie „membranaceous bodies”, o tyle w wariantcie chorobowym mucopolisacharydozy Hurlera, astrocyty wykazywały aktywność fosfatazy, specjalnie związaną z ciałami optycznie gęstymi, ale nie zawsze wyposażonymi w błonę graniczną. Aktywność ta była również notowana w powiązaniu z ultrastrukturami odpowiadającymi układom lamellarnym Golgiego. Wiadomo, że aktywność fosfataz i ich lokalizacja różni się także dla poszczególnych gatunków zwierząt, jak np. dla kotów i królików (Kałuża i Burstone 1964).

Przypomnieć należy również podstawową zasadę porównywalności wyników histochemicznych w stosunku do prac opartych o identyczną metodykę histochemiczną. Z rutynowych badań na skrawkach tkankowych wiadomo, że w warunkach ischemii i niedotlenienia, astrocyty osiągają formy progresywne oraz proliferują wtedy, gdy neurony zaczynają już morfologicznie wykazywać cechy uszkodzenia, względnie ulegają martwicy elektywnej (Jakob 1963). Aktywność fosfatazy kwaśnej w reaktywnych astrocytach we wczesnych stadiach ich przerostu jest nieco wyższa niż w astrocytach normalnych, ale na skrawkach tkankowych komórki glejowe nie wykazują nigdy intensywnego zabarwienia (Anderson i Song 1962). W odniesieniu do naszych badań kwintesencja zagadnienia wynika przede wszystkim z faktu, że glej wzrastający w hodowli już w warunkach normalnych (Kraśnicka i wsp. 1965) jest morfologicznie glejem reaktywnym. Ten sam glej wprowadzony w warunkach hypoksji doświadczalnej niezmiernie długo nie ulega zmianie, w grupach hypoksyjnych o zawartości 10% i 5% tlenu zdradza jeszcze tendencje nasilonej progresywności, z pojawianiem się tylko odosobnionych form zwyrodnieniowych. Dopiero w skrajnych grupach 0% tlenu wykazuje postępującą regresję i zahamowanie wzrostu. Nieco wcześniej uszkodzenie występuje w grupach hyperoksyjnych, ale również dopiero przy wartościach koło 70% tlenu w atmosferze hodowli (Kraśnicka i Renkawek 1967). Aktywność enzymów hydrolitycznych badanych dla tych grup gazowych wykazuje w porównaniu z glejem w hodowli normalnej tylko nieznaczne różnice w postaci nasilenia w grupach o niskiej zawartości tlenu, nieznacznego spadku w grupach o zawartości wysokiej i obniżenia wyraźniejszego dopiero w grupach skrajnych. Oprócz tego należy wziąć pod uwagę, że gazy w karełce mają jedynie pośredni wpływ na eksplantat hodowlany poprzez zawarte w karełce medium.

Z powyższych zestawień wynika, że badania wykonane w warunkach hodowli tkanek mogą dać wyniki istotnie porównywalne tylko dla takiego materiału z hodowli, przeprowadzanej na tkance nerwowej tego samego zwierzęcia, w identycznej technice, przy zastosowaniu identycznych metod techniki histochemicznej. O ile zatem mamy wszelkie podstawy do porównywania wyników badań przedstawionych powyżej z wynikami naszych prac wcześniejszych, opartych o te same warunki, o tyle implikacje tych rezultatów do zachowania się czynności enzymatycznej gleju na skrawkach tkankowych mogą mieć tylko charakter ogólnikowych sugestii.

Kojarzenie czynności kwaśnej fosfatazy z funkcją lizosomów pozwalałoby zapatrywać się na ten enzym i jego zachowanie w elementach komórkowych jako na wykładnik zaburzeń w stanie i czynności lizosomów (Anderson i Song 1962). Jedynie nieliczne prace były poświęcone zachowaniu się lizosomów w stanach anoksji i hypoksji w ośrodkowym układzie nerwowym. Zeman (1963) uważa, że w tych stanach patologicznych nie ma bezpośredniego udziału lizosomów komórek nerwowych i glejowych. Przeciwnie Becker (1961, 1963) uważa, że w stanach hypoksji i anoksji zachodzą znaczne zmiany w strukturach lizosomalnych oraz obniżenie aktywności fosfatazy kwaśnej, badania te jednak — podobnie jak większość badań nad patologią układu nerwowego — dotyczyły głównie neuronów. Wzmożenie czynności lizosomalnej w stanach aktywnej pinocytozy w doświadczalnej hypoksji (Barka 1962), w stanach narastających procesów autolitycznych i nekrotycznych w skrawkach tkankowych (De Duve 1959, Lindenberg 1963) powoduje wzrost fosfatazy kwaśnej w elementach komórkowych, ale elementami obserwowanymi były głównie neurony i makrofagi, jako te, w których aktywność kwaśnej fosfatazy jest wyraźna także i w warunkach normalnych. Identyfikacja kwaśnej fosfatazy ze strukturami lizosomalnymi w mikroskopie elektronowym nie była jednoznacznie stwierdzona dla gleju, ze względu na stale słabą aktywność tego enzymu w komórkach glejowych. Jeden z nielicznych przykładów lokalizacji kwaśnej fosfatazy w badaniach ultrastruktury astrocytu reaktywnego w mukopolisacharydozie — a więc przykład z dziedziny bardzo odrębnej patologiczną naturą procesu, cytowano w początkowej części dyskusji.

