

eqz 2

ISSN 0028-3894

STOWARZYSZENIE NEUROPATHOLOGÓW POLSKICH

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

TOM XIX

1981

ZESZ. 4

WARSZAWA

<http://rcin.org.pl>

NEUROPATHOLOGIA POLSKA

K W A R T A L N I K

Tom XIX

PAŹDZIERNIK-GRUDZIEŃ

Nr 4

KOMITET REDAKCYJNY

Jolanta Borowska-Lehman, Maria Dąmbska, Jerzy Dymecki, Andrzej Goncerzewicz, Janusz Groniowski, Adam Kunicki, Tadeusz Majdecki, Mirosław J. Mossakowski, Janina Rafałowska, Mieczysław Wender, Irmína Zelman

PRZY WSPÓŁPRACY

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

REDAKCJA ŚCISŁA

Janusz Groniowski, Adam Kunicki, Mieczysław Wender, Irmína Zelman

REDAKCJA

Redaktor Naczelny: *Mirosław J. Mossakowski*

Sekretarz Redakcji: *Halina Weinrauder*

ADRES REDAKCJI

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk,
ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa, tel. 49-82-79, 49-70-18

Wydawca

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

A. TARASZEWSKA, I. B. ZELMAN

CHARAKTERYSTYKA TOPOGRAFII ZMIAN W MÓZGU
KRÓLIKA pt W OKRESIE ROZWOJU OBJAWÓW
KLINICZNYCH I W PRZEWLEKŁYM PRZEBIEGU
CHOROBY

Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej Centrum Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Mińsk Mazowiecki
Kierownik Ośrodka: doc. dr I. B. Zelman

Podstawowy obraz neuropatologiczny dziedzicznej drżączki porażnej u królika został wstępnie scharakteryzowany w pierwszym doniesieniu Osetowskiej (1967) przedstawiającym tę nową mutację neurologiczną. Późniejsze badania neuropatologiczne u królika pt poświęcone były głównie korelacjom kliniczno-anatomicznym różnych okresów i przebiegów klinicznych choroby (Osetowska i wsp. 1975; Taraszevska, Osetowska 1975; Osetowska, Luszawski 1976) oraz analizie zmian w wybranych układach anatomiczno-czynnościowych z próbą określenia anatomicznego podłoża drzeń (Osetowska i wsp. 1977; Taraszevska i wsp. 1979, 1981). Ogólne przedstawienie całości topografii zmian neuropatologicznych stanowi obecnie niezbędne uzupełnienie dotychczasowych opracowań cząstkowych.

Na podstawie badań w mikroskopie świetlnym ustalono, że w procesie patologicznym pt pierwotne uszkodzenie dotyczy neuronów OUN, prowadząc do ich postępującego zwyrodnienia. Zmiany te mają charakter uogólniony, rozsiany (Osetowska, Luszawski 1975). Przyjęto również, że demielinizacja istoty białej rozwija się wtórnie w stosunku do zmian zwyrodnieniowych we włóknach i komórkach nerwowych. W świetle danych uzyskanych z badań w mikroskopie elektronowym pogląd ten uległ ostatnio weryfikacji. Ustalono, że u królików w okresie rozwijających się objawów klinicznych zmiany w istocie białej mózgu i rdzenia zależą przede wszystkim od opóźnionej i niepełnej mielinizacji, a tylko w znikomym stopniu są wynikiem wtórnego uszkodzenia osłonek (Taraszevska 1979 a, b). Należy podkreślić, że zespół objawów klinicznych rozwija się u królika pt w trakcie trwania procesu mielinizacji OUN, który u normalnych królików kończy się około 8 tygodnia życia.

Niniejsza praca ma na celu uzupełnienie i podsumowanie badań poświęconych neuroanatomicznej topografii zmian w OUN i wynikających stąd korelacji patofizjologiczno-klinicznych*.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na materiale 37 królików pt objawowych, podzielonych na 3 grupy kliniczne, które stanowiło: 12 królików we wczesnym okresie objawów klinicznych (z drzzeniami i początkiem niedowładów kończyn), uśpionych w wieku 2, 3 i 4 tygodni życia; 15 królików z pełnym zespołem objawów i ciężkim przebiegiem klinicznym, po wystąpieniu porażenia, w wieku od 7 tygodni do 3 $\frac{1}{2}$ miesięcy życia; 10 królików z poprawą kliniczną w okresie przewlekłym choroby, uśpionych w wieku od 10 miesięcy do 5 roku życia. Objawy i przebieg kliniczny u tych zwierząt w poszczególnych grupach wieku były takie same jak przedstawione w poprzedniej pracy (Taraszewska i wsp. 1981).

Materiał kontrolny stanowiło 9 królików zdrowych nie obciążonych genetycznie cechą pt, w tym 4 króliki uśpiono w wieku 2 i 3 tygodni, 3 króliki w wieku 8 tygodni i 2 króliki w wieku 7 i 10 mies. życia.

Badany materiał stanowiły zwierzęta, u których po uśpieniu eunarcenom wykonano perfuzję płynem utrwalającym wprowadzonym przez aortę wstępującą. Część przypadków była przeznaczona do badań w mikroskopie elektronowym; u tych zwierząt używano do perfuzji 3,9% roztwór aldehydu glutarowego, a do badań w mikroskopie świetlnym pobierano jedną półkulę mózgu, połowę mózdzku i pnia mózgu oraz 3 poziomy rdzenia. U pozostałych zwierząt wykonano perfuzję roztworem 4% formaliny w 0,9% NaCl i pobierano mózg i rdzeń w całości.

Wycinki w płaszczyźnie czołowej z 2—3 poziomów półkul mózgowych, ze śródmózgowia, mostu, opuszki i mózdzku oraz z 3 poziomów rdzenia przeprowadzono do parafiny i w sposób standardowy wykonywano preparaty histologiczne, które barwiono HE, fioletem krezyłu, wg met. Heidenhaina i Kanzler-Arendta oraz impregnowano wg met. Holmesa. Ponadto z mózdzku, opuszki, rdzenia i istoty białej podkorowej półkul z 24 przypadków pobrano dodatkowo materiał na skrawki mrozkowe, które barwiono Sudanem III i Sudanem czarnym B. Materiał oceniany w barwieniach na obecność substancji sudanofilnych pochodził od 21 królików objawowych w wieku 2 i 4 tygodni, od 2 do 4 miesięcy i powyżej 10 miesięcy oraz od 3 królików kontrolnych w wieku 2 miesięcy.

*) W pracy wykorzystano częściowo wyniki ostatnich niepublikowanych badań Prof. Ewy Osetowskiej, dotyczące zmian w mózdzku i rdzeniu królika pt, przedstawione w raporcie rocznym z działalności C.M.D.iK. w roku 1977.

WYNIKI

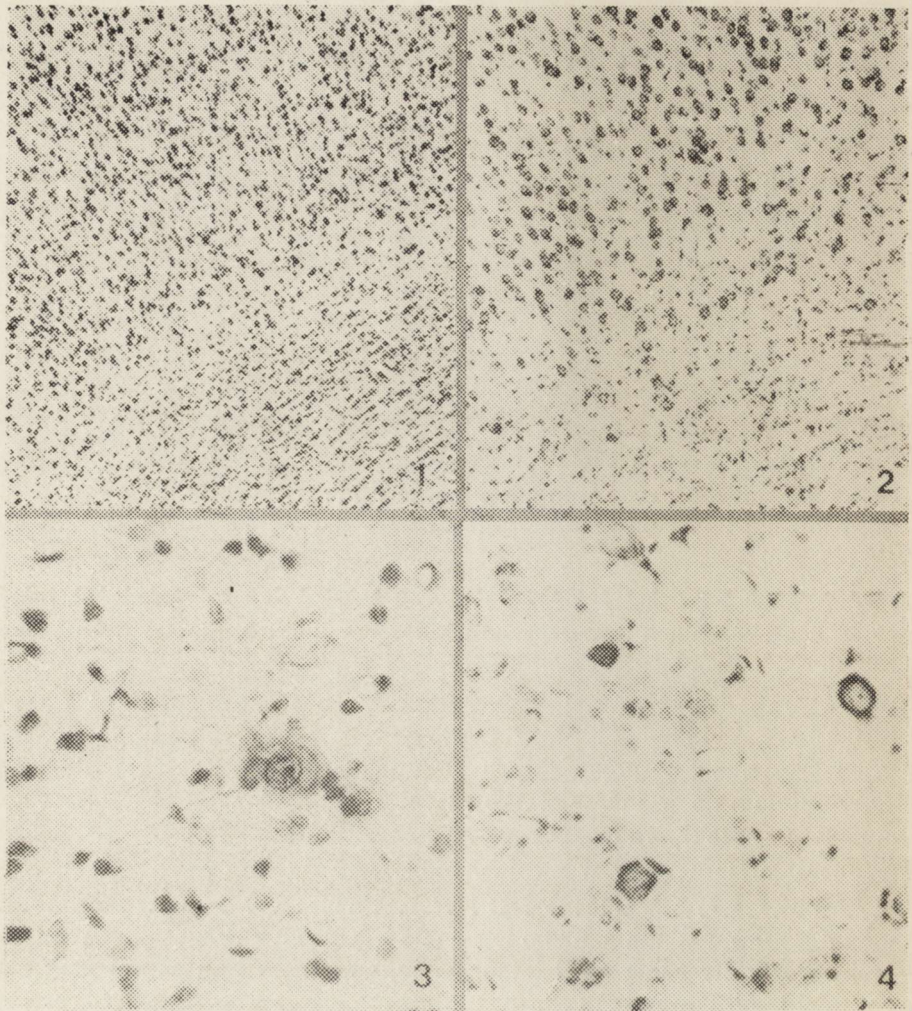
Zmiany w strukturach szarych

Półkule mózgu. U królików pt i kontrolnych w 2 tyg. życia, w korze, wzgórzu i prążkowi stwierdza się niedojrzałą strukturę komórkową charakteryzującą się dużym zagęszczeniem neuronów. W korze warstwowy układ komórek nerwowych zaznacza się w 3 tyg. życia. W tym okresie u królików pt zmiany komórkowe są nieznaczne (ryc. 1), dopiero w 2 mies. życia częściej spotyka się rozsiane neurony niedobarwliwe oraz wzmocnienie glejozy komórkowej, zwłaszcza w dolnych warstwach kory (ryc. 2), gdzie również w części przypadków grupy przewlekłej obserwuje się wyraźniejsze zaniki neuronalne. W korze hipokampa zmiany są minimalne we wszystkich badanych grupach królików.

W prążkowi i we wzgórzu uszkodzenie neuronów w postaci tigrolizy i ostrego obrzmienia cytoplazmy występuje u królików pt w 3 i 4 tyg. życia. W prążkowi ostre zmiany komórkowe zmniejszają się ok. 2 mies. życia, narasta natomiast satelitoza okołoneuronalna, utrzymująca się również w przypadkach przewlekłych. We wzgórzu ostre i zanikowe zmiany neuronalne ze wzmocnionym odczynem komórkowym gleju stanowią charakterystyczny obraz u królików pełnoobjawowych i w przewlekłym okresie choroby. Nasilenie tych zmian, różne w poszczególnych jądrach wzgórza opisano szczegółowo w poprzedniej pracy (Taraszewska i wsp. 1981). Na podkreślenie zasługuje, że w przewlekłych przypadkach postępujące uszkodzenie neuronów dominuje w jądrze siatkowatym i w jądrze tylnym wzgórza oraz w okolicy przednakrywkowej.

Najwcześniejsze zmiany w zwojach podstawy dotyczą gałki bladej, gdzie już u królików 2 tyg. widoczna jest tigroliza neuronów oraz zwiększona glejoza komórkowa rozlana i okołoneuronalna. U królików z ciężkim stanem klinicznym zmiany te są bardziej nasilone, towarzyszą im zaniki neuronów oraz w niektórych przypadkach zwapnienia, zwłaszcza w części przyśrodkowej gałki bladej (ryc. 3). Różne postacie zmian komórkowych i zaniki neuronów występują również w okresie przewlekłym choroby (ryc. 4). Podobnie jak w gałce bladej kształtują się zmiany w jądrze pętli soczewkowej oraz w jądrach niskowzgórza. W podwzgórzu obserwuje się większe uszkodzenia neuronalne w jądrach bocznych niż w jądrach przykomorowych.

Śródmózgowie. Największe zmiany dotyczą jąder siatkowatych nakrywki, zwłaszcza centralnego i bocznego, blaszki czworacej oraz drobnokomórkowej części jądra czerwiennego. Nasilenie ostrych zmian komórkowych w postaci tigrolizy, obrzmienia i wakuolizacji neuronów oraz rozplemu komórek glejowych można zaobserwować w tych okolicach u królików pt ok. 3—4 tyg. życia. W późnym okresie objawowym i w przypadkach przewlekłych przeważa obraz narastających zaników neuronalnych z utrzymującą



Ryc. 1. Królik pt 17-dniowy. Duże zagęszczenie komórkowe neuronów i gleju w korze oraz glezozy mielinizacyjnej w istocie białej podkorowej. Fiolet krezyłu. Pow. $60\times$.

Fig. 1. 17-day pt rabbit. Marked cellular density of neurons and glia in the cortex and myelinating gliosis in the subcortical white matter. Cresyl violet. $\times 60$.

Ryc. 2. Królik pt 7 tyg. Glezoza anizomorfnicza w istocie białej podkorowej i pomnożenie komórek glejowych w dolnych warstwach kory. Pojedyncze neurony kory o wyglądzie bladych cieni komórkowych. Fiolet krezyłu. Pow. $100\times$.

Fig. 2. 7-week pt rabbit. Anisomorphic gliosis in the subcortical white matter and proliferation of glial cells in the lower cortex layers. Single cortical neurons with the appearance of pale cellular shadows. Cresyl violet. $\times 100$.

Ryc. 3. Królik pt 7 tyg. Zwapnienie z koncentryczną strukturą i przyległymi ciemnymi wypustkami oraz pomnożenie komórek glejowych w przyśrodkowej części gałki bladej. Fiolet krezyłu. Pow. $400\times$.

Fig. 3. 7-week rabbit. Calcification with concentric structure and adjacent dark processes and proliferation of glial cells in the paramedial part of globus pallidus. Cresyl violet. $\times 400$.

się wzmożoną glejozą komórkową (ryc. 5), oraz z obecnością zmian zwyrodnieniowych we włóknach nerwowych. W jądrach nerwów III i IV i wielkomórkowej części jądra czerwienego neurony wykazują umiarkowaną tigrolizę, widoczną już w okresie wczesnym, z tym że u królików pełnoobjawowych w 2 i 3 mies. życia zmiany te nie ulegają nasileniu, w niektórych przypadkach natomiast obecne są pojedyncze zwapnienia. Najmniejsze zmiany występują w neuronach istoty czarnej.

Most. W części grzbietowej mostu, tj. w jądrach siatkowatych mostu, w jądrze sinawym, w jądrze okołokonarowym i w istocie szarej centralnej, zespół zmian kształtuje się podobnie jak w jądrach siatkowatych nakrywki śródmózgowia. Jądra siatkowate mostu stanowią ponadto predylekcyjne miejsce zwapnień. Część podstawna mostu charakteryzuje się w okresie wczesnym niedojrzałą strukturą komórkową jąder mostu. U królików powyżej 2 mies. występują niewielkie rozsiane zmiany w postaci obrzmienia i tigrolizy neuronów a w okresie przewlekłym przeważają komórki nadbarwliwe, sklerotyczne.

Rdzeń przedłużony. We wszystkich badanych grupach królików zdecydowane nasilenie zmian występuje w jądrach przedsionkowych, w jądrze pasma rdzeniowego n. V, w oliwach górnych oraz w części drobnkomórkowej tworzącego siatkowatego. W jądrach tych, zwłaszcza w jądrach przedsionkowych, w okresie wczesnym dominuje rozplem komórek gleju, a w okresie objawowym późnym i w przypadkach przewlekłych widoczne są mniej lub bardziej wyraźne opustoszenia neuronalne i liczne neurony blade, zwakuolizowane, zanikające w podłożu oraz ciemne, sklerotyczne komórki nerwowe, ze zwiększonym odczynem gleju komórkowego (ryc. 6). W jądrze siatkowatym wielkomórkowym i w jądrach ruchowych nerwów czaszkowych zmiany ograniczają się do tigrolizy w okresie wczesnym i zaznaczonych później niewielkich opustoszeń neuronów. W odcinku dolnym rdzenia przedłużonego występuje wyraźne zmniejszenie się nasilenia uszkodzeń neuronalnych zwłaszcza w obrębie tworzącego siatkowatego a największe zmiany dotyczą jądra klinowatego i smukłego. Na uwagę zasługuje również to, że w przypadkach z obecnością zwapnień lokalizują się one w tworze siatkowatym tylko w przedniej (dogłowej) części rdzenia przedłużonego.

Mózdzek. W okresie wczesnym obraz kory mózdzku charakteryzuje się obecnością płodowej warstwy ziarnistej zewnętrznej i nie wykazuje wyraźnych różnic w porównaniu do królików kontrolnych. W jądrach mózdzku widoczny

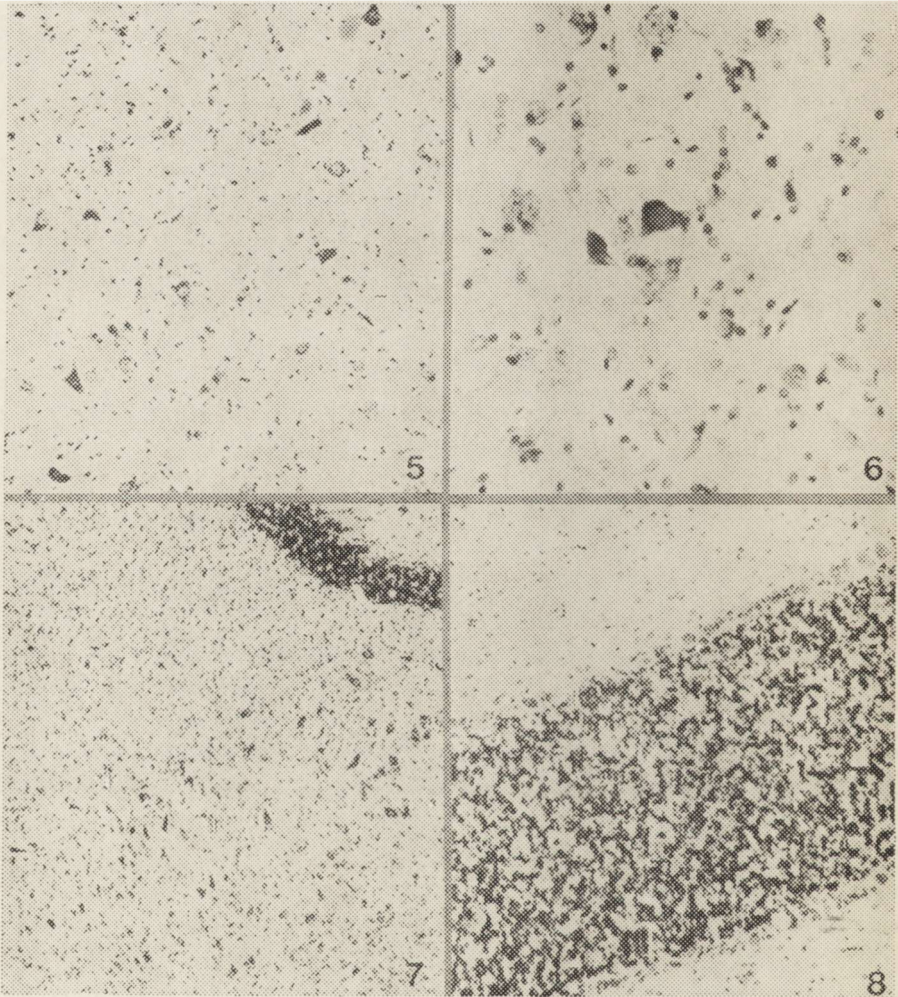
Ryc. 4. Królik pt 14 tyg. Gałka biała. Zmiany zanikowe neuronów w postaci bladych cieni komórkowych otoczonych komórkami gleju oraz neurony nadbarwliwe.

Fiolet krezyłu. Pow. 200 ×.