Pozostaje zagadnienie, jak dalece jest się uprawnionym — w oparciu o stwierdzenie aktywności kwaśnej fosfatazy w hodowli gleju normalnego i w warunkach zmiennej zawartości tlenu — wyrokować o czynności lizosomów w tych komórkach. Jeżeli można by się poważić na taką interpretację, trzeba by przypuścić, że wobec stosunkowo niewielkich modyfikacji w reakcjach barwikowych w całej gamie hypohyperosy-

dacyjnej, stopnie pośrednie niedotlenienia i utlenienia nie mają istotnego wpływu na strukturę lizosomalną komórek glejowych.

Stosunkowo mało poznana funkcja esterazy nieswoistej oparta jest jeszcze stale na nie sprawdzonych hipotezach (bywa niekiedy kojarzona z funkcją lizosomów); (Ogawa i wsp. 1961). Przesłanki do wyciągania wniosków na temat lizosomów są jednak dla tego enzymu, w odniesieniu do gleju jeszcze bardziej mgliste niż dla kwaśnej fosfatazy. Z całą pewnością można tylko stwierdzić w oparciu o przebadany materiał, że wykazuje ona na ogół żywszą aktywność niż fosfataza kwaśna we wszystkich grupach i jeszcze mniejsze niż fosfataza odchylenia od normy w grupach skrajnych.

Trzeba jednak pamiętać, że w histochemii interpretacja funkcjonalna otrzymanych wyników jest jeszcze ciągle bardzo niebezpieczna. Wycinkowe ogniwa łańcucha metabolicznego nie dają się jeszcze połączyć w łańcuch obserwacji uzupełniających się wzajemnie. Sytuacja dla histochemii jest wciąż jeszcze taka, jak określił ją Zülch w roku 1964: „Histochemia jest w takim punkcie rozwoju, który w filozofii nazywa się fenomenologią — po prostu opisuje fakty i dopiero zaczyna próbować rozumieć, co one naprawdę znaczą”.

WNIOSKI

1. W tkance glejowej hodowanej *in vitro* w atmosferze o zmiennej zawartości tlenu, aktywność fosfatazy kwaśnej:

a) pozostaje bez zmian w porównaniu z hodowlą w warunkach normalnych w grupach o nieznacznie obniżonej zawartości tlenu;

b) jest nieco mniejsza niż w gleju hodowanym w atmosferze normalnej dla grup hypoksyjnych o zawartości od 10⁰%—5⁰% tlenu;

c) obniża się znacznie w warunkach anoksji 100⁰% (czysty azot).

2. Podobnie jak w tkance glejowej hodowanej w warunkach normalnej zawartości tlenu, w pierwszych dniach hodowli aktywność jest najniższa, osiąga nasilenie najwyższe w początkach 3-go tygodnia hodowli i utrzymuje się aż do końca obserwacji bez zmian.

3. Aktywność fosfatazy kwaśnej jest nieznacznie wyższa w oligodendrocytach niż w astrocytach.

4. W atmosferze zwiększającej się zawartości tlenu, powyżej 50⁰% obserwuje się nieznaczny spadek aktywności. Spadek ten powiększa się w miarę zwiększania procentowej zawartości tlenu. W grupie o zawartości 100⁰% spadek aktywności fosfatazy kwaśnej jest większy niż w grupie pełnej anoksji.

5. Aktywność esterazy nieswoistej w komórkach glejowych, hodowanych w zmiennej zawartości tlenu, ulega nieznacznemu podwyższeniu

w porównaniu do gleju z hodowli normalnej w grupach o bardzo niskiej zawartości tlenu, a nawet w grupie zupełnej anoksji. Natomiast przy stopniowym zwiększaniu ilości tlenu, obserwuje się wyraźny spadek aktywności dopiero w grupie 100% tlenu.

6. Aktywność najwyższą we wszystkich grupach tlenowych osiągają hodowle w 3-im tygodniu wzrostu. Aktywność ta nie ulega obniżeniu do końca obserwacji (powyżej 30 dni).

7. Oligodendroglej wykazuje wyższą niż astroglej aktywność esterazy nieswoistej we wszystkich grupach tlenowych.

8. Zmiany w aktywności kwaśnej fosfatazy i esterazy nieswoistej w warunkach zmiennej zawartości tlenu w atmosferze hodowli przebiegają podobnie do zmian obserwowanych w aktywności enzymów oksydoredukcyjnych obserwowanych w takich samych warunkach hodowlanych.

9. W zmiennej atmosferze gazowej, podobnie jak w warunkach hodowli normalnej, nie ujawniła się w komórkach glejowych aktywność fosfatazy zasadowej, aminopeptydazy leucynowej oraz pyrofosfatazy tiaminowej.

10. W hodowli tkankowej gleju nie daje się uchwycić momentu, w którym wzrost aktywności enzymatycznej wyprzedzałby zmiany morfologiczne w komórkach.

11. Aktywność badanych enzymów w komórkach glejowych w hodowli jest wyższa niż w skrawkach tkankowych obserwowanych w warunkach w przybliżeniu analogicznych. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że glej hodowlany już w warunkach normalnych odpowiada morfologicznie glejowi progresywnemu.

К. Рэнкавэк

АКТИВНОСТЬ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ГЛИЕВОЙ ТКАНИ,
КУЛЬТИВИРОВАННОЙ *IN VITRO* В АТМОСФЕРЕ С ПЕРЕМЕНЧИВЫМ
СОДЕРЖАНИЕМ КИСЛОРОДА

Содержание

Целью настоящего труда было определение кислой активности фосфатазы и неспецифической эстеразы в условиях изменчивой газовой атмосферы в зависимости от периода культивирования и морфологических изменений и типов глиевых клеток. Целью труда было тоже сравнение активности кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы в культивированной глии в нормальных условиях и в глии, культивированной с изменчивым содержанием кислорода в атмосфере и попытка сравнительного сопоставления активности гидролитических ферментов в культивационной глии в патологических условиях и глии, реактивированной в тканевых отрезках.

Метод культивирования глии и гистохимическая техника как в предыдущем труде (Рэнкавэк 1966).

В глиевой ткани, культивированной *in vitro* в атмосфере с изменчивым содержанием кислорода, активность кислой фосфатазы остается без изменений по сравнению с культурой в нормальных условиях в группах с незначительно пониженным содержанием кислорода, активность несколько меньшая чем в глие, культивированной в нормальной атмосфере для групп гипоксионных с содержанием кислорода от 10% до 5%, значительно понижается в условиях аноксии 100% (чистый азот). В атмосфере усиливающегося содержания кислорода, свыше 50%, замечается незначительное падение активности. Это падение увеличивается по мере увеличения процентного содержания кислорода. В группе с содержанием 100% падение активности кислой фосфатазы больше чем в группе совершенной аноксии.

Активность неспецифической эстеразы в глиевых клетках, культивированных в изменчивом содержании кислорода подвергается незначительному повышению по сравнению с глией из нормальной культуры в группах с очень низким содержанием кислорода и даже в группе совершенной аноксии. Зато при постепенном повышении количества кислорода наблюдается отчетливое падение активности только в группе 100% кислорода.

Также как в глиевой ткани, культивированной в условиях нормального содержания кислорода в первых днях культивирования активность самая низкая достигает самого высокого усиления в начале третьей недели культивирования и сохраняется до конца наблюдения без изменений. Активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы незначительно выше в олигодендроцитах, чем в астроцитах.

В изменчивой газовой атмосфере, также как и в условиях нормальной культуры, не проявилась в глиевых клетках активность глиевой фосфатазы, лейциновой аминопептидазы и тиаминовой пирофосфатазы.

K. Renkawek

ACTIVITY OF HYDROLYTIC ENZYMES IN GLIAL TISSUE CULTIVATED *IN VITRO* IN ATMOSPHERE WITH VARIABLE OXYGEN CONTENT

Summary

The purpose of this study was to determine acid phosphatase and nonspecific esterase activities under conditions of variable gas composition of the atmosphere in relation to period of growth, morphologic changes, and type of glial cells. Acid phosphatase and nonspecific esterase activities were compared also in glia growing under normal conditions and in the presence of variable oxygen content in the atmosphere. Activity of hydrolytic enzymes was compared in glia growing under pathologic conditions and in reactive glia in tissue sections.

The method of cultivating glia and histochemical techniques have been described in a preceding paper (Renkawek 1966).

In glial tissue growing *in vitro* in an atmosphere of variable oxygen content acid phosphatase activity was not changed as compared with normal conditions in the groups grown in the presence of slightly lowered oxygen content. Hypoxia at 10—5% oxygen produced a slight decrease in the enzyme's activity, and 100% oxygen produced a slight increase in the enzyme's activity.

anoxia (pure nitrogen) caused a marked drop. In atmosphere with increased oxygen content, over 50%, a slight drop in activity was noted, proportional to oxygen content. In the presence of 100% oxygen the drop in acid phosphatase activity was greater than complete anoxia.

Nonspecific esterase activity was slightly increased in the presence of very low oxygen content, and even in complete anoxia. Gradual increase in oxygen content caused a distinct drop in activity first at 100% O₂.

In glial tissue cultivated in the presence of normal oxygen content in the atmosphere, during the first days activity was lowest, reaching maximum intensity in the third week and then persisting to the end of the observation period without change. Acid phosphatase and nonspecific esterase activities were somewhat higher in oligodendrocytes than in astrocytes.

No alkaline phosphatase, leucine aminopeptidase or thiamine pyrophosphatase activity was observed in glial cells in cultures under normal conditions and under the influence of changes in the composition of the gas atmosphere.