Fig. 4. 14-week pt rabbit. Globus pallidus. Atrophic neuronal changes in the form of pale cellular shadows surrounded by glial cells and hyperchromatic neurons. Cresyl violet.

× 200.

jest natomiast zwiększony rozplam gleju komórkowego (ryc. 7), a ogólnie struktura i nasilenie zmian komórkowych są takie same jak w jądrach przedśionkowych we wszystkich grupach królików. W przypadkach przewlekłych również w korze obserwuje się rozsiane zmiany i zaniki komórek Purkinjego (ryc. 8).



Ryc. 5. Królik pt 3 $\frac{1}{2}$ mies. Część grzbietowa nakrywki śródmózgowia. Neurony zanikające i sklerotyczne, wzmożona glejoza komórkowa. Fiolet krezyłu. Pow. 100 \times .

Fig. 5. 3.5-month pt rabbit. Dorsal part of mesencephalic tegmentum. Sclerotic and atrophic neurons, enhanced cellular gliosis. Cresyl violet. $\times 100$.

Ryc. 6. Królik pt 2 lata. Jądra przedśionkowe. Typowe ostre i przewlekłe zmiany komórkowe oraz zaniki neuronów i wzmożony odczyn komórkowy gleju. Fiolet krezyłu. Pow. 200 \times .

Fig. 6. 2-year pt rabbit. Vestibular nuclei. Typical acute and chronic cellular changes, atrophy of neurons and increased cellular reactivity of glia. Cresyl violet. $\times 100$.

Rdzeń kręgowy. Rogi przednie i tylne przedstawiają obraz typowy dla okolic mało uszkodzonych, tj. w okresie wczesnym występuje lekka tigroliza komórek, a w okresie przewlekłym zaznaczają się zmiany zanikowe, nieco większe w rogach tylnych.

Zmiany w istocie białej

U królików kontrolnych w 2 i 3 tyg. życia stwierdza się różny stopień mielinizacji włókien w zależności od struktury. W półkulach mózgu mielinizacja jest najbardziej zaawansowana w paśmie wzrokowym i w przednim ramieniu torebki wewnętrznej, następnie w podkorowej istocie białej i w strzępku hipokampa, najmniej — w pęczkach śródwzgórzowych i wstędze przyśrodkowej, w gałce bladej, w dolnej części torebki wewnętrznej i w konarach mózgu (ryc. 9). Podobne zróżnicowanie w nasileniu mielinizacji zaznacza się u królików pt, z tym że we wszystkich strukturach widoczna jest zmniejszona barwliwość mieliny w porównaniu z królikami kontrolnymi. Największe różnice dotyczą pęczków śródwzgórzowych ze wstęgą przyśrodkową, konarów mózgu, strzępka hipokampa oraz gałki bladej z sąsiadującą częścią torebki wewnętrznej (ryc. 10). Na poziomie pnia mózgu i mózdzku mielinizacja jest również znacznie mniej zaawansowana u królików pt niż u kontrolnych ale zachowane jest podobne zróżnicowanie topograficzne. Najlepiej barwią się włókna nerwów czaszkowych, pęczka podłużnego przyśrodkowego i wstęgi przyśrodkowej, nieco gorzej konary mózdzku, pasmo rdzeniowe n. V i włókna tworzącego siatkowatego, najslabiej pęczki piramidowe oraz istota biała mózdzku.

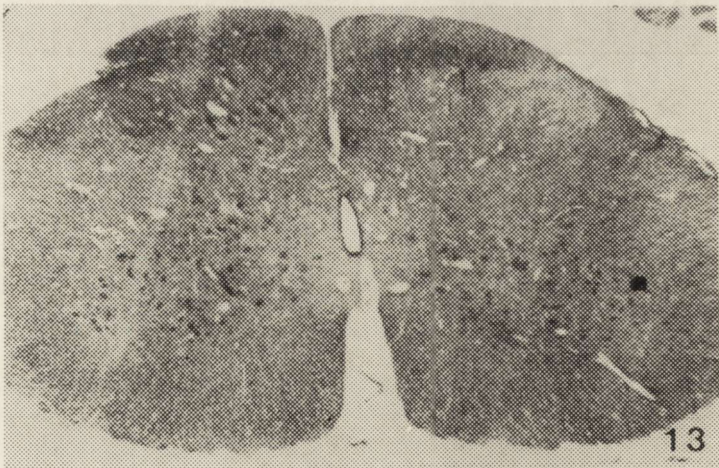
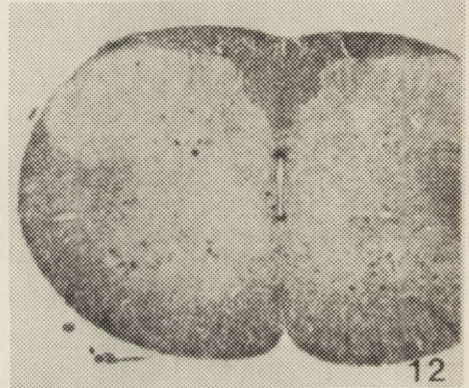
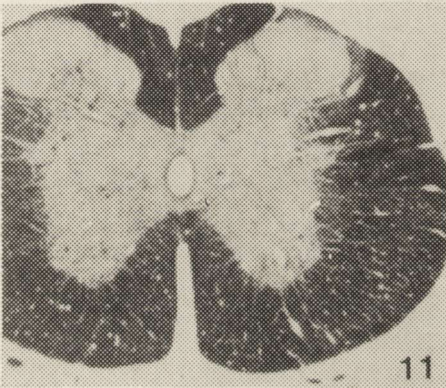
Największe różnice w nasileniu mielinizacji między królikami kontrolnymi i pt dotyczą rdzenia. U królików kontrolnych 2 tyg. w istocie białej rdzenia stwierdza się intensywne równomierne wybarwienie się mieliny (ryc. 11), natomiast u królików pt nawet w 3 i 4 tyg. życia barwliwość osłonek jest ogólnie bardzo słaba, przy czym najbardziej przejaśniona jest środkowa część powrózków bocznych, a stosunkowo najlepiej barwią się powrózki tylne (ryc. 12 i 13). We wszystkich strukturach słabo zmielinizowanych utrzymuje się u królików pt wzmoczona glejoza mielinizacyjna, której zagęszczenie przekracza śródpęczkowy układ izomorficzny występujący u nor-

Ryc. 7. Królik pt 8 tyg. Gęsta glejoza komórkowa w jądrach mózdzku i w istocie białej. Fiolet krezyłu. Pow. 60×.

Fig. 7. 8-week pt rabbit. Dense cellular gliosis in cerebellar nuclei and in white matter. Cresyl violet. ×60.

Ryc. 8. Królik pt 5 lat. Odcinkowe zaniki komórek Purkiniego i lekkie przerzedzenie komórek w warstwie ziarnistej kory mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. 100×.

Fig. 8. 5-year pt rabbit. Segmental atrophy of Purkinje cells and slight rarefaction of cells in the granular layer of cerebellar cortex. Cresyl violet. ×100.



malnych królików (ryc. 1, 7), natomiast glejoza włóknista praktycznie nie występuje. W tej grupie królików nie obserwuje się wyraźnych zmian zwyrodnieniowych we włóknach nerwowych.

U królików 2-miesięcznych zdrowych stwierdza się na wszystkich poziomach OUN pełną mielinizację włókien i prawidłowy obraz komórkowy gleju. Natomiast u królików pt 2 i 3 mies. zarysowują się pewne różnice indywidualne: w niektórych przypadkach obraz mieliny w istocie białej podkorowej półkul mózgowych, w torebce wewnętrznej i w drogach wzrokowych jest zbliżony do prawidłowego ale równocześnie obserwuje się przejaśnienie pęczków włókien śródwzgórzowych, galki bladej, konarów mózgu, włókien tworzących siatkowatego pnia i konarów mózdzku, oraz większe zblednięcie istoty białej mózdzku i rdzenia. W większości przypadków zwłaszcza u królików 3—3¹/₂ mies. w terminalnym stanie klinicznym, obraz istoty białej charakteryzuje się uogólnionym rozlanym zblednięciem mieliny ze szczególnym nasileniem przejaśnień w istocie białej mózdzku (ryc. 14). W tych przypadkach zaznacza się glejoza włóknista w mózdzku, w długich drogach pnia, w pasmach wzrokowych i w rdzeniu oraz obecne są zmiany zwyrodnieniowe włókien nerwowych.

Zmiany w istocie białej u królików grupy przewlekłej cechują się zblednięciem mieliny o różnym nasileniu w poszczególnych przypadkach. Na poziomie półkul obraz przeważnie wykazuje niewielkie różnice w porównaniu z kontrolą. W części przypadków większe zblednięcie osłonek obserwuje się w istocie białej mózdzku i rdzenia oraz w długich drogach pnia mózgu, zwłaszcza w pasmie rdzeniowym n. V, w pęczku podłużnym przyśrodkowym,

Ryc. 9. Królik kontrolny 14-dniowy. Mielina dobrze wybarwiona w torebce wewnętrznej, pęczkach włókien galki bladej i skorupy. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 9. 14-day control rabbit. Myelin well stained in the internal capsule and in fiber bundles of globus pallidus and putamen. Heidenhain. × 25.

Ryc. 10. Królik pt 14-dniowy. W porównaniu do ryciny poprzedniej wyraźne przejaśnienie i zmniejszona barwliwość mieliny w dolnej części torebki wewnętrznej i w pęczkach włókien galki bladej. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 10. 14-day pt rabbit. As compared to previous figure — decreased staining ability of myelin in the lower part of internal capsule and in fiber bundles of globus pallidum. Heidenhain. × 25.

Ryc. 11. Królik kontrolny 14 dniowy. Istota biała rdzenia kregowego z równomiernie, intensywnie barwiącą się mielina. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 11. 14-day control rabbit. Spinal cord white matter with uniformly, intensively staining myelin. Heidenhain. × 25.

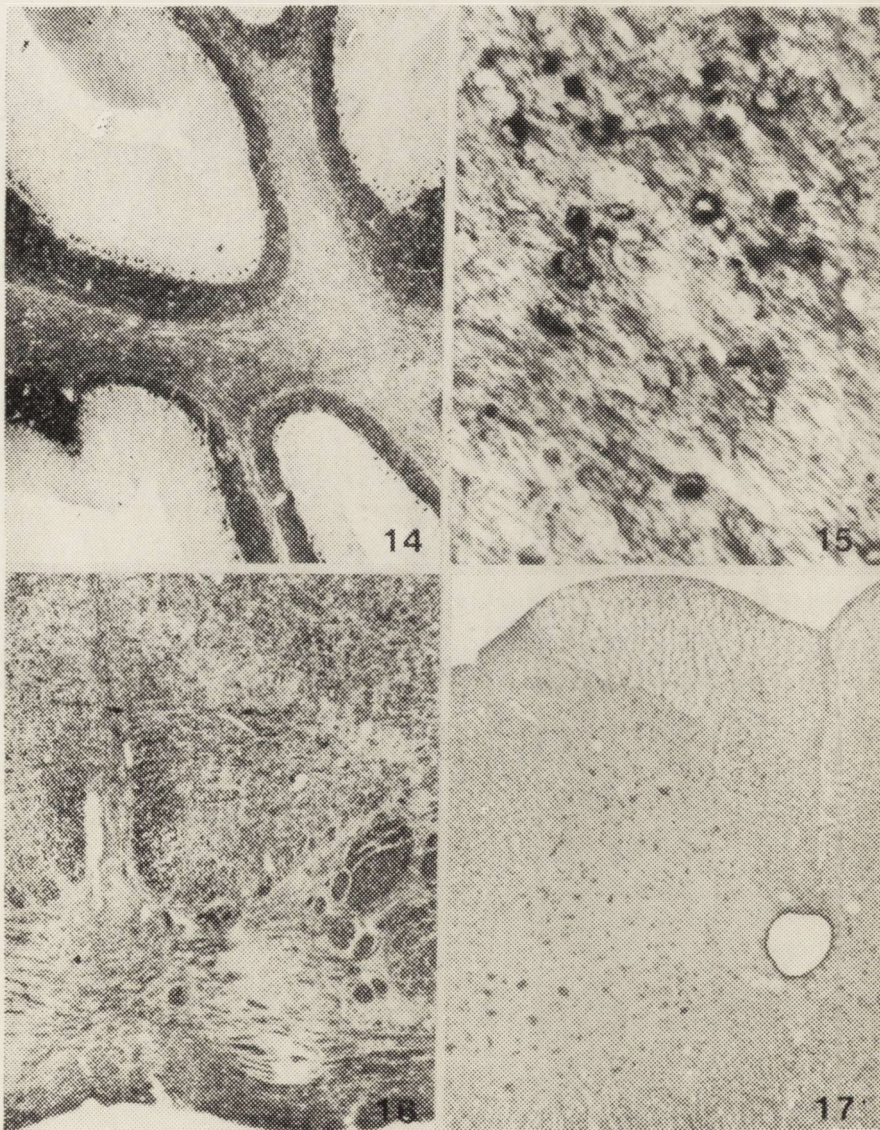
Ryc. 12. Królik pt 17 dniowy. Bardzo słaba mielinizacja istoty białej rdzenia. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 12. 17-day pt rabbit. Very weak myelination of spinal cord white matter. Heidenhain. × 25.

Ryc. 13. Królik pt 4 tyg. Brak zwiększonej barwliwości osłonek mielinowych istoty białej rdzenia w porównaniu z ryciną poprzednią. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 13. 4-week pt rabbit. As compared to previous figure — lack of increased staining capacity of myelin sheaths of spinal cord white matter. Heidenhain. × 25.

we wstędze przysrodkowej i we włóknach tworzących siatkowatego (ryc. 16). Nasilenie tych zmian w dużym stopniu zależy też od drobnogąbczastego przerzedzenia tkanki, występującego zwłaszcza w szlakach istoty białej pnia mózgu, w pasmach wzrokowych, w konarach mózdzku oraz w istocie białej rdzenia, niekiedy z większą akcentacją w powrózkach tylnych (ryc. 17). W tych strukturach widoczne są też najwyraźniejsze zmiany zwyrodnieniowe włókien nerwowych, natomiast glejoza włóknista jest znikoma lub nie występuje wcale.



W materiale barwionym Sudanem III i Sudanem czarnym B stwierdzono w 11 przypadkach na 14 badanych królików w wieku od 2 do 4 miesięcy bardzo liczne złogi sudanofilnego materiału w istocie białej mózdzku w postaci okrągłych, różnej wielkości kropli lub pierścieni (ryc. 15). Pojedyncze złogi sudanofilne, spotykano ponadto w *centrum semiovale* oraz w pniu mózgu, w konarach mózdzku dolnych i pasmie rdzeniowym n. V, natomiast w rdzeniu kręgowym barwienie Sudanem było całkowicie negatywne. Materiał od kontrolnych królików 2-miesięcznych w całości barwił się negatywnie. Również u królików pt w wieku 2 tygodni i w grupie przewlekłej w wieku od 10 miesięcy do 2 lat w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności produktów sudanofilnych.

OMÓWIENIE

Obraz zmian w mózgu królika pt kształtuje się nieco inaczej we wczesnym i w późnym okresie objawowym oraz w przewlekłym przebiegu klinicznym. Zmiany w komórkach nerwowych we wczesnym okresie objawów mają początkowo (w 2 tyg. życia) podobną lokalizację jak u noworodków w okresie przedobjawowym (Taraszewska, Osetowska 1975) i widoczne są przede wszystkim w strukturach podkorowych i strukturach pnia mózgu najwcześniej dojrzewających w rozwoju ontogenetycznym królika, jak gałka błada, jądro czerwienne, istota siatkowata pnia mózgu, jądra nerwów czaszkowych. W innych jądrach podkorowych i pnia mózgu cechy normalnej w tym okresie niedojrzałości komórkowej przeważają nad pojawiającymi się zmianami w neuronach. Większe zaawansowanie i rozprzestrzenienie zmian morfologicznych obserwuje się w 3 i 4 tygodniu. W tym okresie w różnych struktu-

Ryc. 14. Królik pt 3¹/₂ mies. Zblednięcie mieliny o różnym nasileniu w zwojach mózdzku. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 14. 3.5-month pt rabbit. Myelin palor of various intensity in cerebellar gyri. Heidenhain × 25.

Ryc. 15. Królik pt 2 mies. Liczne złogi sudanofilnego materiału w istocie białej mózdzku. Sudan czarny B. Pow. 200 ×.

Fig. 15. 2-month pt rabbit. Numerous deposits of sudanophilic material in cerebellar white matter. Sudan black B. × 200.

Ryc. 16. Królik pt 3 lata. Zblednięcie osłonek i przerzedzenie włókien na poziomie mostu, największe we wstęgach przyśrodkowych i w obrębie tworzącego siatkowatego. Heidenhain. Pow. 25 ×.

Fig. 16. 3-year rabbit. Myelin palor and rarefaction of fibers on the level of pons, most pronounced in the medial lemnisci and within reticular formation. Heidenhain. × 25.

Ryc. 17. Królik pt 5 lat. Drobnogąbeczaste zmiany w istocie białej rdzenia, największe w powózkach tylnych. W istocie szarej, zwłaszcza w rogach tylnych zaznaczone opustoszenia neuronów. H-E. Pow. 25 ×.

Fig. 17. 5-year pt rabbit. Fine spongy degeneration in spinal cord white matter, most significant in posterior funiculi. In grey matter, in particular in posterior horns — marked neuronal losses. H-E × 25.

rach widoczne są liczne neurony z tzw. schorzeniem ostrym, cechujące się obrzmieniem, plamistą tigrolizą i wakuolizacją cytoplazmy oraz postaciami bladych cieni komórkowych. Nasilenie tego typu zmian neuronalnych i rozplemienia gleju komórkowego określa zasadniczo topografię największych uszkodzeń w strukturach szarych, charakterystyczną również dla okresu późniejszego. Należy podkreślić, że w okresie wczesnym rozlana glejoza komórkowa w wielu jądrach zdecydowanie przekracza nasilenie uszkodzeń neuronów. Wynikać to może z nakładającej się glejozy mielinizacyjnej, zwłaszcza w strukturach zawierających dużą ilość włókien nerwowych (jądra siatkowate, gałka biała), jednak wyjaśnienie takie wydaje się niedostateczne w przypadku silnie wzmożonej glejozy komórkowej w jądrach przedśionkowych i w jądrach mózdzku.

W okresie objawowym późnym zmiany neuronalne są bardziej uogólnione i występują również w strukturach wyraźnie zaoszczędzonych w okresie wczesnym, jak kora mózgu i mózdzku, istota czarna, jądra własne mostu, rogi przednie i tylne rdzenia. W obrazie zmian oprócz ostrych schorzeń komórkowych widoczne są rozsiane zaniki neuronalne oraz zmiany przewlekłe w postaci nadbarwliwych obkurczonych neuronów. Równocześnie w niektórych jądrach (np. prążkowie, w jądrach nerwów czaszkowych), obserwuje się zmniejszenie tigrolizy i więcej prawidłowych komórek nerwowych w porównaniu do okresu wczesnego.

Obserwacje te oraz wyniki poprzednich badań (Taraszewska i wsp. 1979; 1981) pozwalają wnioskować, że w procesie rozwoju zmian niektóre wczesne uszkodzenia mogą być odwracalne, natomiast rozsiane zaniki neuronalne i zmiany przewlekłe mogą być częściowo wynikiem rozwoju wtórnych zwyrodnień wstępujących (transneuronalnych) lub wstecznych. Niezależnie od stwierdzonych różnic w rozległości zmian u królików we wczesnym, późnym objawowym i przewlekłym okresie choroby, we wszystkich tych grupach utrzymuje się podobna topografia największego nasilenia nieprawidłowości. Zmiany w postaci ostrych schorzeń komórkowych, zwiększonych odczynów glejowych, zaników i przewlekłych zmian neuronalnych są najbardziej zaakcentowane w okolicy nakrywki śródmózgowia i mostu, w okolicy przednakrywkowej i tylnych jąder wzgórza oraz w gałce bladej i jądrach niskowzgórza, w części przedniej tworzącego siatkowatego rdzenia przedłużonego, w jądrach przedśionkowych i w jądrach mózdzku, w oliwach górnych, w jądrze pasma rdzeniowego n. V i w jądrach powrózków tylnych.