PISMIENNICTWO

1. Anderson P. J., Song S. K.: Acid phosphatase in the nervous system. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1962, 21, 263—283.
2. Anderson P. J., Song S. K., Christoff N.: The cytochemistry of acid phosphatase in neural tissue: separation, validation and localisation. *Internationaler Kongress für Neuropathologie. München, 1961. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 1, 83—88.*
3. Barka T.: Cellular localisation of acid phosphatase activity. *J. Hist. Cytochem.* 1962, 10, 231—232.
4. Becker N. H.: Cytochemical studies in cerebral hypoxia. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. *Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 153—165.*
5. Becker N. H., Barron K. D.: The cytochemistry of anoxic and anoxicischemic encephalopathy in rats. I. Alterations in neuronal lysosomes identified by acid phosphatase activity. *Amer. J. Path.* 1961, 38, 161—177.
6. Barron K. D., Tuncbay T. O.: Phosphatase histochemistry of feline cervical spinal cord after brachial plexectomy. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1964, 23, 368—386.
7. Burstone M. S.: Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasm. *Academic Press New York and London 1962.*
8. Colmant H. J.: Enzymohistochemische Befunde an der elektiven Parenchymsnekrose des Rattenhirns. *Internationaler Kongress für Neuropathologie, München, 1961, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 1, 89—95.*
9. De Duve C.: The function of intracellular hydrolases. *Exp. Cell Res.* 1959, Supl. 7, 169—182.
10. Holt S. J.: Factors governing the validity of staining methods for enzymes and their bearing upon the Gomori acid phosphatase technique. *Exp. Cell. Res.* 1959, Supl. 7, 1—28.
11. Jacob H.: CNS tissue and cellular pathology in hypoxaemic states. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. *Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 153—165.*
12. Kałuża J. S., Burstone M. S.: Staining patterns of phosphatases of the central nervous system with Azo-chyc methods. *J. Neurop. Exp. Neurol.* 1964, 13, 477—485.

13. Kalaža J. S., Burstone M. S., Klatzo I.: Enzyme histochemistry of the chick choroid plexus. *Acta Neuropath.* 1964, 3, 480—489.
14. Koenig H., Barron K. D.: Reactive gliosis — a histochemical study. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 1963, 22, 336—340.
15. Kraśnicka Z., Mossakowski M. J.: Zagadnienia zmienności morfologicznej tkanki glejowej hodowanej *in vitro*. *Neuropath. Pol.* 1965, 3, 397—408.
16. Kraśnicka Z., Renkawek K., Mossakowski M. J.: Aktywność enzymów oksydoredukcyjnych w tkance glejowej hodowanej *in vitro* w zmiennej atmosferze gazowej. *Neuropatol. Pol.* 1967.
17. Kraśnicka Z., Renkawek K., Liwnicz B. H.: Obraz morfologiczny tkanki glejowej hodowanej *in vitro* w zmiennej atmosferze gazowej. *Neuropatol. Pol.* 1967.
18. Löffler H.: Kombinationsmöglichkeiten der Nachweismethoden für hydrolytische Enzyme mit der Azofarbstoffmethoden. *Histochemie*, 1960, 2, 23—31.
19. Linderberg E.: Patterns of CNS vulnerability in acute hypoxaemia including anaesthesia accidents. Selective vulnerability in acute hypoxaemia including anaesthesia accidents. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 189—211.
20. Nachlas M. M., Monis B., Rosenblatt D. H., Seligman A. M.: Improved method for histochemical demonstration of leucine aminopeptidase with a new substrate. *J. Biochem. Biophys. Cytol.* 1960, 7, 261—264.
21. Ogawa K., Mizuno N., Okamoto.: Lysosomes in cultured cells. *J. Hist. Cytochem.* 1961, 9—202.
22. Pearse A. G. E.: *Histochemistry. Theoretical and applied.* 2 ed. J. A. Churchill LTD 1961.
23. Renkawek K.: Aktywność enzymów hydrolitycznych w tkance glejowej hodowanej *in vitro*. *Neuropat. Pol.*
24. Schiffer D., Vesco C.: Recherches histochemiques sur quelques activités enzymatiques dans le tissu nerveux humain normal et pathologique. Internationaler Kongress für Neuropathologie München, 1961. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962, 1, 83—88.
25. Wallace B. J., Volk B. W., Lazarus S. S.: Fine structural localisation of acid phosphatase activity in neurons of Tay-Sachs. Disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1964, 23, 676—691.
26. Wallace B. J., Volk B. W., Schneck L., Kaplau H.: Fine structural localisation of two hydrolytic enzymes in the cerebellum of children with lipidoses. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1966, 25, 76—96.
27. Zeman W.: Histochemical and metabolic changes in brain tissue after hypoxaemia. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1963, 327—349.
28. Zülch K. J.: Classification of brain tumors. Discussion to the paper of Müller. Remarks on the histochemistry of brain tumors. Springer Verlag, Vienna 1964, 84.

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

Ryc. 1. Hodowla 7 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Anoksja. Liczne postacie bezwypustkowe astrogleju z rozrzuconą aktywnością w plazmie komórkowej. Zachowana aktywność w oligogleju.

Fig. 1. 7-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Anoxia. Numerous forms of astroglia without processes with scattered activity in the cell plasma. Maintained activity in the oligoglia.

Ryc. 2. Hodowla 14 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Hypoksja. Aktywność enzymatyczna niejednolita, niska również w oligogleju.

Fig. 2. 14-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Hypoxia. Inhomogeneous enzymatic activity, low also in the oligoglia.

Ryc. 3. Hodowla 21 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Hypoksja. Bardzo duża różnica w aktywności enzymatycznej poszczególnych elementów komórkowych.

Fig. 3. 21-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Hypoxia. Marked differences in enzymatic activity between different cell elements.

Ryc. 4. Hodowla 14 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Warunki standardowe. Liczne komórki oligogleju ze znaczną aktywnością enzymatyczną.

Fig. 4. 14-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Standard conditions. Numerous oligoglia cells with marked enzymatic activity.

Ryc. 5. Hodowla 7 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Hyperoksja (50% O₂). Dobrze zachowana aktywność zarówno w astrogleju jak i oligogleju.

Fig. 5. 7-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Hyperoxia (50% O₂). Well preserved activity in astroglia and oligoglia.

Ryc. 6. Hodowla 7 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Hyperoksja (70% O₂). Liczne postacie bezwypustkowe ze znaczną aktywnością enzymatyczną.

Fig. 6. 7-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Hyperoxia (70% O₂). Numerous elements without processes with marked enzymatic activity.

Ryc. 7. Hodowla 7 dniowa. Atmosfera czystego tlenu. Fosfataza kwaśna Gomori. Aktywność enzymatyczna niejednolita, bardzo niska w komórkach nieuszkodzonych, wyższa i nierównomiernie rozłożona w komórkach wyrodniających.

Fig. 7. 7-day culture. Atmosphere of pure oxygen. Acid phosphatase. Gomori. Inhomogeneous enzymatic activity, very low in intact cells, higher and irregularly distributed in generating cells.

Ryc. 8. Hodowla 14 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Atmosfera czystego tlenu. Bardzo duże zwyrodnienie komórek ze szczątkowo zachowaną aktywnością. Liczne komórki oligogleju bez wypustek komórkowych z nieznacznie wyższą aktywnością enzymatyczną.

Fig. 8. 14-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Atmosphere of pure oxygen. Extensive cell degeneration with residual activity. Many oligoglia cells without cell processes with slightly higher enzymatic activity.

Ryc. 9. Hodowla 30 dniowa. Fosfataza kwaśna Gomori. Atmosfera czystego tlenu. Aktywność bardzo niejednolita. W poszczególnych astrocytach zupełny brak aktywności enzymatycznej.

Fig. 9. 30-day culture. Acid phosphatase. Gomori. Atmosphere of pure oxygen. Very irregular activity. In some astrocytes complete lack activity.

Ryc. 10. Hodowla 14 dniowa. Esteraza nieswoista. Anoksja. Liczne postacie bezwypustkowe i hipertroficzne astrocyty ze znaczną aktywnością enzymatyczną.

Fig. 10. 14-day culture. Nonspecific esterase. Anoxia. Numerous elements without processes and hypertrophic astrocytes with high enzymatic activity.

Ryc. 11. Hodowla 3 dniowa. Esteraza nieswoista. Hypoksja. Wysoka aktywność enzymatyczna.

Fig. 11. 3-day culture. Nonspecific esterase. Hypoxia. High enzymatic activity.

Ryc. 12. Hodowla 7 dniowa. Esteraza nieswoista. Hypoksja. Liczne komórki oligogleju z wysoką aktywnością enzymatyczną.

Fig. 12. 7-day culture. Nonspecific esterase. Hypoxia. Numerous oligoglia cells with high enzymatic activity.

Ryc. 13. Hodowla 5 dniowa. Esteraza nieswoista. Hypoksja. Liczne hipertroficzne astrocyty z rozszaną aktywnością enzymatyczną, skupioną w niektórych komórkach bardziej około jądra komórkowego.

Fig. 13. 5-day culture. Nonspecific esterase. Hypoxia. Numerous hypertrophic astrocytes with diffuse enzymatic activity, concentrated around the nucleus in some cells.

Ryc. 14. Hodowla 14-dniowa. Esteraza nieswoista. Nieznaczna hyperoksja. Aktywność enzymatyczna wysoka.

Fig. 14. 14-day culture. Nonspecific esterase. Slight hyperoxia. High enzymatic activity.

Ryc. 15. Hodowla 3 dniowa. Esteraza nieswoista. Atmosfera czystego tlenu. Niska i jednolita aktywność enzymatyczna.

Fig. 15. 3-day culture. Nonspecific esterase. Atmosphere of pure oxygen. Low and uniform enzymatic activity.

Ryc. 16. Hodowla 7 dniowa. Esteraza nieswoista. Atmosfera czystego tlenu. Bardzo niejednorodna aktywność w komórkach, nierównomiernie rozłożona w plazmie komórkowej.