Występujące w niektórych przypadkach rozsiane zwapnienia śródmózgowe wykazują odrębną lokalizację, która wiąże się raczej ze strukturami zawierającymi neurony typu ruchowego (Osetowska i wsp. 1976).

W istocie białej zmiany polegają przede wszystkim na nieprawidłowościach w obrazie mieliny, w postaci zblednięcia i zmniejszenia barwliwości osłonek o różnym nasileniu w poszczególnych strukturach w zależności od okresu

klinicznego badanych królików. Wczesny okres objawowy u królików pt odpowiada okresowi najbardziej intensywnej mielinizacji ośrodkowego układu nerwowego u normalnych królików (Dąbska, Danielewicz-Kotowicz 1978; Mottet i wsp. 1979). Z przedstawionych badań wynika, że w tym okresie u królików pt topografia zmian w istocie białej odzwierciedla stopień zaawansowania mielinizacji, który odpowiednio we wszystkich układach włókien jest znacznie mniejszy niż u królików kontrolnych. Największe różnice dotyczą istoty białej rdzenia, mózdzku, włókien śródwzgórzowych ze wstęgą przyśrodkową i dróg normalnie mielinizujących się później, jak piramidy i konary mózgu.

U królików pt powyżej 2 mies. życia proces mielinizacji tych struktur jest bardziej zaawansowany, nie osiąga jednak stopnia pełnej mielinizacji widocznej w tym czasie u królików normalnych. Rozlane zblednięcie mieliny u królików w późnym okresie objawów przemawia za utrzymującą się niepełną mielinizacją istoty białej. W tym okresie obserwuje się ponadto nasilenie rozsianych przejaśnień mieliny i przerzedzenia włókien w istocie białej mózdzku oraz w długich szlakach istoty białej mózgu i rdzenia, m.in. również w tych strukturach, w których wcześniej stwierdzano mniejsze zmiany, jak pasmo wzrokowe, pęczek podłużny przyśrodkowy, konary mózdzku, pasmo rdzeniowe n. V, wstęga przyśrodkowa, powrózki tylne rdzenia. Rozległość tych zmian może wynikać z narastania procesu zwyrodnieniowego i nakładania się na obraz niepełnej mielinizacji wtórnej demielinizacji włókien nerwowych. W grupie królików z przewlekłym przebiegiem choroby obraz rozlanego zblednięcia mieliny jest na ogół niewielki, natomiast zaznaczająca się układowa akcentacja zmian przemawia za przewagą procesu zwyrodnieniowego włókien nerwowych z wtórną ich mielinizacją.

Zaburzeniom mielinizacji istoty białej w okresie wczesnym towarzyszy nadmierna glejoza mielinizacyjna, utrzymująca się dłużej niż u normalnych królików (Dekaban 1956; Robain 1970). Obraz ten podkreśla różnice w mechanizmie opóźnionej i niepełnej mielinizacji u królika pt i w hypomielinizacji istoty białej u myszy Jimpy, u których proces ten przebiega z wybitnym zmniejszeniem i zanikiem gleju mielinizacyjnego (Farkas-Bargeton i wsp. 1972).

Szczególne miejsce w topografii zmian w istocie białej u mutantu pt zajmuje mózdzek ze względu na obecność sudanofilnego materiału. Występuje on u królików 2 i 3-miesięcznych w bardzo dużej ilości jedynie w istocie białej mózdzku, natomiast w innych okolicach mózgu znajdowano tylko nieznaczne, pojedynczo rozsiane złogi sudanofilne. Barwienie się złożeń tego materiału Sudanem III i czarnym B wskazuje na obecność w nich prostych lipidów. Uwzględniając wyniki badań mikroskopowo-elektronowych mózdzku (Taraszewska 1978), można dodatkowo stwierdzić, że gromadzona

substancja ma obraz ultrastrukturalny charakterystyczny dla estrów cholesterolu (Pfeifer, Jeschke 1980) i występuje w postaci tzw. kul lipidowych w cytoplazmie astrocytów.

Analiza rozwoju zmian w istocie białej u królików pt przemawia za tym, że gromadzenie się złogów sudanofilnych wiąże się z zaburzeniami w procesie mielinizacji. Wskazuje na to wczesny okres pojawiania się kropli lipidowych (w badanym materiale u królików 4-tygodniowych), wzrastająca ich ilość w 2 i 3 mies. życia i zupełny brak produktów sudanofilnych u królików w okresie przewlekłym. Również w badanym materiale u 3 królików w 2 i 3 mies. życia nie znaleziono kropli sudanofilnych. Ustalenie dokładnych zależności występowania tych złogów wymaga przeprowadzenia badań na większym materiale.

Z własnych obserwacji i danych z literatury wynika, że w mielinizującym się mózgu królika normalnie nie stwierdza się obecności kropli sudanofilnych (Almeide, Pearse 1958). Pojawienie się u królika pt złogów sudanofilnego materiału może wskazywać na ewentualne odkładanie się lipidowych prekursorów mieliny w zaburzonym procesie mielinizacji, jednak znaczenie tych zmian i wybiórczo nasilonej ich lokalizacji pozostaje do wyjaśnienia.

Przedstawiona charakterystyka topograficzna zmian u królika pt wskazuje na pierwotnie uogólniony proces chorobowy, który dotyczy struktur jądrowych i istoty białej, włączonych w różne układy anatomiczno-czynnościowe. Różnice topograficzne w nasileniu uszkodzeń nie wykazują jednak wybiórczej predylekcji układowej, a raczej wiążą się z anatomicznymi strukturami mózgu i rdzenia. Rozległość zmian stanowi zasadniczą różnicę z grupą klasycznych układowych chorób zwyrodnieniowych OUN, nie wyklucza natomiast pewnych podobieństw zespołu pt do tzw. zaników wieloukładowych.

Na pewne analogie obrazu klinicznego pt z zespołem zwyrodnienia strio-nigro-pallidalnego zwracała uwagę Osetowska i wsp. (1977 b), podkreślając jednak podstawowe różnice między obu zespołami. Wydaje się, że pod względem porównywalności zespołu pt z grupą schorzeń wieloukładowych na szczególną uwagę zasługuje schorzenie, opisane w kilku zaledwie przypadkach przez Posera i wsp. (1957) i Martina i wsp. (1974). Schorzenie to charakteryzuje się obrazem neuropatologicznym wieloukładowych zwyrodnień w połączeniu z leukodystrofią typu ortochromatycznego, oraz rodzinnym występowaniem i wczesnym początkiem klinicznym choroby. Pomijając szersze omówienie podobieństw i różnic zespołu pt ze wspomnianą grupą zwyrodnień należy podkreślić, że rozległość zmian i wieloukładowy charakter uszkodzeń u królika pt stwarza skomplikowane zależności patofizjologiczne w mechanizmie rozwoju objawów klinicznych.

Obraz kliniczny zespołu pt charakteryzuje się przede wszystkim zaburzeniami ruchowymi w postaci zrytmizowanych drżeń, wyprzedzających rozwijające się później niedowłady lub bezwłady spastyczne. Dotychczasowe

badania wykazały, że drżenia u królika pt nie mogą być przypisane uszkodzeniom układu nigro-striatalnego, ze względu na niewielkie nasilenie zmian w istocie czarnej i prążkowi (Osetowska i wsp. 1977 a) oraz brak zmian w poziomie metabolitów dopaminy w moczu królików objawowych (Osetowska i wsp. 1977 b). Stwierdzenie to wydaje się o tyle istotne, że również w zespole parkinsonowskim przyjmuje się, że drżenia „produkowane” są poza układem nigro-striatalnym, a uszkodzenie istoty czarnej i niedobór dopaminy w prążkowi są odpowiedzialne głównie za objawy akinezyji i sztywności (Fahn i wsp. 1971; Poirier i wsp. 1972), których nie obserwuje się u królika pt. Drżenie parkinsonowskie natomiast jest wynikiem pojawienia się w pewnych strukturach ośrodkowych nadmiernej aktywności elektrofizjologicznej neuronów w postaci rytmicznych wyładowań przenoszonych na obwodowy neuron ruchowy. Według różnych hipotez, w mechanizm ten mogą być włączone liczne ośrodkowe obwody neuronalne, prawdopodobnie oddzielne dla drżeń spoczynkowych i drżeń ruchowych, jak np. układ wzgórzowo-korowy, układ oliwkowo-mózdkowy lub czerwienno-oliwkowo-mózdkowy, drogi korowo-rdzeniowe, korowo-siatkowate, czerwienno-rdzeniowe oraz połączenia mózdkowo-siatkowato-rdzeniowe i mózdkowo-przedsionkowo-rdzeniowe (Kaada 1962; Poirier i wsp. 1972; Lamarre i wsp. 1975; Terävainen, Calne 1980). U królika pt wszystkie wymienione obwody neuronalne charakteryzują się mniej lub bardziej wyraźnymi zmianami morfologicznymi w okresie pojawienia się drżeń. Najmniejsze zmiany dotyczą w tym okresie kory i częściowo wzgórza, co może sugerować udział mechanizmu wzgórzowo-korowego w powstaniu drżeń u królika pt (Taraszewska i wsp. 1980), uwzględniając, że chirurgiczne uszkodzenie jąder brzusznych wzgórza lub kory ruchowej i dróg korowo-rdzeniowych powoduje zniesienie drżeń parkinsonowskich. W odróżnieniu jednak od typowych spoczynkowych drżeń w zespole parkinsonowskim, drżenia u królika pt wyzwalają się i nasilają przy ruchach czynnych i tym samym stanowią raczej odpowiednik drżeń ruchowych (action tremor), w których powstawaniu większą rolę przypisuje się obwodom połączonym z mózdkiem (Poirier i wsp. 1972; Narabayashi 1974). U królika pt dominujące uszkodzenia w strukturach mózdkowo-rdzeniowych wymagają uwzględnienia ich udziału w patogenezie drżeń w zespole chorobowym.

Na możliwość powstawania drżeń ze struktur pnia mózgu i mózdku wskazuje doświadczalny model drżeń wywoływanych harmaliną. Stwierdzono, że działanie tego związku (pochodnej karboliny) polega na nasileniu normalnej tendencji do rytmicznych wyładowań w oliwach dolnych oraz podobnej aktywności w komórkach Purkinjego i uogólnieniu tych nadmiernych wyładowań na jądra mózdku, jądra przedsionkowe, jądra siatkowate nakrywki mostu oraz przez drogi przedsionkowo-rdzeniowe i siatkowato-rdzeniowe na motoneurony rdzenia (Llinás, Volkind 1973; Lamarre i wsp. 1975). Przy-

puszcza się, że harmalina powoduje zaburzenia w zakresie podstawowych przemian komórkowych i z tego względu model tych drżeń jest szczególnie interesujący w zestawieniu z obrazem zmian u królika pt, wskazuje bowiem na zależność powstawania drżeń i uszkodzeń w układzie oliwkowo-mózdkowym.

Inny mechanizm patofizjologii drżeń, który u królika pt należy uwzględnić w związku ze zmianami w istocie białej i jądrach mózdku, dotyczy drżeń mózdkowych. Uważa się, że przyczyną drżeń w dysfunkcjach mózdku jest wytworzenie się niestabilności w wieloneuronowych obwodach włączonych w drogi nadjądrowe (ośrodkowe) łuku odruchowego dla ruchów czynnych (Vilis, Hore 1980). Zniesienie regulującego oddziaływania mózdku na odruchową korekcję ruchu prowadzi do nieprawidłowych pobudeń przekazywanych przez korę ruchową do mięśni antagonistycznych w odpowiedzi na doprowadzające bodźce kinestetyczne i powstania w drodze sprzężenia zwrotnego serii nadmiernych ruchów dających obraz drżeń zamiarowych.

Drżenia u królika pt klinicznie różnią się od typowych drżeń mózdkowych stałą rytmicznością i z tego względu są określane przez nas jako drżenia parkinsonoidalne (parkinsono-podobne), jednak zależność tych drżeń od pobudeń ruchowych wskazuje na ważny udział mózdku w ich patofizjologii. Obserwowane ponadto u niektórych królików grubofaliste drżenia kolebiące tułowia, występujące przy ruchach czynnych, przypuszczalnie stanowią właściwy mózdkowy komponent klinicznego obrazu drżeń.

Przedstawione dane podkreślają złożony mechanizm patofizjologiczny drżeń, zależny od zaburzeń czynności wieloneuronowych obwodów ośrodkowych. U królika pt przemawia za tym nie tylko rozległość zmian w ośrodkowym układzie nerwowym ale również obraz kliniczny wykazujący cechy drżeń zarówno typu parkinsonowskiego, jak i mózdkowego.

А. Тарашевска, И. В. Зельман

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОПОГРАФИИ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЗГЕ КРОЛИКА pt В ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И В ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ

Резюме

Исследования были проведены на материале 37 кроликов pt усыпляемых в раннем и в позднем периоде развития клинических симптомов в возрасте от 2 недель до 3,5 мес. жизни и в периоде клинического улучшения с продленным переживанием от 10 мес. до 5 года. Девять здоровых кроликов в соответственных возрастных группах составляли контрольную группу.

Топографические различия в картине изменений в зависимости от клинического периода болезни указывают на первичный характер повреждений, развивающихся в раннем клиническом периоде как в серых структурах, так и в

белом веществе. Они указывают также на прогрессирующий дегенеративный процесс нейронов и нервных отростков, ведущий к обобщенной или системной акцентуации изменений в позднем полносимптомном периоде и в периоде продленного переживания.

Самую большую интенсивность изменений в нейронах и гиперплазию клеточной глии констатировано в дорсальной части покрывки среднего мозга, варолиева моста и задней части промежуточного мозга, а также в бледном шаре и ядрах нижнего бугорка, в передней части сетевидного образования продолговатого мозга, в вестибулярных ядрах и в ядрах мозжечка, в верхних оливах, в ядре спинального тракта V н. и в ядрах задних канатиков.

В белом веществе топография изменений, характеризующихся побледнением миелина, отражает в раннем периоде замедление миелинизации, зато в позднем периоде и продленном клиническом течении указывает на неполную миелинизацию и накладывающиеся вторичные демиелинизационные изменения.

Самая большая интенсивность нарушений в процессе миелинизации и в позднейших демиелинизационных изменениях появляется в белом веществе мозжечка и спинного мозга, а также мозгового ствола. В белом веществе мозжечка констатировано кроме того селективное накопление суданофильного материала у 2 и 3-месячных кроликов ят, связанное с нарушенным процессом миелинизации.

Представленная топография изменений у кролика pt подчеркивает много-системный характер повреждений и связанные с этим осложненные патофизиологически-клинические зависимости. Обсуждая патофизиологию дрожаний как основного клинического симптома наследственного дрожательного паралича у кролика pt авторы указали на участие многонейронных центральных окружностей и на важную роль мозжечка в механизме их возникновения.

A. Taraszewska, I. B. Zelman

CHARACTERISTICS OF THE TOPOGRAPHY OF CHANGES IN PT RABBIT BRAIN DURING DEVELOPMENT OF THE CLINICAL SYMPTOMS AND IN THE CHRONIC COURSE OF THE DISEASE

Summary

The studies were performed on the material from 37 pt rabbits sacrificed in the early and late period of the development of clinical symptoms, at the age of 2 weeks — 3.5 months and in the period of clinical recovery with the time of survival extended to 10 months — 5 years. Control material comprised 9 healthy rabbits in the respective age groups.

The topographic differences in the pattern of changes related to the clinical period of the disease, point to the primary character of lesions developing in the early clinical period both in the grey structures and in white matter, and to the progressive degeneration of neurons and nerve processes leading to generalization or systemic manifestation of the changes in the late symptomatic period and in the period of prolonged survival.

The most intensive neuronal changes and glial cell proliferation were observed in the dorsal part of mesencephalic tegmentum and pons, in the posterior part of diencephalon, as well as in globus pallidus and subthalamic nuclei, in the anterior part of reticular formation of medulla oblongata, in the vestibular and cerebellar nuclei, in upper olives, in the spinal tract of nucleus n. V and in the nuclei of posterior funiculi.

The topography of changes in the white matter, manifested by pale appearance of myelin, reflects in the early period a delay in myelination and in the late and prolonged periods — incomplete myelination and secondary demyelination changes.

The most pronounced disturbances in myelination and most intensive demyelination involve the white matter of cerebellum, brainstem and spinal cord. In addition in 2- and 3-months pt rabbits the cerebellar white matter is characterized by selective accumulation of sudanophilic material related to disturbed myelination.

The presented topography of changes in pt rabbit emphasizes the multisystemic character of lesions, pertaining to the complicated pathophysiological and clinical characteristics of the disease. The pathophysiology of tremor as a major clinical symptom in pt rabbit is discussed in view of the participation of multineuronal central circuits and the crucial role of cerebellum in the development of the symptom.

PIŚMIENNICTWO

1. Almeida D. F. de, Pearse A. G. E.: Comparative histochemistry of lipids in relation to myelination in rabbit brain. *J. Neurochem.* 1958, 3, 132—138.
2. Dąbska M., Danielewicz-Kotowicz A.: Morphological study on myelination of some structures of rabbit brain. *Neuropat. Pol.* 1978, 16, 203—218.
3. Dekaban A.: Oligodendroglia and axis cylinders in rabbits before, during, and after myelination. *Anat. Rec.* 1956, 126, 111—122.
4. Fahn S., Libisch L. R., Culter R. W.: Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea and tremor. *J. neurol. Sci.* 1971, 14, 427—455.
5. Farkas-Bargeton E., Robain O., Mandel P.: Abnormal glial maturation in the white matter of Jimpy mice. *Acta neuropath. (Berl.)* 1972, 21, 272—281.
6. Kaada B. R.: The pathophysiology of Parkinsonian tremor, rigidity and hypokinesia. Report on 16th Congress of Scandinavian Neurologists. Munksgaard, Copenhagen, 1963, 39—51.
7. Lamarre Y., Joffroy A. J., Dumont M., de Montigny C., Grou F., Lund J. P.: Central mechanisms of tremor in some feline and primate models. *J. Canadian. Sci. Neurol.* 1975, 2, 227—233.
8. Llinás R., Volkind R. A.: The olivo-cerebellar system: functional properties as revealed by harmaline-induced tremor. *Exp. Brain Res.* 1973, 18, 69—87.
9. Martin J.J., van Dessel G., Lagrou A., de Barsey A.M., Dierick W.: Multiple system atrophies. A neuropathological and neurochemical study. *J. neurol. Sci.* 1974, 21, 251—272.
10. Mottet S., Matthieu J. M., Cohen S. R.: Myelin deposition in the rabbit optic system. *Brain Res.* 1979, 164, 338—341.
11. Narabayashi H.: Possible role of cerebellar circuits in Parkinson symptoms. *Conf. Neurol.* 1974, 36, 292—301.
12. Osetowska E.: Nouvelle maladie hereditaire du lapin de laboratoire. *Acta neuropath. (Berl.)* 1967, 8, 331—344.
13. Osetowska E., Luszawski F.: „Prolegomena” do badań doświadczalnych nad chorobą dziedziczną układu nerwowego na modelu królika pt. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 61—70.
14. Osetowska E., Luszawski F., Taraszewska A.: Morfologia i klinika poronnych i ciężkich przebiegów choroby u królika pt. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 71—85.
15. Osetowska E., Luszawski F.: Zmiany starcze w mózgu królika zdrowego i w mózgu królika pt. *Neuropat. Pol.* 1976, 14, 253—264.