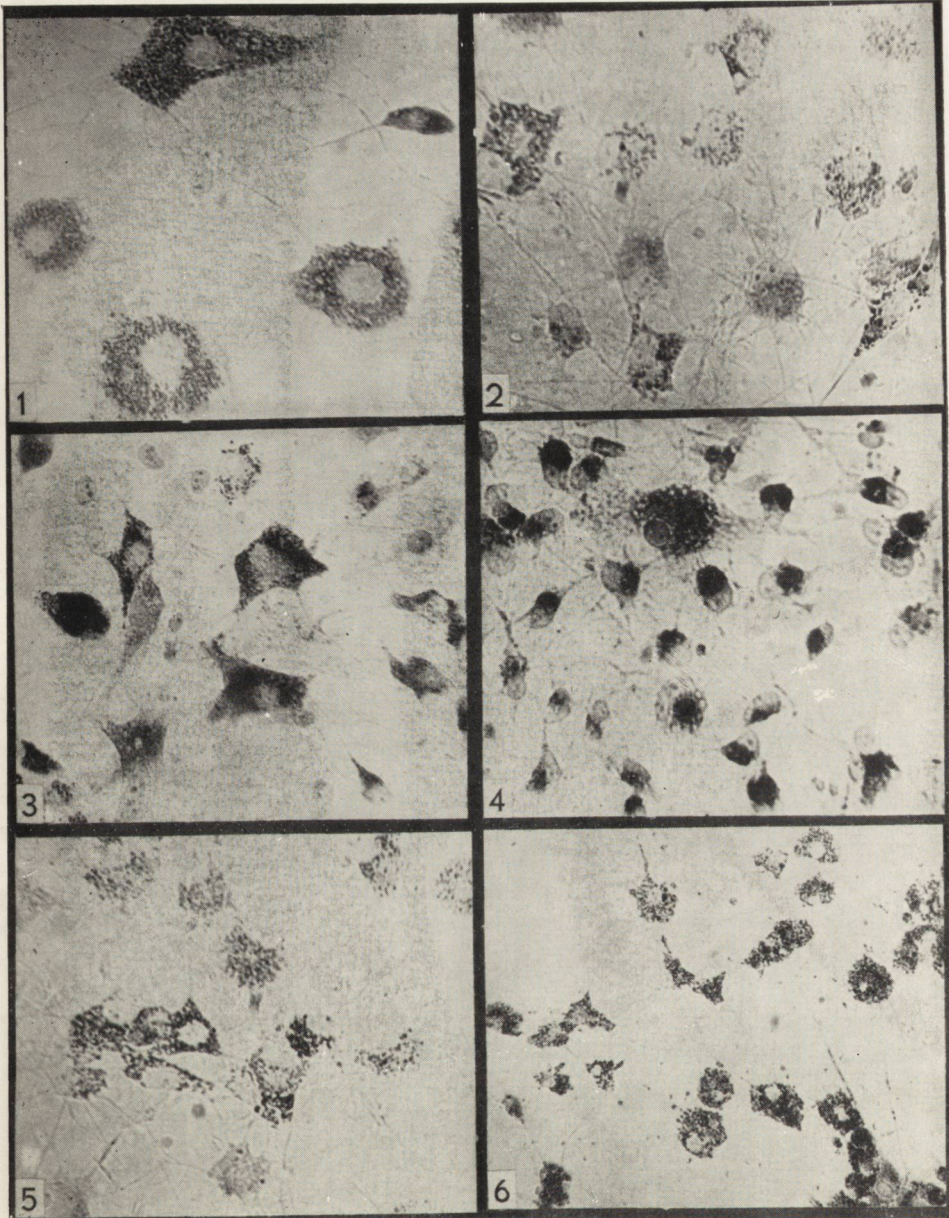
Fig. 16. 7-day culture. Very inhomogeneous activity in cells, unevenly distributed in the cell plasma.

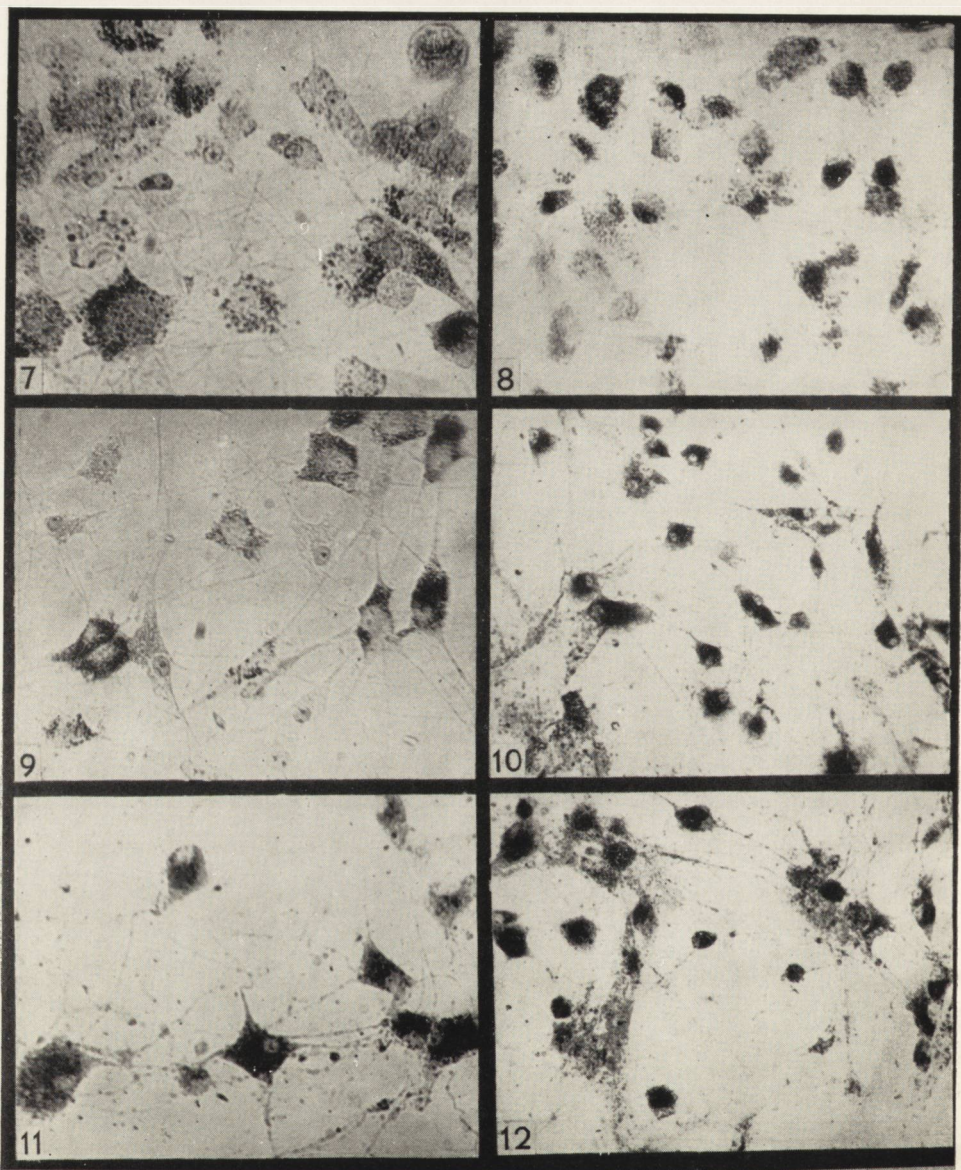
Ryc. 17. Hodowla 21 dniowa. Esteraza nieswoista. Atmosfera czystego tlenu. Bardzo duże zwyrodnienie komórek z zaznaczoną aktywnością wokół jąder komórkowych.