16. Osetowska E., Taraszewska A., Luszawski F.: VI. Występowanie zwapnień neuronalnych u królika pt w zależności od wieku i przebiegu klinicznego. *Neuropat. Pol.* 1976, 14, 85—95.
17. Osetowska E., Luszawski F., Sawicki J.: Wpływ mutacji pt na różne ogniwa „zamkniętych” obwodów ruchowych. I. Patomorfologia neostriatum, paleostriatum i substantia nigra. *Neuropat. Pol.* 1977a, 15, 263—276.
18. Osetowska E., Verheyden R., Taraszewska A.: Wpływ mutacji pt na różne ogniwa „zamkniętych” obwodów ruchowych. II. Metabolity dopaminy w moczu królika pt. *Neuropat. Pol.* 1977b, 15, 407—415.
19. Pfeifer U., Jeschke R.: Cholesterylester-Speicherkrankheit. Bericht über vier Fälle. *Virchows Arch. B Cell Path.* 1980, 33, 17—34.
20. Poirier L. J., Bedard P., Langelier P., Larochelle L., Parent A., Roberge A.: Les circuits neuronaux impliqués dans la physiopathologie des syndromes parkinsoniens. *Rev. Neurol.* 1972, 127, 37—50.
21. Poser Ch. M., Dewulf A., van Bogaert L.: Atypical cerebellar degeneration associated with leucodystrophy. A study of the relationship between dissimilar degenerative processes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1957, 16, 209—237.
22. Robain O.: Gliogenèse post-natale chez le lapin. *J. neurol. Sci.* 1970, 11, 445—461.
23. Taraszewska A.: Obraz ultrastrukturalny mózdzku królika pt w okresie objawowym choroby. 1978 — dane nieopublikowane.
24. Taraszewska A.: Zmiany ultrastrukturalne w rdzeniu kręgowym u królika pt w okresie objawowym choroby. *Neuropat. Pol.* 1979a, 17, 19—37.
25. Taraszewska A., Osetowska E.: Zmiany w mózgu królika pt w okresie przedobjawowym. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 283—290.
26. Taraszewska A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der pt-Kaninchen. Polish-Hungarian Symposium, Cracow, 1979, abstracts. *Neuropat. Pol.* 1980, 18, 326.
27. Taraszewska A., Zelman I. B., Sawicki J.: Patomorfologia zmian w układzie wzrokowo-okoruchowo-mózdzkowym u królika pt. *Neuropat. Pol.* 1979, 17, 595—609.
28. Taraszewska A., Zelman I. B., Sawicki J.: Charakterystyka zmian morfologicznych we wzgórzu królika pt. *Neuropat. Pol.* 1981, 19, 33—48.
29. Teräväinen H., Calne D. B.: Action tremor in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1980, 43, 257—263.
30. Vilis T., Hore J.: Central neural mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. *J. Neurophysiol.* 1980, 43, 279—291.

Adres autorek: Ośrodek Doświadczalny Neurologii Porównawczej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Warszawska 126, 05-300 Mińsk Mazowiecki

XV-th DANUBIAN SYMPOSIUM OF NEUROLOGICAL SCIENCES
Bucharest, September 30 — October 2, 1982

at the proposal of the

Kuratorium der Donau-Symposien für Neurologische Wissenschaften
under the aegis of the

World Federation of Neurology

Research Group on Neuropathology of the WFN

Research Group of Computerized Tomography and Neuroimaging of the WFN

Topics: (Clinic, Neuropathology, Neurochemistry, Computerized Tomography
and other approaches):

1. Parietal Lobe
2. Cerebral and Spinal Cord Ischemia
3. Free Communications

— joint session with —

VI-th NATIONAL SYMPOSIUM OF NEUROPATHOLOGY

Topics (Neuropathology):

1. Demyelination
2. Free Communications

Deadline for announcements of titles of communications and names of authors:
April 1, 1982; for sending the abstracts in English (1 typed page, 1 $\frac{1}{2}$ space lines):
May 15, 1982.

Official languages: Romanian, German, English.

Registration fee: 65 US \$ should be sent to the Romanian Foreign Trade Bank
for the account nr 30.35.5.03.01 of the National Bank of Romania — sector 4,
with the specification "Fee Danubian Symposium". Participations from socialist
countries can pay the registration fee in their national currency (corresponding to
400 lei) or in Romanian currency, obtained by official exchange, before or when
attending the Symposium.

Address of the Secretariat: Dr. A. Petrescu, Institute of Neurology and Psy-
chiatry, Sos. Berceni 10 (C.P. 61 — 80), 75500 — Bucharest — 61, Romania*

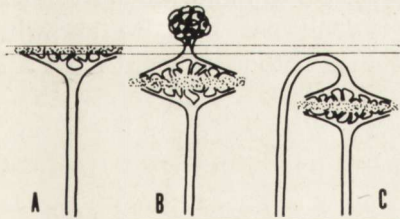
PIOTR B. KOZŁOWSKI

USZKODZENIA OKOŁOKOMOROWEJ ISTOTY BIAŁEJ MÓZGU NOWORODKA A ZESPÓŁ WYKRZEPIANIA ŚRÓDNACZYNIOWEGO

Pracownia Neuropatologii Rozwojowej Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik Pracowni: prof. dr M. Dąmbaska

Patomechanizm okołokomorowych niezapałnych uszkodzeń istoty białej, występujących w mózgach noworodków był wielokrotnie dyskutowany. Często spotykane w tych uszkodzeniach ogniska martwicy skrzepowej są przez większość autorów uważane za martwice ischemiczne (De Reuck i wsp. 1972; Leech, Alvord 1974; Friede 1975; Larroche 1977), ponieważ ich topografia związana jest z charakterystycznym unaczynieniem okolicy okołokomorowej u noworodka. Na tym etapie rozwoju okołokomorowa istota biała jest zaopatrywana w krew przez prymitywne zespoły tętnico-żylny, których tętnice odchodzące od sieci oponowej są bardzo długie, oddają nie-liczne gałązki w swoim przebiegu, nie tworzą prawdziwych anastomoz i rozkrzewiają się obficie w głębokich warstwach istoty białej. Badania angiograficzne De Reuck'a (1971) wykazały istnienie trzech typów unaczynienia okołokomorowego tworzących trzy typy obszarów końcowych, przedstawionych schematycznie na ryc. 1.



Ryc. 1. Schemat typów pograniczy unaczynienia okołokomorowego. Splot naczyniówkowy i światło komory w górze ryciny, poniżej wyściółka i istota biała z unaczyniającymi ją tętnicami (wg De Reucka 1977).

Fig. 1. Scheme illustrating the types of borderlines of periventricular vascularization. Choroid plexus and ventricular lumen in the upper part of the scheme. Below: ependyma and white matter with arteries (after De Reuck 1977).

Pierwszy typ (ryc. 1A) znajduje się na krańcach obszaru unaczynienia długiej tętnicy oddającej drobne gałązki w ścianie komory; drugi typ (ryc. 1B) — między obszarami unaczynień długiej oponowej tętnicy przesywa-

jącej i krótkich odkomorowych gałęzi tętnicy naczyniówkowej; trzeci typ (ryc. 1C) — pomiędzy odkomorowymi i dokomorowymi gałęziami długich tętnic odoponowych. Głębokie tętnice przesywające, które tworzą opisane powyżej typy obszarów granicznych unaczynienia, rozgałęziają się dopiero w okolicy okołokomorowej i nie tworzą ze sobą połączeń anastomotycznych, są anatomicznie i czynnościowo końcowe. W tej sytuacji okolica okołokomorowa jest szczególnie narażona na zaburzenia ukrwienia, których nie może wyrównać przepływ oboczny. Zamknięcie jednej tętnicy przesywającej powoduje niedokrwienie dużych obszarów istoty białej bez możliwości uzupełnienia przepływu.

Badaniem neuropatologicznym 33 mózgów noworodków stwierdzono w okolicy okołokomorowej różne typy uszkodzeń. Wystąpiły one w przypadkach obciążonych w większości uogólnionym niedotlenieniem i zakażeniem. W żadnym z nich nie znaleziono zakrzepów ani zatorów w dużych naczyniach mózgu i sieci oponowej (Kozłowski, w druku). Poszukując czynników, które mogłyby w takim zespole zmian odegrać rolę w powstawaniu martwic w istocie białej podjęto badania, które miały na celu:

- 1) stwierdzenie w jakim stopniu umiejscowienie poszczególnych typów zmian odpowiada topografii unaczynienia końcowego okolicy okołokomorowej,

- 2) sprawdzenie czy w drobnych naczyniach nie występują mikrozakrzepy, które mogłyby być przeszkodą w przepływie krwi i przyczyną powstawania martwic.

MATERIAŁ I METODY

Z 571 mózgów noworodków zmarłych w Klinice Położniczej Instytutu Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie w okresie od 1963 do 1977 roku wybrano 50 mózgów, w których mikroskopowo stwierdzono uszkodzenia okołokomorowej istoty białej nie były elementem okołokomorowych zmian zapalnych. Skrawki pobrane przez półkule mózgu na trzech poziomach oraz przez pień mózgu i mózdzek były rutynowo barwione fioletem krezylu, hematoksyliną-eozyną i metodą Heidenheina. Ponadto skrawki z mózgu i narządów wewnętrznych dobarwiano metodą Weigerta i PAS dla uwidocznienia mikrozakrzepów.

Przy poszukiwaniu i ocenie mikrozakrzepów kierowano się kryteriami opracowanymi przez Boyda, Bleyla i Remmele i podanymi przez Hajduka (1975, 1977). Według nich przyżyciowe zakrzepy w średnich i drobnych naczyniach mają mniej więcej równoległe ułożenie pasm włókniaka zgodne z prądem krwi, są silnie hemogenne, barwią się intensywnie metodą PAS i innymi metodami specyficznymi na włókniak, w ich obrębie nie ma płytek krwi, a zwłaszcza krwinek czerwonych, a w sinusoidach i włóścinkach są to zbite strąty silnie barwiące się metodą PAS i innymi metodami na włókniak.

WYNIKI

Na podstawie analizy obrazu mikroskopowego uszkodzeń istoty białej podzielono materiał na cztery grupy (Tabela 1).

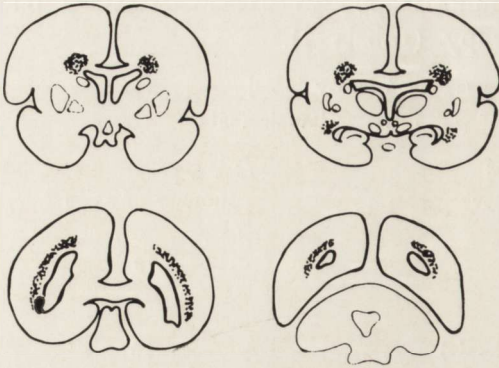
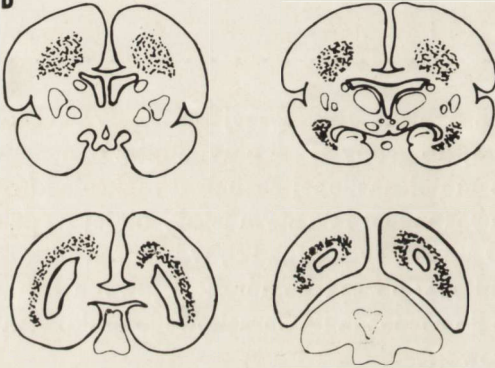
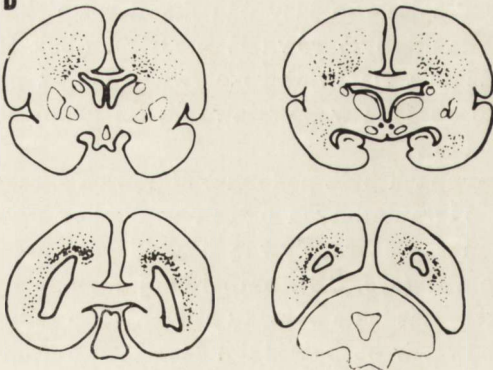
Tabela 1. Typy uszkodzeń istoty białej
Table 1. The types of white matter impairments

Uszkodzenia okołokomorowej istoty białej Impairments of periventricular white matter	Liczba przypadków Number of cases
Grupa A — martwica skrzepowa Group A — thrombotic necrosis	10
Grupa B — martwica rozplywna (rozmiękanie) Group B — liquefaction	14
Grupa C — rozpad jamisty Group C — cavernous decomposition	4
Grupa D — uszkodzenie obrzękowe istoty białej Group D — edematous damage of white matter	23

Do grupy A zaliczono przypadki z ogniskami wczesnej martwicy skrzepowej z niewielkim odczynem glejowym, do grupy B — przypadki z ogniskami rozmiękania w stadium bardziej lub mniej nasilonej rozbiórki makrofagowej. Trzy przypadki z daleko posuniętym rozpadem jamistym istoty białej wydzielono jako odrębną grupę C. Grupę D stanowiły przypadki, w których mikroskopowo stwierdzono rozluźnienie podłoża, obrzęk komórek glejowych i prześięki przynaczyniowe upoważniające do rozpoznania obrzękowego uszkodzenia istoty białej w okolicy okołokomorowej.

Wśród zmian obrzękowych spotykano także, w których widoczne były małe ogniska rozpadu podłoża z obecnością pojedynczych makrofagów, a wśród przypadków rozmiękania niewielkie ogniska wyraźnej martwicy rozplywnej otoczone większym polem obrzęku. Przejście między ogniskami rozmiękania a jamistym, rozległym rozpadem tkanki było również nieostre, obok jam już wykształconych widać było świeże pola martwicy rozplywnej. Obraz morfologiczny sugeruje więc istotną rolę obrzęku w powstawaniu tej grupy uszkodzeń istoty białej mózgu noworodków.

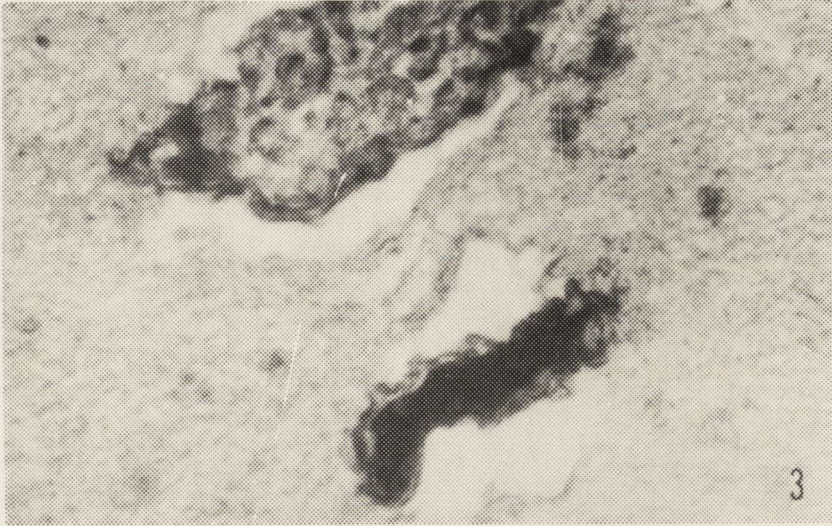
Topografia zmian we wszystkich grupach była podobna. Martwica skrzepowa występowała w postaci dobrze odgraniczonych ognisk w okolicy okołokomorowej (ryc. 2A), w grupie z martwicą rozplywną uszkodzenia zajmowały nieco większy obszar istoty białej (ryc. 2B), najbardziej rozlane były ogniska obrzęku (ryc. 2D). Największe nasilenie obrzęku stwierdzano jednak, tak jak w grupie z martwicą skrzepową, w bezpośrednim sąsiedztwie komór; zmiany nie sięgały nigdy okolicy podkorowej.

A**B****D**

Ryc. 2. Topografia uszkodzeń istoty białej w grupach A, B i D.

Fig. 2. Topography of white matter impairments in groups A, B and D.

Mikrozakrzepy stwierdzono w siedmiu przypadkach. Dawały silnie dodatnią reakcję PAS i barwiły się granatowo-czarno metodą Weigerta (ryc. 3, 4).



Ryc. 3. Okolokomorowa istota biała, mniejsze naczynie zamknięte przez zakrzep włóknikowy. PAS. Pow. 820 \times .

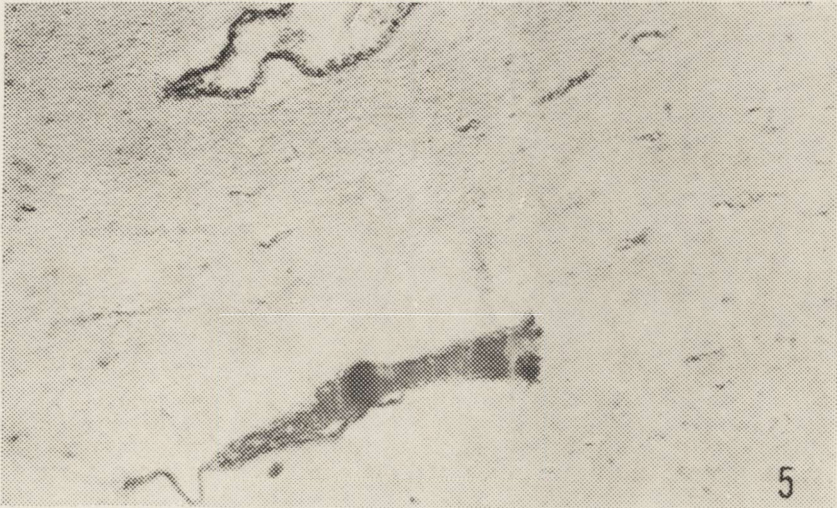
Fig. 3. Periventricular white matter, small vessel occluded by fibrinous thrombus. PAS. $\times 820$.



Ryc. 4. Grupa B. Przyścienna zakrzepica żylna. PAS. Pow. 80 \times .

Fig. 4. Group B. Perimural venous thrombosis. PAS. $\times 80$.

Z reguły mikrozakrzepy były liczne, rozsiane, zlokalizowane w drobnych i średnich naczyniach, zamykające światło naczyń całkowicie (ryc. 5) lub częściowo (ryc. 6) w postaci zakrzepicy przyściennej. Zamknięte zakrzepami



Ryc. 5. Okolokomorowa istota biała, naczynie — w dole zdjęcia — całkowicie zamknięte zakrzepem, z obrzękiem przynaczyniowym. PAS. Pow. 330 \times .

Fig. 5. Periventricular white matter. Left corner — vessel totally occluded with a thrombus, perivascular edema. PAS. $\times 330$.



Ryc. 6. Mikrozakrzep prawie całkowicie zamykający światło naczynia. Weigert. Pow. 820 \times .

Fig. 6. Microthrombus occluding almost completely vascular lumen. Weigert. $\times 820$.

były drobne tętniczki opony miękkiej, naczynia korowe przebiegające prostopadle do powierzchni kory oraz drobne naczynia istoty białej. W dwóch przypadkach były to drobne naczynia przebiegające tuż przy wyściółce komór bocznych. Spośród siedmiu mózgow z mikrozakrzepami tylko w dwóch przypadkach stwierdzono je w krążeniu żylnym. Były nieliczne, zamykały światło drobnych żyłek w okolicy korowo-podkorowej. W przypadkach, w których stwierdzono mikrozakrzepy nie znaleziono ich w ogniskach uszkodzenia istoty białej lub ich bezpośrednim sąsiedztwie.

W badaniu mikroskopowym narządów wewnętrznych znaleziono w tych samych przypadkach liczne mikrozakrzepy w drobnych naczyniach nerek, płuc, nadnerczy oraz sporadycznie w wątrobie i mięśniu serca.

W pięciu innych przypadkach spotykano w świetle naczyń zagęszczone osocze, silnie barwiące się hematoksyliną-eozyną, słabiej metodą PAS, miejscami nieco ziarniste, często układające się przy ścianie naczynia, bez krwinek. W tych przypadkach barwienie na włóknik nie było jednak wystarczająco przekonujące, więc przypadki te uznano za wątpliwe.

W jednym z nich klinicznie stwierdzona skaza krwotoczna przemawiała za wystąpieniem zespołu wykrzepienia wewnątrznacyniowego. Skazę krwotoczną stwierdzono ponadto w trzech innych przypadkach. Jeden z nich miał mikroskopowo widoczne mikrozakrzepy, w pozostałych dwóch, mimo istnienia skazy nie udało się morfologicznie uchwycić mikrozakrzepów.

Przypadki, w których badania morfologiczne i dane kliniczne upoważniły do pewnego lub bardzo prawdopodobnego rozpoznania zespołu wykrzepienia wewnątrznacyniowego zestawiono w tabeli 2. Zawarte w niej dane wskazują, że zespół ten wystąpił zarówno u wcześniaków, jak u noworodków donoszonych w powiązaniu ze wszystkimi typami uszkodzeń okołokomorowych. Nie rozpoznano go w żadnym z przypadków grupy C zawierającej zmiany stare, na etapie rozpadu jamistego.

OMÓWIENIE

We wszystkich opisanych w niniejszej pracy typach uszkodzeń istoty białej uderzająca jest powtarzalność topografii zmian, zgodnej z mapą granic unaczynienia tętniczego. Jak wspomniano we wstępie, powiązanie martwicy skrzepowej z granicznymi obszarami unaczynienia tętniczego jest znane (De Reuck 1977). Przedstawiona analiza neuropatologiczna wskazuje wyraźnie, że lokalizacja uszkodzeń obrzękowo-rozmięknieniowych odpowiada również tym okolicom. Zespół rozsianego wykrzepienia śródnacyniowego — disseminated intravascular coagulation (DIC) — wikała szereg różnych stanów chorobowych o bardzo różnej etiologii. W patologii okołoporodowej noworodka są to: wstrząs różnego pochodzenia, niewydolność krążeniowo-oddechowa, zaburzenia przepływu — zastój w mikrokrążeniu, niedotle-

nienie, odwodnienie, bakteremia, wiremia, toksemia, oraz stany pooperacyjne, zwłaszcza po zabiegach z krążeniem pozaustrojowym. DIC wywołany jest przez bardzo różne czynniki, jak endotoksyny, koloidy, kompleksy antygen-przeciwciało krążące we krwi, uszkodzenie śródbłonek naczyń i inne (Łopaciuk 1974; Hajduk 1975; 1977). W analizowanej grupie przypadków wystąpiły liczne z wyżej wymienionych czynników znanych jako mogące wywołać DIC (Kozłowski 1982), o czym świadczą cechy niedotlenienia takie jak krwotoki podpajęczynówkowe, około- i dokomorowe oraz zakażenia — zapalenie opon, zapalenie płuc czy uogólniona posocznica, które stwierdzono u tych noworodków (Tabela 2).

Tabela 2. Współistnienie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego z niedotlenieniem i zakażeniem OUN

Table 2. The coexistence of intravascular clotting syndrome with hypoxia and CNS infection

	Grupa A — Group A			Grupa B — Group B						Grupa D — Group D				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Martwica skrzepowa Thrombotic necrosis														
Martwica rozplywna Liquefaction														
Uszkodzenie obrzękowe Edematous damage														
Wiek rozwojowy mózgu (Hbd)	35	37	38	27	29	29	28	39	25	25	31	37	37	39
Developmental age of brain (HBD)														
Mikrozakrzepy Microthrombi	+/-	+	+	+					+/-	+	+/-	+	+/-	+/-
Skaza krwotoczna Hemorrhagic diathesis			+		+			+						+
Cechy niedotlenienia Features of hypoxia	+	+	+/-	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Cechy zakażenia Features of infection			+		+			+	+	+		+	+	+

Hbd — tygodnie ciąży

HBD — weeks of pregnancy

Czynność układów krzepnięcia i fibrynolizy polega na ciągłym procesie wykrzepiania fibrynogenu i równie stałym upłynnianiu włókniaka wyściełającego cienkim filmem śródbłonek naczyń krwionośnych. Wzrost aktywności procesów krzepnięcia prowadzi do uwolnienia czynnej trombiny, agre-

gacji płytek i powstania fibryny. Proces ten jest skojarzony z aktywacją fibrynolizy i pojawieniem się produktów rozpadu fibrynogenu i włókniaka. W wyniku wyczerpania się własności fibrynolitycznej ustroju może dochodzić do zamknięcia drobnych naczyń narządów przez materiał bogaty we włókniak. Jeśli to zjawisko ma charakter uogólniony dochodzi do powstania zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (Łopaciuk 1974; Müller-Berghaus 1977). Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe charakteryzuje się obecnością zakrzepów w mikrokrażeniu jest zjawiskiem przejściowym. Według Robboy i wsp. (1972) i Craane i wsp. (1978) znalezienie nawet pojedynczych mikrozakrzepów przemawia za wystąpieniem rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego.

Zakrzepy mogą także powstawać w mechanizmie parakoagulacji, gdy w wybranym obszarze naczyniowym powstają zlepy płytek krwi i włókniaka w sposób natychmiastowy, z ominięciem powolniejszego procesu enzymatycznego. Czynniki agregujące płytki (endotoksyny, adrenalina, serotonina, kolagen) powodują powstawanie odwracalnych agregatów, potem uwalnia się czynnik płytkowy 4, nasilający agregację, który przez nieenzymatyczne wytrącanie fibryny z rozpuszczalnych kompleksów monomerów fibryny powoduje szybkie odkładanie się złożeń włókniaka w naczyniach (Kotschy 1970; Krug i wsp. 1971).

W przyżyciowym rozpoznaniu DIC największe znaczenie mają wyniki badań krwi, obniżenie poziomu fibrynogenu i czynnika V, obniżenie liczby płytek krwi czy też podwyższenie poziomu produktów rozpadu fibrynogenu (FDP) przy ujemnym wyniku testu na parakoagulację. Analizując materiał przedstawiony w niniejszej pracy nie dysponowano niestety wynikami takich badań.

Kliniczne objawy skazy krwotocznej towarzyszą DIC w około 40—48% przypadków (Bovie, Oven 1977; Cash 1977), ale stwierdzenie skazy niezbiecie przemawia za zaistnieniem zaburzeń krzepnięcia.

W dostępnej literaturze nie udało się znaleźć prac łączących okolokomorowe uszkodzenia mózgu noworodka z DIC. Jedynie Hajduk (1975), analizując grupę 140 noworodków zmarłych w okresie okołoporodowym, stwierdził w 40 mózgach wylewy krwawe, wśród nich w 38 znalazł mikrozakrzepy, w kilku przypadkach (autor nie podaje w ilu) stwierdził mikrozakrzepy w obrębie ognisk rozmiękania. W 22 przypadkach wystąpiły objawy uogólnionej skazy krwotocznej.

Nie zawsze jednak zespół wykrzepiania śródnaczyniowego wiąże się z uszkodzeniem tkankowym. Przy sprawnie działającym układzie fibrynolitycznym powstałe przy przelotnym zaburzeniu krzepnięcia mikrozakrzepy są szybko upłynniane. Inna sytuacja powstaje, gdy zgon noworodka następuje tak szybko, że zmiany morfologiczne w narządach nie zdążyły się jeszcze wykształcić, choć stwierdza się mikrozakrzepy w naczyniach.

Nieznaalezienie w preparatach mikroskopowych mikrozakrzepów w naczyniach narządów wewnętrznych nie wyklucza zaistnienia wykrzepiania śródnaczyniowego przed zgonem. Mikrozakrzepy mogły się wytworzyć i spowodować nawet rozległe uszkodzenia tkankowe, jak martwice i krwotoki, ale jeśli nie spowodowały bezpośrednio zgonu, mogły ulec fibrynolizie lub organizacji i rozmiękaniu, i wtedy w narządach wewnętrznych widzimy tylko morfologiczne wykładniki uszkodzenia bez śladów mikrozakrzepów (Rudowski 1972; O'Brien 1977; Hajduk 1978; Wasiutyński i wsp. 1978). Przy niewielkim nasileniu zaburzenia wykrzepiania mogą występować nawet kilkakrotnie w niewielkich odstępach czasu, mogą klinicznie dawać obraz nawracającej skazy krwotocznej, a więc plamicę skórną, krwawienia z błon śluzowych, krwawe biegunki, a w narządach po sekcji mikroskopowo można stwierdzić uszkodzenia tkankowe i krwotoki, ale bez mikrozakrzepów. Mogą też one ulegać fibrynolizie już po śmierci (Parafiniuk i wsp. 1977). Tak więc zmiany mikroskopowe w narządach wewnętrznych, których można spodziewać się w przypadkach z DIC, zależą nie tylko od nasilenia zaburzeń wykrzepiania ale także od momentu wystąpienia tych zaburzeń, czasu ich trwania, czasu, jaki upłynął do momentu zgonu noworodka, oraz od czasu upływającego od zgonu do pobrania wycinków przy sekcji.

W przebadanym materiale wśród 51 przypadków z uszkodzeniami okołokomorowej istoty białej w 47 zmiany były raczej świeże. W siedmiu spośród nich rozpoznano morfologicznie objawy DIC. W trzech dalszych kliniczne stwierdzenie skazy krwotocznej pozwalało na rozpoznanie tego zespołu, wreszcie istniały cztery przypadki wątpliwe, ale bardzo prawdopodobne. Wydaje się, że wobec przemijalności zmian uchwytnych w badaniu morfologicznym, obserwowanych w przebiegu DIC, rozpoznanie tego zespołu prawie w 30% przypadków, może być podstawą uzasadnionego przypuszczenia, że DIC może powodować miejscowe zaburzenia ukrwienia w obrębie granicznych pól unaczynienia w okolicy okołokomorowej, przyczyniając się do powstania uszkodzeń okołokomorowych istoty białej. Wybór przypadków o krótkim czasie przeżycia pozwolił na przeprowadzenie takiej analizy, która nie byłaby możliwa w przypadkach ze starymi zmianami martwiczymi w mózgu.

П. Б. Козлѳвски

ПОВРЕЖДЕНИЯ ОКОЛОЖЕЛУДОЧКОВОГО БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА
ГОЛОВНОГО МОЗГА НОВОРОЖДЕННОГО И СИНДРОМ
СРЕДИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Резюме

В статье проанализированы случаи, в которых при помощи микроскопа констатировано повреждение околожелудочкового белого вещества в отношении: 1) констатации, в какой степени расположение отдельных типов измене-

ний отвечает топографии конечной васкуляризации околожелудочковой области, 2) проверки, не выступают ли в мелких сосудах микротромбозы, которые могли бы быть препятствием для кровотока и причиной возникновения некрозов.

Материал был разделен на 4 группы в зависимости от рода повреждения околожелудочкового белого вещества: коагуляционного, колликвационного некроза, пещеристого разложения отечного повреждения белого вещества.

Топография изменений во всех группах была повторяема и в большинстве случаев отвечала карте границ артериальной васкуляризации. Почти в 30% случаев был диагностирован синдром средисосудистого свертывания. Это стало основанием для обоснованного предположения, что синдром средисосудистого свертывания может вызывать местные нарушения кровоснабжения в пределах граничных полей васкуляризации в околожелудочковой области, способствуя возникновению околожелудочковых повреждений белого вещества.

P. Kozłowski

IMPAIRMENTS OF PERIVENTRICULAR WHITE MATTER IN NEWBORN BRAIN AND INTRAVASCULAR CLOTTING SYNDROME

Summary

Cases with microscopically confirmed damage of periventricular white matter were analyzed with the following aims: 1 — to establish in what degree the location of the particular types of changes corresponds to the topography of terminal vascularization of the periventricular area and 2 — to find out the possible occurrence in small vessels of microthrombi, which could hamper the blood circulation and might be the cause of necrosis.

The material was divided into 4 groups according to the type of impairment of the periventricular white matter: thrombotic necrosis, liquefaction, cavernous decomposition and edematous damage.

The topography of changes in all groups was reproducible and largely corresponded to the map of arterial vascularization.

In almost 30% of case there was diagnosed the intravascular clotting syndrome (DIC). This observation allows to presume that, DIC may produce local impairment of blood supply within the terminal areas vascularization in the periventricular region, leading to periventricular damage of the white matter.

PIŚMIENICTWO

1. Bovie E. J. W., Owen C. A.: Diagnosis of bleeding and coagulation disorders. W: Recent advances in blood coagulation. Red. L. Poller. Churchill, Livingstone, Edinburgh 1977, 59—91.
2. Cach J. D.: Disseminated intravascular coagulation. W: Recent advances in blood coagulation. Red. L. Poller. Churchill, Livingstone, Edinburgh 1977, 293—313.
3. Craane H., Emeis I. I., Lindeman I., Nieuwenhuizen W.: Immunoenzymehistochemical detection of fibrin microthrombi during disseminated intravascular coagulation in rats. Histochemistry 1978, 57, 97—105.
4. De Reuck J.: The periventricular arterial vascularization and the anatomy of cerebral infarction. Eur. Neurol. 1971, 5, 321—334.

5. De Reuck J., Chatta A., Richardson E. P. Jr.: Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia of infancy. *Arch. Neurol.* 1972, 27, 229—236.
6. De Reuck J. L.: The significance of the arterial angioarchitecture in perinatal cerebral damage. *Acta Neurol. Belg.* 1977, 77, 65—94.
7. Friede R. L.: *Developmental neuropathology*. Springer Verlag, Berlin 1975.
8. Hajduk A.: Znaczenie zespołu rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego w patologii noworodków i niemowląt. Praca doktorska, Lublin 1975.
9. Hajduk A.: Ocena mikroskopowa rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego u noworodków i niemowląt. *Patol. Pol.* 1977, 28, 177—189.
10. Hajduk A.: Zmiany morfologiczne u noworodków i niemowląt towarzyszące rozlanym zakrzepom wewnątrznaczyniowym. *Patol. Pol.* 1978, 29, 179—188.
11. Kotschy M.: Aktywacja plazminy we krwi ludzkiej. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1970, 24, 231—248.
12. Kozłowski P.: Pathomechanism of periventricular white matter necrosis in newborns. Preliminary report. *Neuropat. Pol.*, 1982, w druku.
13. Krug H., Dziewolska M., Sidor-Siwiek H.: Patomechanizm i diagnostyka rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1971, 25, 687—697.
14. Larroche J. C.: Developmental pathology of the neonate. *Excerpta Med.* 1977, 399—441.
15. Leech R. W., Alvord E. C. Jr.: Morphologic variations in periventricular leukomalacia. *Am. J. Pathol.* 1974, 74, 591—600.
16. Łopaciuk S.: Patofizjologia zakrzepów. W: *Zakrzepy i powikłania zatorowe w chirurgii*. Red. W. Rudowski, PZWL, Warszawa 1974.
17. Müller-Berghaus G.: Pathophysiology of generalized intravascular coagulation. *Semin. Thromb. and Hemostasis*, 1977, 3, 209—246.
18. O'Brien J. R.: The prothrombotic state. W: *Recent advances in blood coagulation*. Red. L. Poller. Churchill, Livingstone, Edinburgh 1977, 241—267.
19. Parafiniuk W., Januszewski J., Miętkiewicz J.: Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe (DIC). *Patol. Pol.* 1977, 28, 191—197.
20. Robboy S. J., Colman R. W., Minna J. D.: Pathology of disseminated intravascular coagulation. *Human Pathol.* 1972, 3, 327—343.
21. Rudowski W.: *Wstrząs, patogeneza, leczenie*, PZWL, Warszawa 1972.
22. Wasiutyński A., Błachowska-Jakubczyk B., Wyhowski J., Palester-Chlebowczyk M.: Patomorfologia mikrozatorowości płucnej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1978, 60, 295—301.

Adres autora: Pracownia Neuropatologii Rozwojowej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa

BARBARA GAJKOWSKA, JERZY W. BOROWICZ

WPLYW EGZOGENNEJ WAZOPRESYNY NA UKŁAD PODWZGÓRZOWO-PRZYSADKOWY MÓZGU SZCZURA

Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik: prof. dr J. W. Borowicz

Hormony neuroprzysadkowe są syntetyzowane w jądrze nadwzrokowym (SO), w jądrze przykomorowym (PV) oraz prawdopodobnie w jądrze nadskrzyżowaniowym (Swaab, Pool 1975; Vandesande i wsp. 1975). Wazopresyna i oksytocyna pochodzą z dwóch pierwszych jąder (SO i PV) i są przenoszone drogą podwzgórzowo-przysadkową do nerwowej części przysadki. Na podstawie ostatnich doniesień (Tasso, Picard 1976) można sądzić, że wazopresyna i oksytocyna są wytwarzane zarówno w jądrze nadwzrokowym, jak i przykomorowym, lecz w odrębnych neuronach. Jak wykazały liczne badania immunocytochemiczne nie są to jedyne miejsca syntezy tych hormonów; są one ponadto wykrywane w pozapodwzgórzowych drogach i komórkach mózgu różnych zwierząt (Buijs 1978; Buijs i wsp. 1978).

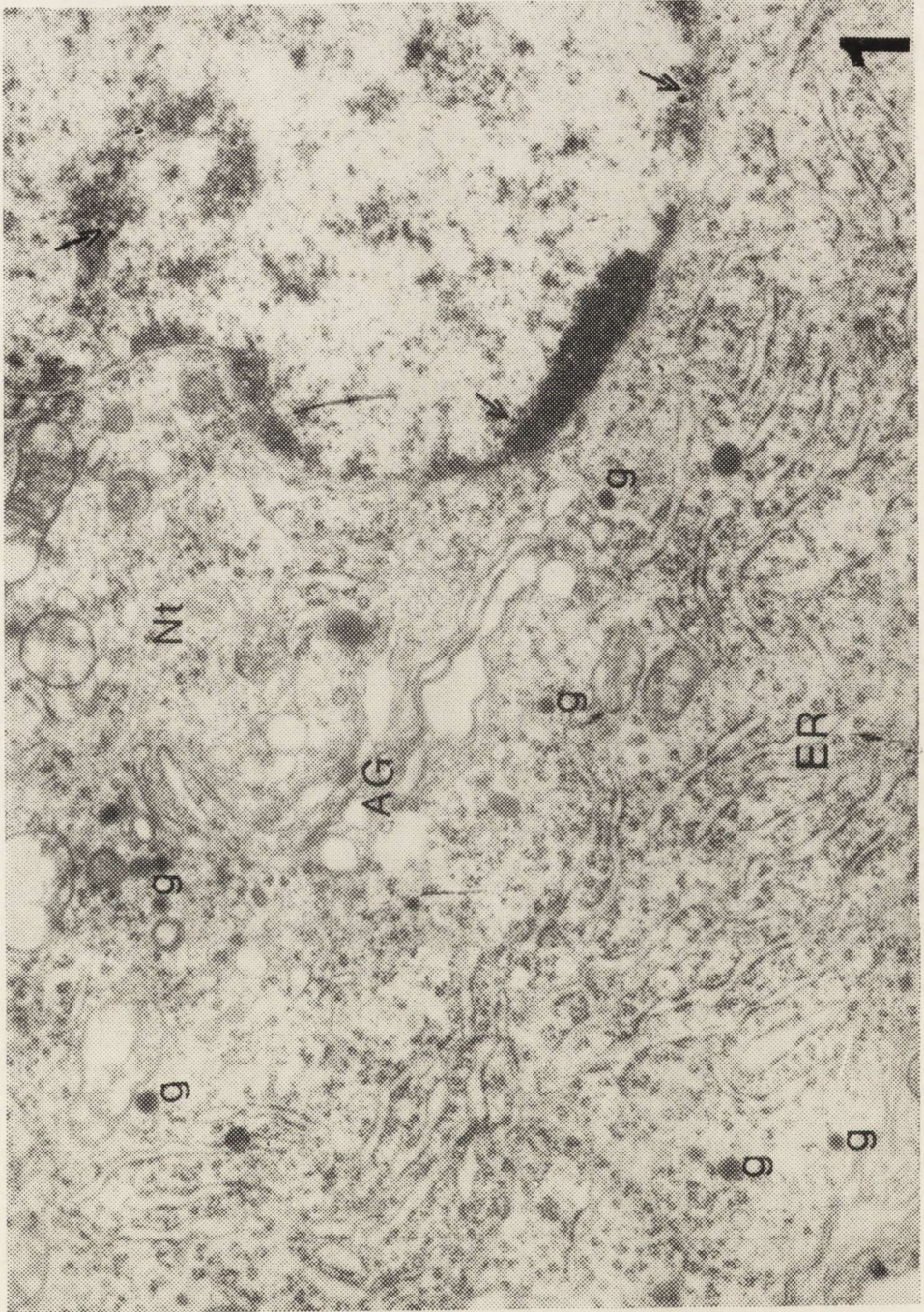
Celem niniejszej pracy była próba ustalenia czy egzogenna wazopresyna wpływa na modyfikację ultrastruktury neuronów odpowiedzialnych za jej syntezę, a co za tym idzie na reakcję całego układu podwzgórzowo-przysadkowego.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano na 17 szczurach, samcach, szczepu Wistar o wadze 180—200 g. U 9 zwierząt wykonano oznaczenia poziomu wazopresyny we krwi metodą biologiczną (wg Szczepańskiej-Sadowskiej i Sadowskiego*), w tym u 3 zwierząt, którym podano 50 μ U wazopresyny i pobrano krew po 30 min., u 3, którym podano 100 μ U wazopresyny i pobrano krew do analizy po 90 min. oraz u 3 zwierząt kontrolnych.