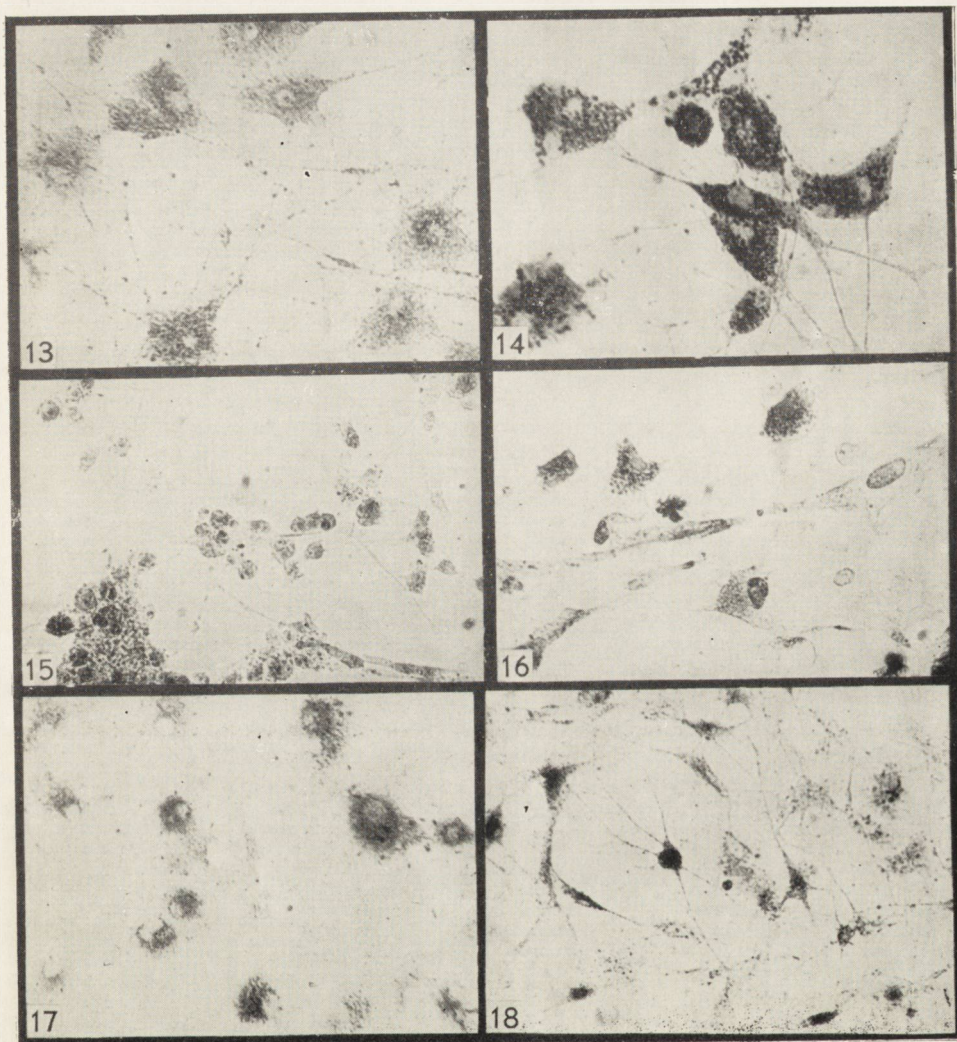
Fig. 17. 21-day culture. Nonspecific esterase. Atmosphere of pure oxygen. Marked degeneration of the cells with perinuclear activity.

Ryc. 18. Hodowla 14 dniowa. Esteraza nieswoista. Atmosfera czystego tlenu. Znaczna przewaga w aktywności oligogleju nad astroglejem. Pow. obj. ok. 40 X.