Do badań mikroskopowo-elektronowych przeznaczono 8 zwierząt: 3 kontrolne oraz 5 doświadczalnych, którym podano do żyły ogonowej 50 μ U

* dane nieopublikowane



wazopresyny w fizjologicznym roztworze NaCl w ilości 0,5 ml. W 30 min. po iniekcji pobierano wycinki z jądra nadwzrokowego i jądra przykomorowego oraz płata nerwowego przysadki. Materiał ten utrwalono w 4% roztworze aldehydu glutarowego w buforze kakodylanowym o pH 7,4 i w 2% OsO₄ w tym samym buforze, następnie odwadniano w alkoholu o wzrastających stężeniach i w tlenku propylenu i zatapiano w Eponie 812. Ultra-cienkie skrawki kontrastowano na siateczkach octanem uranylu i cytrynianem ołowiu. Zdjęcia wykonano w mikroskopie elektronowym JEM 7 A.

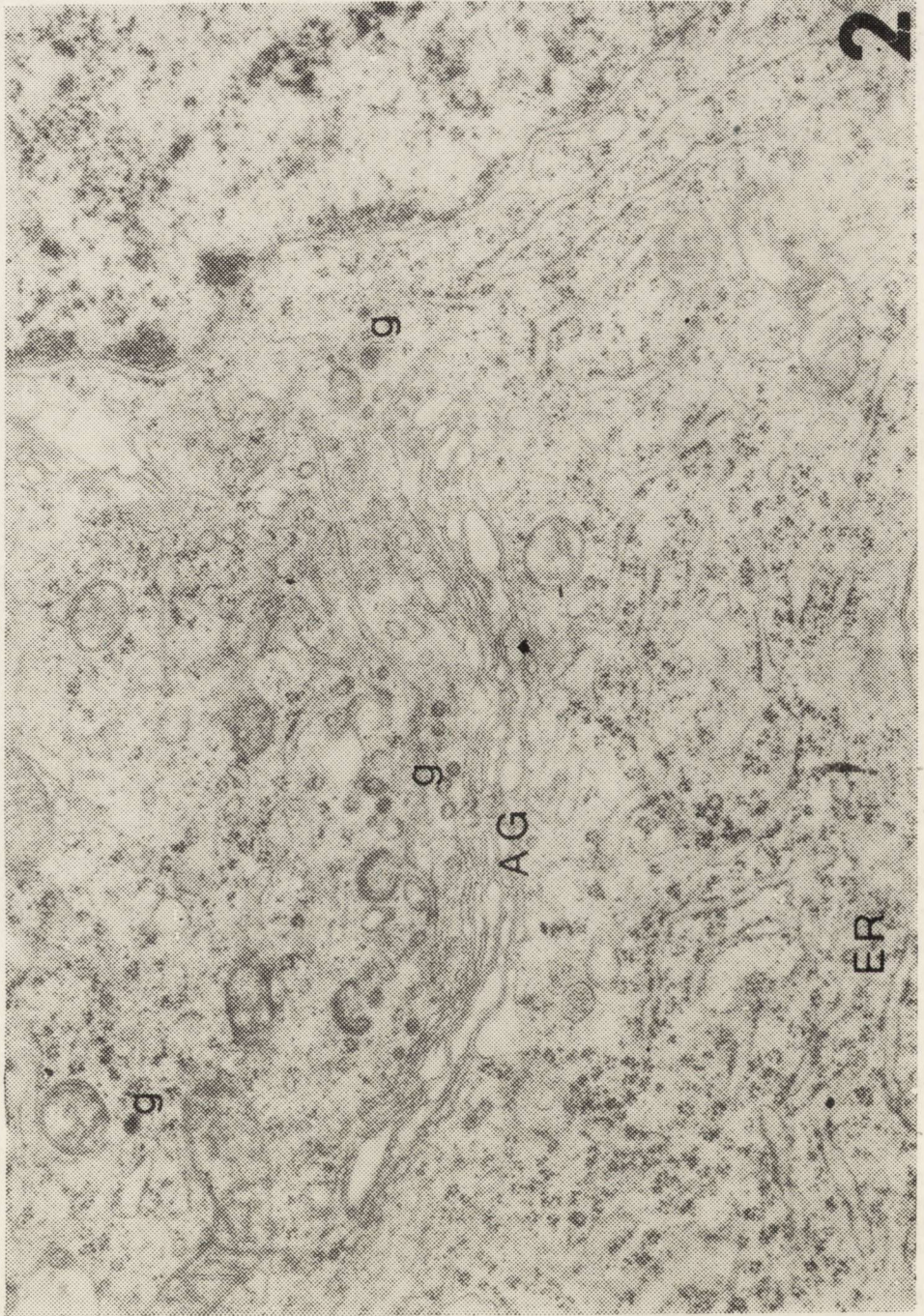
WYNIKI

Szczury, które otrzymały 50 μ U wazopresyny wykazywały zahamowanie diurezy przez okres 45 min., natomiast te, które otrzymały dawkę 100 μ U przez 90 min. Poziom wazopresyny we krwi, badany w okresie pełnego zahamowania diurezy, był podwyższony w stosunku do kontroli o 12 μ U/ml przy dawce 50 μ U i o 30 μ U/ml przy dawce 100 μ U.

Badania mikroskopowo-elektronowe neuronów jądra nadwzrokowego i jądra przykomorowego wykazywały ten sam charakter zmian w obydwu jądrach sekrecyjnych po podaniu wazopresyny. W większości neuronów nie spostrzegano żadnych odchyśleń od normy. Stwierdzono w nich duże, centralnie umieszczone jądro komórkowe, regularnie wypełnione chromatyną, tworzącą niekiedy większe skupienia tuż przy otoczce jądrowej. W jądrach znajdowało się jedno lub dwa jąderka o dużej gęstości elektronowej. Siatka śródplazmatyczna szorstka była bardzo dobrze rozwinięta, zwykle układała się w obwodowych częściach perikarionu. W strefie przyjądrowej obecny był zawsze dobrze rozwinięty aparat Golgiego, z dużą ilością drobnych pęcherzyków o różnej gęstości elektronowej oraz liczne tzw coated vesicles i dojrzale ziarnistości neurosekrecyjne. Ziarnistości neurosekrecyjne znajdowano również w innych częściach perikarionu. W cytoplazmie tych neuronów znajdowała się duża ilość okrągłych lub owalnych mitochondriów, liczne były także polirybosomy oraz neurotubule, których obecność manifestowała się głównie w strefie aparatu Golgiego. Cechą charakterystyczną było niezwyczajnie rzadkie występowanie lizosomów, ciałek gęstych i wielopęcherzykowych (ryc. 1, 2).

Ryc. 1. Jądro nadwzrokowe. We fragmencie jądra komórkowego widoczne niewielkie zagęszczenia chromatyny jądrowej, oraz ziarnistości perichromatynowe (strzałki). W strefie przyjądrowej dobrze rozwinięty aparat Golgiego (AG), liczne ziarnistości neurosekrecyjne (g) i neurotubule (Nt). Obfita siatka śródplazmatyczna szorstka (ER) ułożona na obwodzie. Pow. 13 950 \times .

Fig. 1. Supraoptic nucleus. Slight condensation of nuclear chromatin and perichromatin granules (arrows) in a fragment of cell nucleus. Well developed Golgi apparatus (AG) in the perinuclear zone, numerous neurosecretory granules (g) and neurotubules (Nt). Abundant rough endoplasmic reticulum (ER), located in the periphery. $\times 13 950$.



W obydwu jądrach (SO i PV), oprócz wyżej opisanych i najczęściej występujących, spotykano sporadycznie neurony „ciemne”, o charakterystycznie zagęszczonej cytoplazmie, wypełnionej dużą ilością rybosomów, polirybosomów, mitochondriów i ziarnistości neurosekrecyjnych (ryc. 3). Spotykano również, aczkolwiek rzadko, inny typ neuronów, w których siatka śródplazmatyczna szorstka była nieco uboższa w porównaniu z kontrolą, a dobrze rozwinięty aparat Golgiego wykazywał często duże poszerzenie pojedynczych kanałów. Ilość ziarnistości neurosekrecyjnych była taka jak w neuronach zwierząt kontrolnych, zaś cechą charakterystyczną tych neuronów było występowanie dużej ilości lizosomów, ciał gęstych i ciał wielopęcherzykowych jasnych i ciemnych oraz dość licznych neurotubul (ryc. 4, 5).

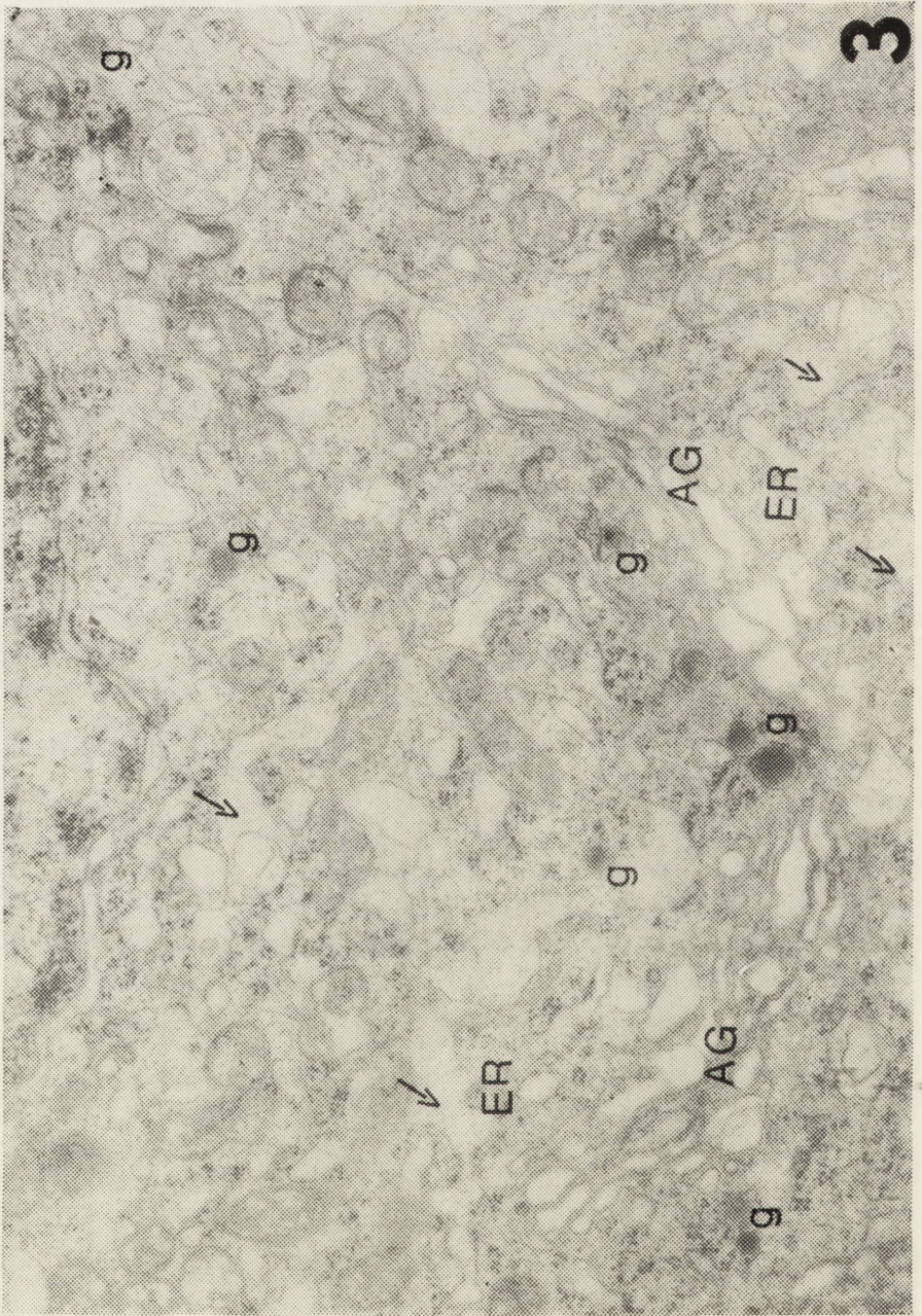
W zakończeniach włókien nerwowej części przysadki znajdowała się znaczna ilość ziarnistości neurosekrecyjnych o dużej gęstości elektronowej, zwykle obłonionych lub o mniejszej gęstości elektronowej, pozbawionych otoczki. Pomiędzy nimi spotykano pojedyncze mitochondria. Mikropęcherzyki spotykano prawie wyłącznie we włóknach z mniejszą ilością ziarnistości neurosekrecyjnych. Obecne były także typowe kule Heringa, tj. silne rozdęcia włókien nerwowych wypełnione szczelnie neurosekretem (ryc. 6, 7). W budowie ultrastrukturalnej płuć cytów nie zaobserwowano żadnych różnic w porównaniu z kontrolą.

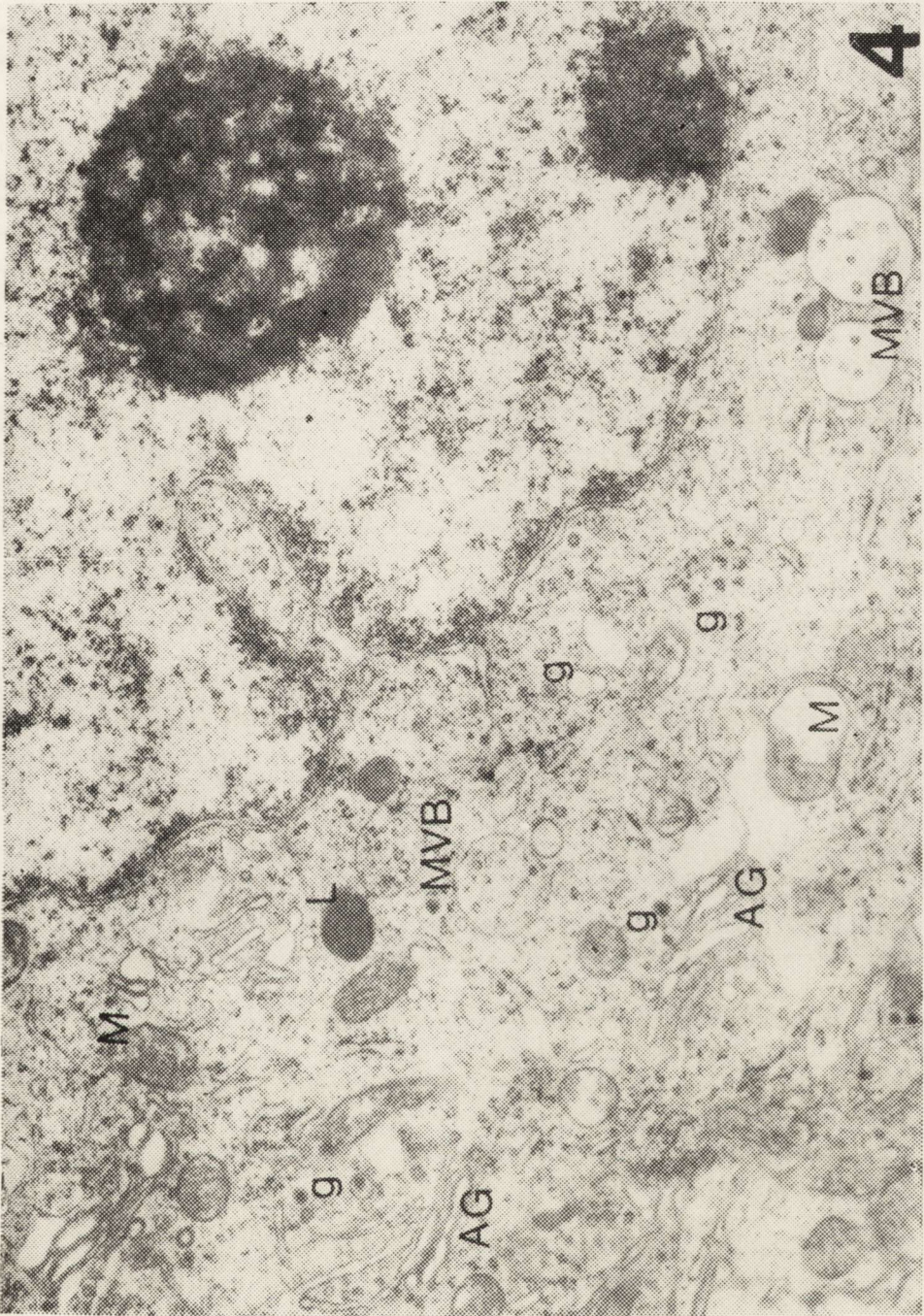
OMÓWIENIE

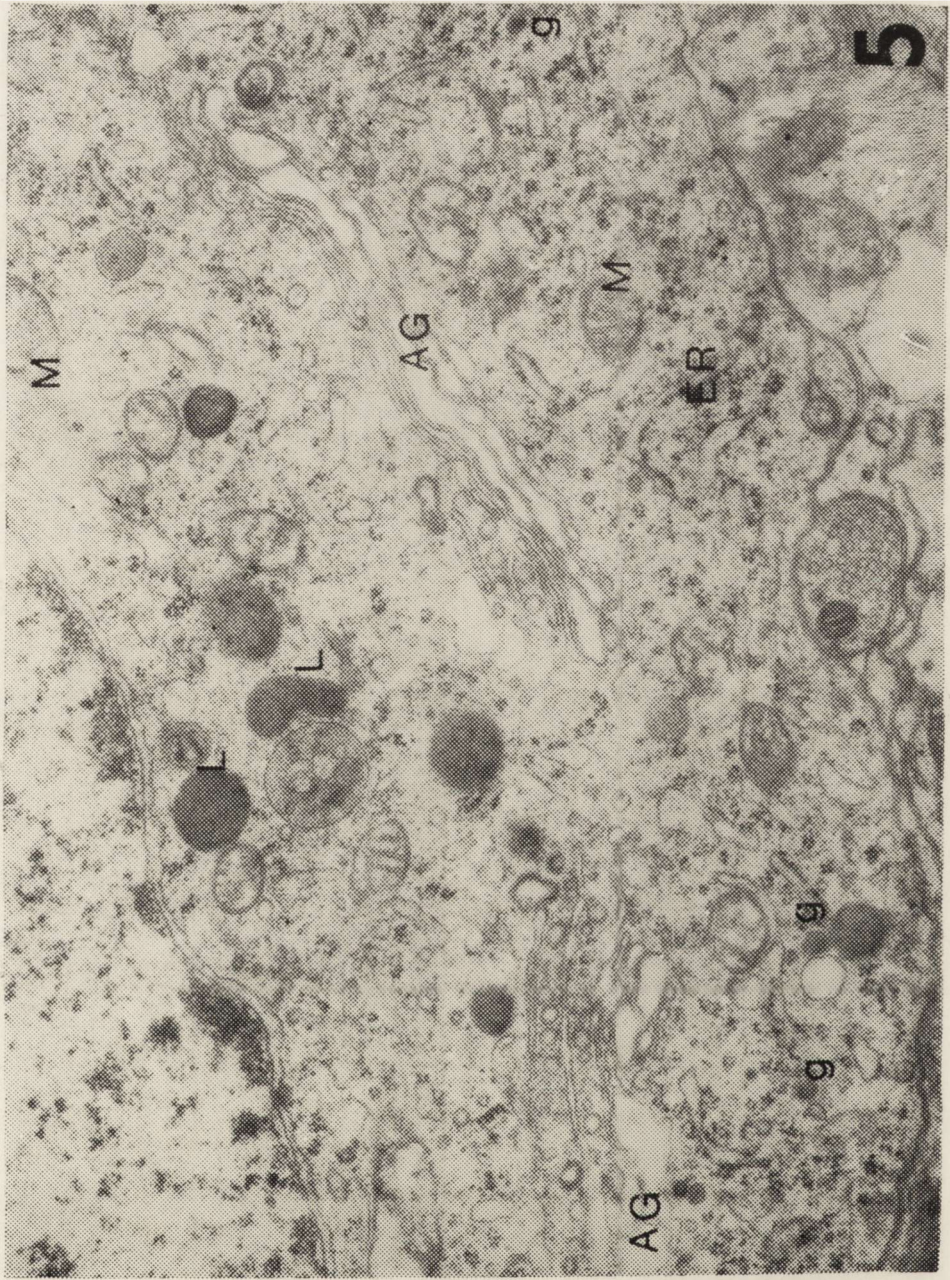
Na podstawie przeprowadzonych badań w mikroskopie elektronowym można przypuszczać, że jednorazowe podanie wazopresyny w dawce 50 μ U wpływa na układ podwzgórzowo-przysadkowy. Zaobserwowane zmiany w budowie ultrastrukturalnej neuronów jądra nadwzrokowego (SO) i jądra przykomorowego (PV) oraz zmiany występujące w zakończeniach włókien nerwowej części przysadki sugerują, że w neuronach SO i PV stwierdzono normalny proces syntezy ziarnistości neurosekrecyjnych w większości komórek sekrecyjnych. Niekiedy, aczkolwiek rzadko, obserwowano syntezę wzmózoną, czego potwierdzeniem było występowanie neuronów „ciemnych”. Według Yukitake i wsp. (1977) oraz na podstawie własnych obserwacji (Gajkowska 1981), są to komórki znajdujące się w jednej z faz cyklu sekrecyjnego, o cechach morfologicznych wskazujących na wzmózoną syntezę białka.

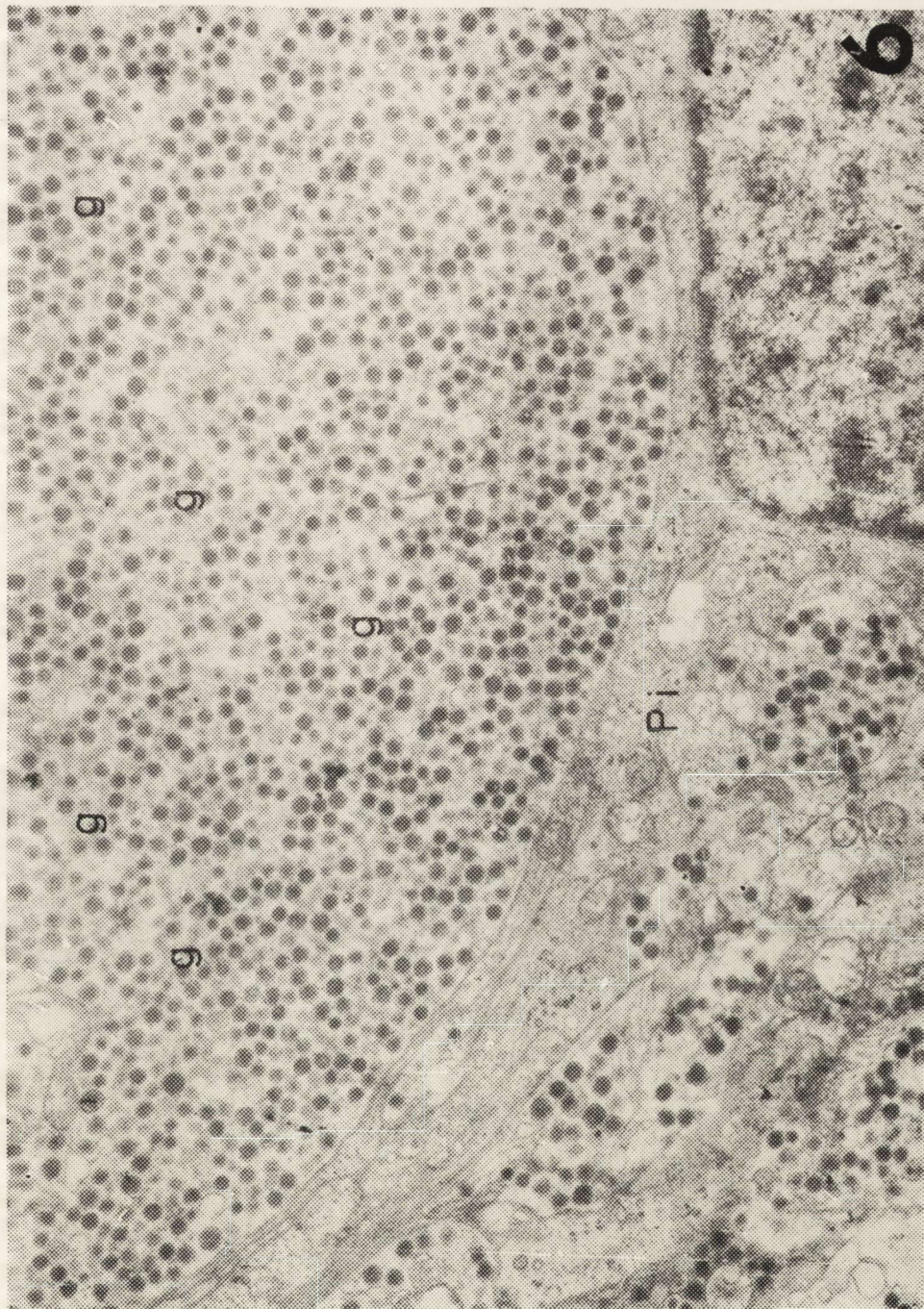
Ryc. 2. Jądro przykomorowe. Widoczny dobrze rozwinięty aparat Golgiego (AG) z dużą ilością pęcherzyków i ziarnistości neurosekrecyjnych (g) w jego okolicy. Dobrze rozwinięta siatka śródplazmatyczna szorstka (ER). Pow. 11 100 \times .

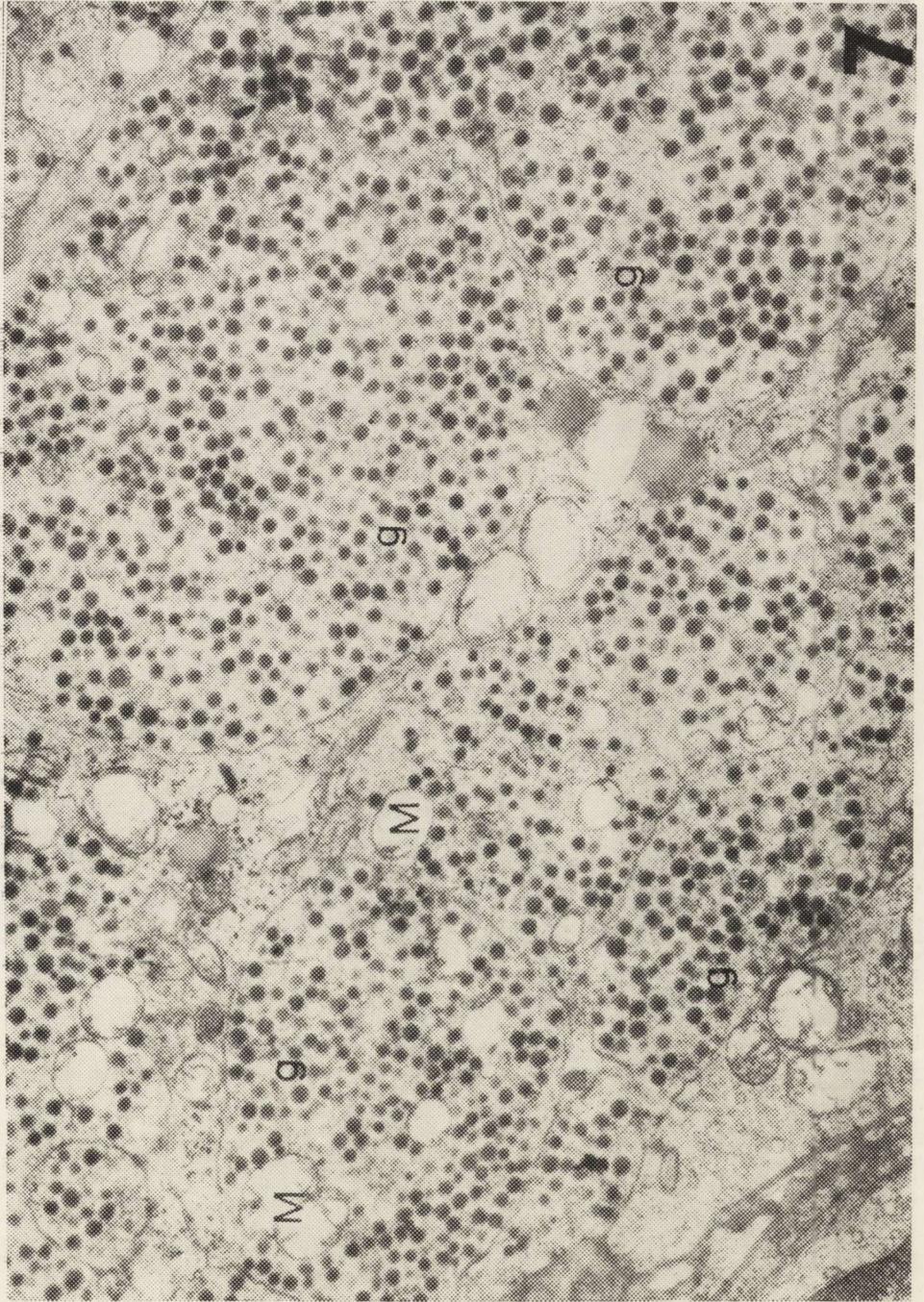
Fig. 2. Paraventricular nucleus. Well developed Golgi apparatus (AG) with numerous vesicles and neurosecretory granules (g) in its vicinity. Well organized rough endoplasmic reticulum (ER). $\times 11 100$.











Nie bez znaczenia wydaje się być obecność neuronów, zawierających nieznacznie mniej ziarnistości neurosekrecyjnych, natomiast dużo lizosomów, ciałek gęstych i ciałek wielopęcherzykowych. Wiadomo, że struktury te biorą udział w procesach „trawienia”, a więc w ten sposób mogą uczestniczyć w regulacji neurosekrecji. Badania Boudier i Picarda (1967) potwierdzają również tę teorię. Obecność neuronów, zawierających bardzo liczne ziarnistości sekrecyjne, zarówno w SO jak i w PV, nasuwa przypuszczenie, że wzrost poziomu egzogennej wazopresyny we krwi nie wpływa bezpośrednio na syntezę ziarnistości neurosekrecyjnych, zawierających także wazopresynę endogenną, lecz może regulować ilość tego hormonu w komórce. Badania Okuno i wsp. (1965) wykazały, że nagły wzrost stężenia wazopresyny we krwi, może działać także hipotermicznie przez obniżenie metabolizmu komórkowego.

Obserwacje mikroskopowo-elektronowe, dotyczące płata nerwowego przysadki po podaniu egzogennej wazopresyny, wykazały obecność kul Heringa

Ryc. 3. Jądro przykomorowe. W cytoplazmie zwraca uwagę duża ilość ziarnistości neurosekrecyjnych (g), dobrze rozwinięty aparat Golgiego (AG), oraz poszerzone kanały siatki śródplazmatycznej szorstkiej (ER), wypełnione substancją kłaczkowatą (strzałki). Pow. 13 950 ×.

Fig. 3. Paraventricular nucleus. Great number of neurosecretory granules (g) in the cytoplasm, well developed Golgi apparatus (AG) and dilated rough endoplasmic reticulum channels (ER), filled with fluffy material (arrows). × 13 950.

Ryc. 4. Jądro nadwzrokowe. Widoczne duże jądro komórkowe z invaginacjami otoczki, oraz jąderko o dużej gęstości elektronowej. W cytoplazmie liczne ciała wielopęcherzykowe jasne i ciemne (MVB), ciała gęste, lizosomy (L), ziarnistości neurosekrecyjne (g), dobrze rozwinięty aparat Golgiego (AG) i liczne drobne mitochondria (M). Pow. 13 950 ×.

Fig. 4. Supraoptic nucleus. Large cell nucleus with invaginations of the membrane and nucleolus of high electron density. In cytoplasm numerous light and dark multivesicular bodies (MVB), dense bodies and lysosomes (L), neurosecretory granules (g), well developed Golgi apparatus (AG) and numerous small mitochondria (M). × 13 950.

Ryc. 5. Jądro przykomorowe. We fragmencie cytoplazmy widoczna duża ilość ciał gęstych i lizosomów (L), dobrze rozwinięty aparat Golgiego (AG), ziarnistości neurosekrecyjne (g), mitochondria (M) oraz miernie rozwinięta siatka śródplazmatyczna szorstka (ER).

Pow. 11 100 ×.

Fig. 5. Paraventricular nucleus. Large number of dense bodies and lysosomes (L) and well developed Golgi apparatus (AG) in a cytoplasm fragment. Beside, neurosecretory granules (g), mitochondria (M) and poorly developed rough endoplasmic reticulum (ER).

× 11 100.

Ryc. 6. Płat nerwowy przysadki. Widoczny fragment kuli Heringa wypełniony szczególnie dużą ilością ziarnistości neurosekrecyjnych (g); obok fragment pituicyta (Pi).

Pow. 10 200 ×.

Fig. 6. Neurohypophysis. Fragment of Herring ball tightly filled with numerous neurosecretory granules (g). In the vicinity — pituicyte fragment (Pi). × 10 200.

Ryc. 7. Płat nerwowy przysadki. Przekroje poprzeczne włókien wypełnione szczególnie ziarnistościami neurosekrecyjnymi (g), w niektórych widoczne nieliczne mitochondria (M) i mikropecherzyki. Pow. 11 200 ×.

Fig. 7. Cross sections of axons filled tightly with neurosecretory granules (g), in some of them mitochondria (M) and microvesicles. × 11 200.

i znaczne gromadzenie się ziarnistości neurosekrecyjnych w zakończeniach włókien. Nieobecność mikropęcherzyków mogłaby wskazywać na zatrzymanie wydzielania, znajdującego się w tych ziarnistościach hormonu do krwioobiegu. Regulacja wydzielania hormonów jest ciągle problemem niewyjaśnionym, a mechanizmy, za pomocą których podwzgórze reguluje wydzielanie wazopresyny czy oksytocyny pozostają również nieznane.

Na podstawie wyników naszych badań można przypuszczać, że egzogenna wazopresyna nie wpływa na syntezę wazopresyny endogennej, natomiast zdecydowanie zmniejsza lub nawet zatrzymuje na pewien czas uwalnianie tego hormonu z włókien płata nerwowego przysadki.

B. Гайковска, Е. Борович

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ВАЗОПРЕССИНА
НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНУЮ СИСТЕМУ МОЗГА КРЫСЫ

Резюме

Было обнаружено, что однократная подача 50 м.е. вазопрессина внутривенно вызывает изменения в ультраструктуре гипоталамо-гипофизарной системы мозга крысы. Наблюдаемые изменения в некоторых нейронах супраоптического и перивентрикулярного ядер обнаружили отсутствие влияния экзогенного вазопрессина на синтез эндогенного вазопрессина. Изменения же, наблюдаемые в волокнах нервной доли гипофиза, указывают на заторможение или замедление секреции этого гормона в кровь.

B. Gajkowska, J. Borowicz

EFFECT OF EXOGENEOUS VASOPRESSIN ON THE HYPOTHALAMO-
-HYPOPHYSEAL SYSTEM OF THE RAT BRAIN

Summary

A single, intravenous administration of vasopressin was shown to produce ultrastructural changes in the hypothalamo-hypophyseal system of the rat brain. The changes observed in some neurons of the supraoptic and paraventricular nuclei revealed the absence of any influence of exogenous vasopressin on the synthesis of endogeneous vasopressin. On the other hand, the changes noted in the axons of neurohypophysis are indicate of the arrest or slowdown of the release of the hormone to the blood.

PIŚMIENNICTWO

1. Boudier J. A., Picard D.: Granulolysis in neurosecretory neurons of the rat supraoptico-posthypophyseal system. *Cell Tiss. Res.* 1976, 172, 39—58.
2. Buijs R. M.: Intra- and extra hypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tiss. Res.* 1978, 192, 423—435.

3. Buijs R. M., Swaab D. F., Dogterom J., van Leeuwen F. W.: Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. *Cell Tiss. Res.* 1978, 186, 423—433.
4. Gajkowska B.: Badania ultrastrukturalne układu podwzgórzowo-przysadkowego mózgu szczura w stresie hipotermicznym. *Neuropat. Pol.* 1981, 19, 21—31.
5. Okuno A. M., Yamamoto M., Itoh S.: Lowering of body temperature induced by vasopressin. *Jap. J. Physiol.* 1965, 15, 378—387.
6. Swaab D. F., Pool C. W.: Specificity of oxytocin and vasopressin immunofluorescence. *J. Endocr.* 1975, 66, 263—272.
7. Tasso F., Picard D.: Ultrastructural identification of granules containing oxytocin and vasopressin. *Nature* 1976, 260, 621—622.
8. Vandesande F., Dierickx K., De Mey J.: Identification of vasopressin-neurophysin producing neurons of the rat suprachiasmatic nuclei. *Cell Tiss. Res.* 1975, 156, 377—380.
9. Yukitake Y., Taniguchi Y., Kurosumi K.: Ultrastructural studies on the secretory cycle of the neurosecretory cells and formation of Hering bodies in the paraventricular nucleus of the rat. *Cell Tiss. Res.* 1977, 177, 1—8.

Adres autorów: Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa

KOMUNIKAT

Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich informuje, że książka pt. „*PODSTAWY NEUROPATHOLOGII*” pod redakcją *Mirostawa J. Mossakowskiego, Jerzego Dymckiego i Mieczysława Wendera* została wydana z dotacji Polskiej Akademii Nauk.

TASCHENBUCH DER KLINISCHEN NEUROPATHOLOGIE. Alexander Arendt. Gustav Fischer Verlag, Jena 1980, str. 294, ryc. 71, tab. 22.

Książka, którą chciałbym polecić uwadze czytelników jest, zgodnie z jej tytułem, kieszonkowym, encyklopedycznym wydaniem neuropatologii. Trzeba rzeczywiście wielkiego doświadczenia dydaktycznego i erudycji profesora A. Arendta, wieloletniego kierownika Zakładu Neuropatologii Instytutu Patologii Uniwersytetu Karola Marksa w Lipsku, by na 270 stronach małego kieszonkowego wydawnictwa, zawrzeć całokształt podstawowych wiadomości z zakresu patologii ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, którym poświęca się zazwyczaj obszernie, a nierzadko kilkutomowe podręczniki. Stało się to z jednej strony dzięki syntetyczności, lub wręcz telegraficzności opisu, nie tracąc jednakże nic z niezbędnego zakresu informacji, z drugiej zaś niewątpliwym kosztem materiału dokumentacyjnego. W podręczniku nie ma bowiem ani jednej oryginalnej fotografii makro- czy mikroskopowej, zamieszczanych w nowoczesnych najbardziej nawet syntetycznych wydawnictwach patomorfologicznych, na przykład jak w wydany przed 10 laty „Manuel elementaire de neuropathologie” Escourolle’a i Poiriera. Zamieszczony materiał ilustrowany stanowią bądź kreskowe ryciny przedstawiające zasadnicze typy uszkodzeń komórkowych, bądź też topograficzne schematy rozmieszczenia zmian tkankowych w poszczególnych procesach chorobowych.

Książka składa się z części ogólnej i szczegółowej. Część ogólna zawiera podstawowe dane dotyczące rozwoju i organizacji strukturalnej układu nerwowego, oraz omawia i charakteryzuje zasadnicze typy reakcji komórkowej i tkankowej układu nerwowego na działanie różnorodnych czynników uszkadzających. Na część szczegółową składa się omówienie patomorfologii poszczególnych zespołów i jednostek neurologicznych, uszeregowanych w klasyczne grupy: zaburzeń rozwojowych, patologii płodowej, okołourodzeniowej i wczesnodziecięcej, chorób zwyrodnieniowych, metabolicznych, naczyniowych, zapalnych, guzów nowotworowych, szeroko pojętych urazów układu nerwowego, egzogennych zatruc, uszkodzeń związanych z chorobami narządowymi i układowymi, oraz chorób nerwów obwodowych: mięśni. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, iż patomorfologiczny opis każdego zespołu i jednostki chorobowej, obejmuje omówienie zarówno struktury jak i topografii procesu, poprzedzony jest krótką charakterystyką kliniczną oraz prezentacją danych dotyczących jego etiologii i patogenezy. Wyodrębnioną część książki stanowi omówienie techniki i metod badania neuropatologicznego.