Fig. 18. 14-day culture. Nonspecific esterase. Atmosphere of pure oxygen. Marked predominance of activity in the oligoglia compared with astroglia. Magn. obj. oc. X 40.







SPIS TREŚCI

M. Dąbwska: Martwice a zapalenia w mózгах płodów i noworodków	1
A. Topiłko: Ultrastruktura tkanki neuroektodermalnej cewy nerwowej zarodka ludzkiego we wczesnym okresie rozwoju	35
K. Wiśniewska, A. Taraszewska: Choroba Sturge-Webera z mikrogyrią	41
H. A. F. Schulze, E. David: Besonderheiten bei der subakuten sklerosierenden Leukoenzephalitis im Vergleich einiger Deutscher und Polnischer Fälle	49
D. Ostrowska: Morfologia wtęrtów wewnątrzkomórkowych w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu	69
A. Gruszka: Ropne zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych w aktualnym materiale sekcyjnym	79
H. Wiśniewski, M. Smiałek, H. Szydłowska, T. Zalewska: Quantitative topography of copper in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy	91
K. Renkawek: Aktywność enzymów hydrolitycznych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i>	105
Z. Kraśnicka, K. Renkawek, B. Liwnicz: Obraz morfologiczny tkanki glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w zmiennej atmosferze gazowej	115
Z. Kraśnicka, K. Renkawek, M. J. Mossakowski: Aktywność enzymów oksydo-redukcyjnych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w zmiennej atmosferze gazowej	125
K. Renkawek: Aktywność enzymów hydrolitycznych w tkance glejowej hodowanej <i>in vitro</i> w atmosferze o zmiennej zawartości tlenu	135

СОДЕРЖАНИЕ

M. Домбска: Некрозы и воспаления в мозгу зародышей и новорожденных	1
A. Топилко: Ультраструктура нейроэктодермальной ткани медуллярной трубки человеческого зародыша в раннем периоде развития	35
K. Висьневска, А. Тарашевска: Болезнь Штурге-Вебера с микрогирией	41
Г. А. Ф. Шульце, Е. Давид: Субхроническое отверделое воспаление белого вещества мозга в немецком и польском материале	49
Д. Островска: Морфология внутриклеточных инклюзий в субхроническом индуративном воспалении мозга	69
А. Грушка: Гнойное воспаление мозга и церебро-спинальных оболочек в актуальном анатомированном материале	79
Г. Висневски, М. Смялек, Г. Шидловска, Т. Залевска: Количественная топография меди в болезни Вильсона и воротно-системной энцефалопатии	91
К. Рэнкавэк: Активность гидролитических ферментов в глиевой ткани, культивированной <i>in vitro</i>	105
З. Красьницка, К. Рэнкавэк, В. Ливнич: Морфологическая картина глиевой ткани, культивированной <i>in vitro</i> в переменчивой газовой атмосфере	115
З. Красьницка, К. Рэнкавэк, М. Моссаковский: Активность оксидо-редукционных ферментов в глиевой ткани, культивированной <i>in vitro</i> в переменчивой газовой атмосфере	125
К. Рэнкавэк: Активность гидролитических ферментов в глиевой ткани, культивированной <i>in vitro</i> в атмосфере с переменчивым содержанием кислорода	135

CONTENTS

M. Dąbbska: Necrosis and Inflammation in the Brains of Fetuses and Neonates	1
A. Topiłko: Ultrastructure of Neuroectodermal Tissue of the Neural Tube in the Human Embryo in Early Stages of Development	35
K. Wiśniewska, A. Taraszewska: Sturge-Weber Disease with Microgyria	41
H. A. F. Schulze, E. David: Subacute Sclerosing Leukoencephalitis in German and Polish Material	49
D. Ostrowska: Morphology of Intracellular Inclusions in Subacute Sclerotic Encephalitis	69
A. Gruszka: Purulent Encephalomeningitis in an Autopsy Material	79
H. Wiśniewski, M. Smiałek, H. Szydłowska, T. Zalewska: Quantitative Topography of Copper in Wilson's Disease and Porto-Systemic Encephalopathy	91
K. Renkawek: Activity of Hydrolytic Enzymes in Glial Tissue Cultivated <i>in Vitro</i>	105
Z. Kraśnicka, K. Renkawek, B. Liwnicz: The Morphologic Picture of Glial Tissue Cultivated <i>in Vitro</i> in Variable Gas Atmosphere	115
Z. Kraśnicka, K. Renkawek, M. M. Mossakowski: Activity of Redox Enzymes in Glial Tissue Cultivated <i>in Vitro</i> in Variable Gas Atmosphere	125
K. Renkawek: Activity of Hydrolytic Enzymes in Glial Tissue Cultivated <i>in Vitro</i> in Atmosphere with Variable Oxygen Content	135

WARUNKI PRENUMERATY

Cena 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 Achiwalnej „Ruch” — Warszawa, ul. Nowomiejska 15/17, konto PKO nr 114-6-700041 VII O/M Warszawa.

Zakł. Graf. „Tamka” Z. 2. 616. Pap. ilustr. III kl. 80 g. B1. Ark. druk. 9,25
Nakład 390 + 40 egz. T-75.