Cennym uzupełnieniem tekstu są 22 tabele, zawierające zestawienie wiodących cech i odrębności poszczególnych grup procesów patologicznych. Skrótowe z natury charakteru książki zestawienie źródeł piśmienniczych, obejmuje około 90 pozycji, wśród których odnaleźć można zarówno klasyczne wydawnictwa podręcznikowe i monograficzne jak i najnowsze prace oryginalne, o zasadniczym znaczeniu dla omawianych zagadnień.

Książka opracowana jest nowocześnie. Zawiera zasób informacji doprowadzonych w swojej aktualności do ostatnich lat. Wprowadza w całym szeregu przypadków najnowsze propozycje klasyfikacyjne, między innymi stosuje klasyfikację guzów mózgu, opracowaną pod patronatem Światowej Organizacji Zdrowia w koń-

c.d. na str. 550

ANDRZEJ LOESCH

BADANIA MIKROSKOPOWO-ELEKTRONOWE
NEURONÓW SEKRECYJNYCH JĄDRA NADWZROKOWEGO
I PRZYKOMOROWEGO SZCZURA POZBAWIONEGO
WODY DO PICIA

Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
PAN

Kierownik Pracowni: prof. dr J. W. Borowicz

Powszechnie akceptuje się, że neurohormony — wazopresyna i oksytocyna, syntetyzowane są w neuronach sekrecyjnych jądra nadwzrokowego i przykomorowego podwzgórza skąd są transportowane aksonami do tylnej części przysadki mózgowej i tutaj uwalniane są do krwi. Według niektórych autorów, oksytocyna syntetyzowana jest głównie w neuronach jądra przykomorowego (Adams 1956; Olivecrona 1957), podczas gdy wazopresyna — w neuronach jądra nadwzrokowego (Sokol, Valtin 1967). Podstawą do hipotezy o zróżnicowanym udziale poszczególnych jąder w syntezie określonego neurohormonu jest fakt niezależnego uwalniania oksytocyny lub wazopresyny w naturalnych stanach fizjologicznych ustroju lub też w warunkach eksperymentalnych. Przykładem może być zjawisko zwiększonego uwalniania wazopresyny bez istotnego udziału oksytocyny w odpowiedzi na ostry krwotok u szczura (Ginsburg, Smith 1959) lub też zjawisko zwiększonego uwalniania oksytocyny bez istotnego udziału wazopresyny podczas porodu królika (Bisett i wsp. 1973). Obecnie uważa się, że wazopresyna i oksytocyna występują w obrębie obydwu jąder podwzgórza ssaków, lecz że synteza poszczególnych neurohormonów, ich przechowywanie i transport odbywają się w oddzielnych neuronach (Rodriguez 1971; Tasso i wsp. 1977; Choy, Watkins 1977). Badania immunocytochemiczne Vandesande i Dierickx (1975) wskazują, że neurony oksytocyno- i wazopresynoergiczne występują u szczura w jednakowych proporcjach w obydwu jądrach podwzgórza. Natomiast Choy i Watkins (1977) uważają, że jądro nadwzrokowe i przykomorowe szczura są czynnościowo nie do odróżnienia i oba zawierają neurony wazopresyno- i oksytocynoergiczne lecz nie w jednakowych proporcjach.

Z wielu prac cytowanych powyżej wynika między innymi, że czynność neurosekrecyjna podwzgórza i przemiana wodno-elektrolitowa ustroju są

ze sobą wzajemnie powiązane (Fisher i wsp. 1938; Kovács, Bachrach 1950; Ortmann 1951). Zahamowanie uwalniania wazopresyny prowadzi do szybkiego spadku objętości płynów ciała i wywołuje zapaść sercowo-naczyniową (Sawyer, Mills 1966). Little i Radford (1964) stwierdzili, że krew odwodnionego szczura charakteryzuje się zwiększonym poziomem wazopresyny, a ponadto zmniejszoną objętością plazmy i zwiększoną osmolalnością osocza. Przypuszczano, że zmniejszenie objętości plazmy i wzrost osmolalności osocza są czynnikami pobudzającymi uwalnianie wazopresyny. Na przykładzie szczura wykazano, że silniejszym bodźcem do uwalniania wazopresyny jest wzrost osmolalności osocza (Moses 1963).

Najbardziej rozpowszechnionym modelem badań eksperymentalnych nad neurosekrecyjnym układem podwzgórzowo-przysadkowym ssaków, jest model pobudzania tego układu poprzez podanie dożylnie, doustnie, dootrzewnowe lub do komory III odpowiednio stężonych w stosunku do plazmy roztworów elektrolitów takich jak np. 1,5 M NaCl lub LiCl. Pobudzenie tego układu można wywołać również poprzez pozbawienie zwierząt wody do picia (odwodnienie — pobudzenie osmotyczne).

W niniejszej pracy przeprowadzono ocenę ultrastrukturalnej organizacji cytoplazmy neuronów sekrecyjnych jądra nadwzrokowego i przykomorowego szczurów pozbawionych wody do picia.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano na 40 szczurach szczepu Wistar, trzymiesięcznych nie ciężarnych samicach. Eksperymenty przeprowadzono na przełomie marca i kwietnia w następujących grupach:

- Grupa I — szczury pobierające pokarm i wodę do picia *ad libitum* — 14 zwierząt (warunki prawidłowe — kontrola),
- Grupa II — szczury pozbawione wody do picia (odwodnione) przez okres 4 dni — 14 zwierząt,
- Grupa III — szczury pozbawione wody do picia (odwodnione) przez okres 12 dni — 12 zwierząt.

Do badań w mikroskopie elektronowym, jądro nadwzrokowe (SON) i przykomorowe (PVN) pobierano po dekapitacji zwierząt. Wycinki utrwalano przez 2 godz. w 2% aldehydzie glutarowym w 0,05 M buforze fosforanowym (pH 7,4), a następnie dotrwalano przez 1 godz. w 1% OsO₄ w 0,05 M buforze fosforanowym (pH 7,4). Utrwalanie przeprowadzano w temp. 4°C. Po utrwaleniu wycinki odwadniano we wzrastającym gradiencie stężeń etanolu i zatapiano w Eponie. Skrawki kontrastowano octanem uranylu i cytrynianem ołowiu, a następnie oglądano i fotografowano w mikroskopie elektronowym

JEM-7A. Ponadto wykonano zdjęcia w mikroskopie świetlnym z makroskrawków eponowych barwionych 1% roztworem błękitu toluidyny w boraksie oraz 2% roztworem fuksyny zasadowej.

WYNIKI

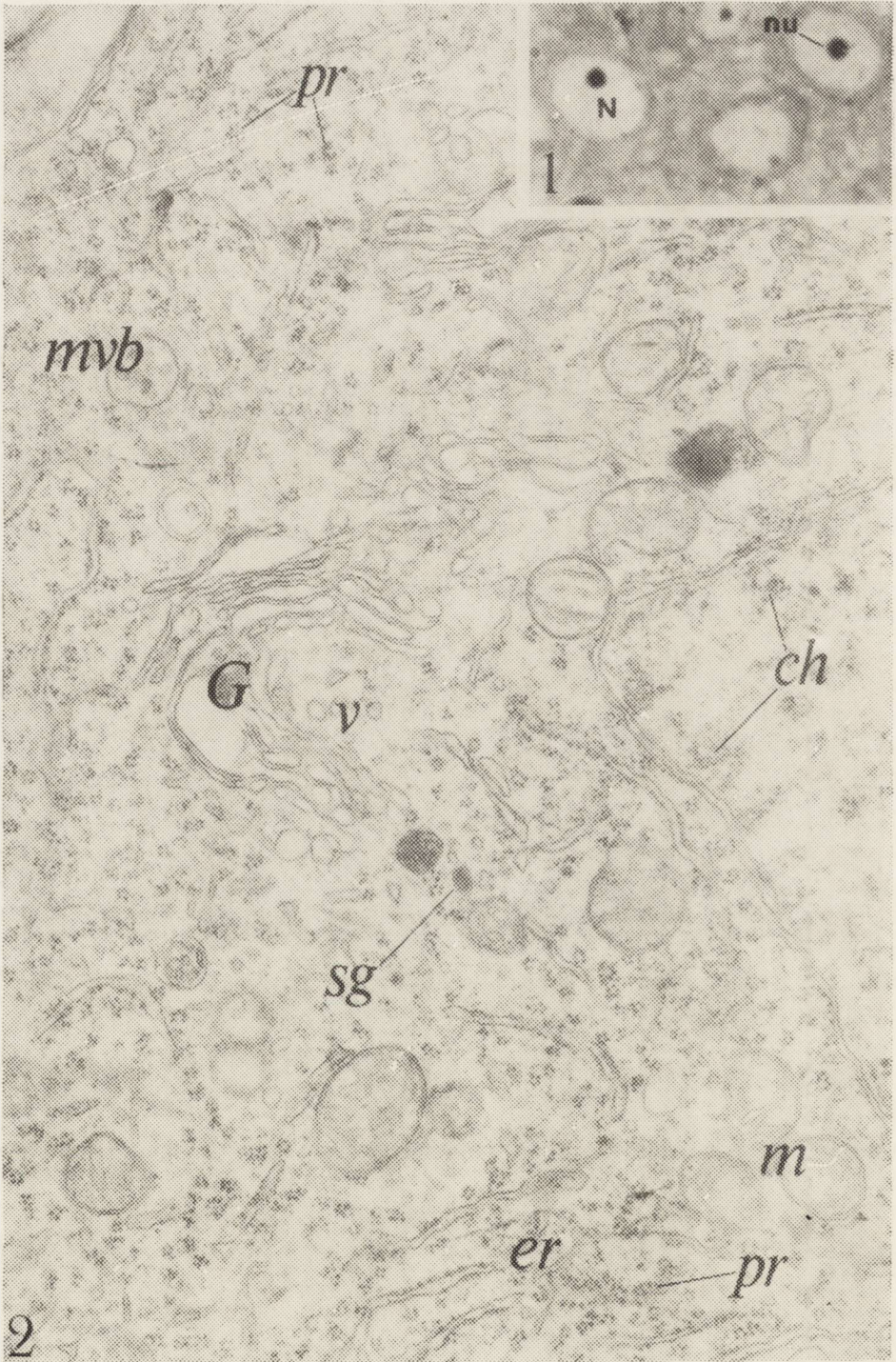
Jądro nadwzrokowe (Grupa I). Neurony sekrecyjne jądra nadwzrokowego posiadają owalne jądro oraz wyraźnie widoczne jąderko (ryc. 1). Chromatyna jest równomiernie rozproszona w nukleoplazmie lub tworzy małe skupienia przy nukleolemie (ryc. 2). Siateczka śródplazmatyczna ziarnista występuje najczęściej w postaci wydłużonych profili cystern, ułożonych na ogół równolegle w cytoplazmie (ryc. 2, 3). Kompleks Golgiego zajmuje zmienny co do wielkości obszar cytoplazmy. Zbudowany jest ze spłaszczonych lub poszerzonych cystern, którym towarzyszą małe pęcherzyki, ciała wielopęcherzykowe i ziarnistości neurosekrecyjne (ryc. 2). W niektórych neuronach cytoplazma obwodowa obfituje w ziarnistości neurosekrecyjne. W tych neuronach spotyka się również duże ciała gęste (ryc. 3).

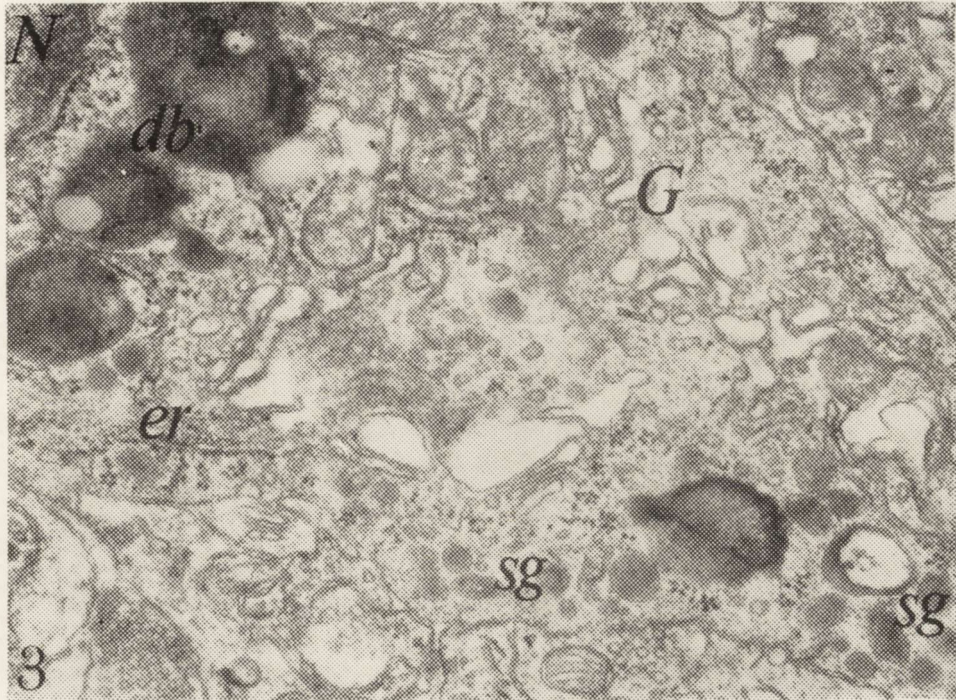
Jądro przykomorowe (Grupa I). Często neurony sekrecyjne posiadają jądro z licznymi wpukleniami nukleolemmy (ryc. 4, 5). Cytoplazma zazwyczaj obfituje w organelle. Siateczka śródplazmatyczna ziarnista rozmieszczona jest obwodowo w perikarionie. Jej cysterny oraz układy polirybosomów formują substancję Nissla (ryc. 6). Kompleks Golgiego utworzony jest przez podobne elementy do opisanych w neuronach jądra nadwzrokowego. W jego obrębie występują pęcherzyki ziarniste i opłaszczone oraz ciała gęste (ryc. 6).

Jądro nadwzrokowe (Grupa II). W neuronach sekrecyjnych często jądro jest powiększone (ryc. 7). Ponadto, można obserwować jąderko oraz związaną z nim chromatynę w bliskim sąsiedztwie nukleolemmy (ryc. 8). W obrębie kompleksu Golgiego wyraźnie rozbudowany jest komponent pęcherzykowy (ryc. 9). Niektóre cysterny kompleksu Golgiego oraz związane z nimi drobne pęcherzyki zawierają ciemniejszą bezpostaciową substancję (ryc. 10). Siateczka śródplazmatyczna ziarnista posiada poszerzone cysterny (ryc. 9).

Jądro przykomorowe (Grupa II). Podobnie jak w jądrze nadwzrokowym również tutaj obserwuje się hipertroficzne neurony (ryc. 11). Cytoplazma obfituje w organelle. Zarówno w obszarze rozbudowanego kompleksu Golgiego jak i w pozostałej cytoplazmie występują liczne pęcherzyki. Wśród nich wyróżnić można pęcherzyki jasne i gęste, pęcherzyki opłaszczone i ziarnistości neurosekrecyjne. Częściej niż w warunkach prawidłowych występują ciała wielopęcherzykowe (ryc. 12).

Jądro nadwzrokowe (Grupa III). Pod mikroskopem świetlnym rozróżnia się dwa rodzaje neuronów pod względem ich wybarwienia błęki-





Ryc. 3. Neuron SON, warunki prawidłowe. W perikarionie liczne ziarnistości neurosekrecyjne (sg) i duże ciała gęste (db); er — siateczka śródplazmatyczna ziarnista, G — kompleks Golgiego, N — jądro. Pow. 30 000 ×.

Fig. 3. SON neuron, control. Numerous neurosecretory granules (sg) and large dense bodies (db) in perikaryon; er — granular endoplasmic reticulum, G — Golgi complex, N — nucleus. × 30 000.

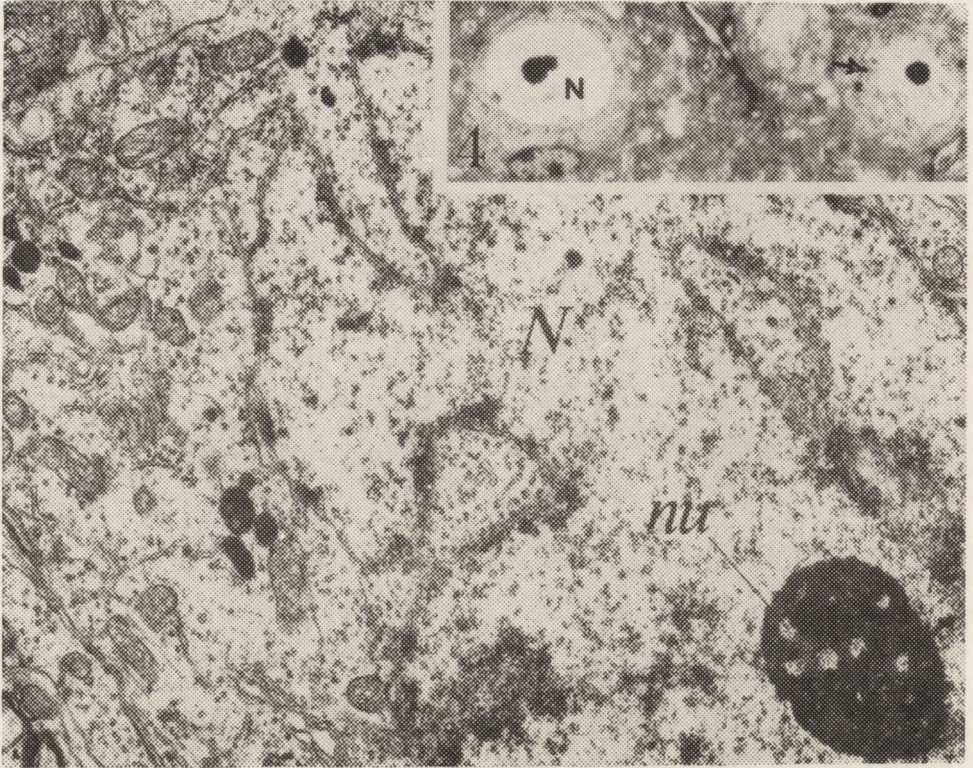
tem toluidyny, czego nie obserwowano w warunkach prawidłowych ani po 4 dniach odwodnienia. Obok neuronów „jasnych”, z wyraźnie powiększonym jądrem (ryc. 13), występują również neurony „ciemne” (ryc. 14). Pod mikroskopem elektronowym, neurony „ciemne” charakteryzuje jądro oraz cytoplazma silnie rozpraszające elektrony, powiększony układ wakuolarny, obfitość

Ryc. 1. SON, warunki prawidłowe. Neurony z owalnym jądrem (N) i wyraźnie widocznym jąderkiem (nu). Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×.

Fig. 1. SON, control. Neurons with oval, light nucleus (N) and prominent nucleolus (nu). Toluidine blue. × 3 000.

Ryc. 2. Neuron SON, warunki prawidłowe. W jądrze małe skupienia chromatyny (ch); w cytoplazmie siateczka śródplazmatyczna ziarnista (er), polirybosomy (pr), kompleks Golgiego (G), pęcherzyki (v), ciała wielopęcherzykowe (mvb), mitochondria (m) i pojedyncza ziarnistość neurosekrecyjna (sg). Pow. 30 000 ×.

Fig. 2. SON neuron, control. Small chromatin aggregates (ch) in nucleus; granular endoplasmic reticulum (er), polyribosomes (pr), Golgi complex (G), vesicles (v), multivesicular bodies (mvb), mitochondria (m) and one neurosecretory granule (sg) in cytoplasm. × 30 000.



Ryc. 4. PVN, warunki prawidłowe. Neuron z owalnym jądrem (N) lub z wpukleniami nukleolemmy (strzałka). Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×.

Fig. 4. PVN, control. Neuron with oval nucleus (N) or with invaginations of nucleolemma (arrow). Toluidine blue. × 3 000.

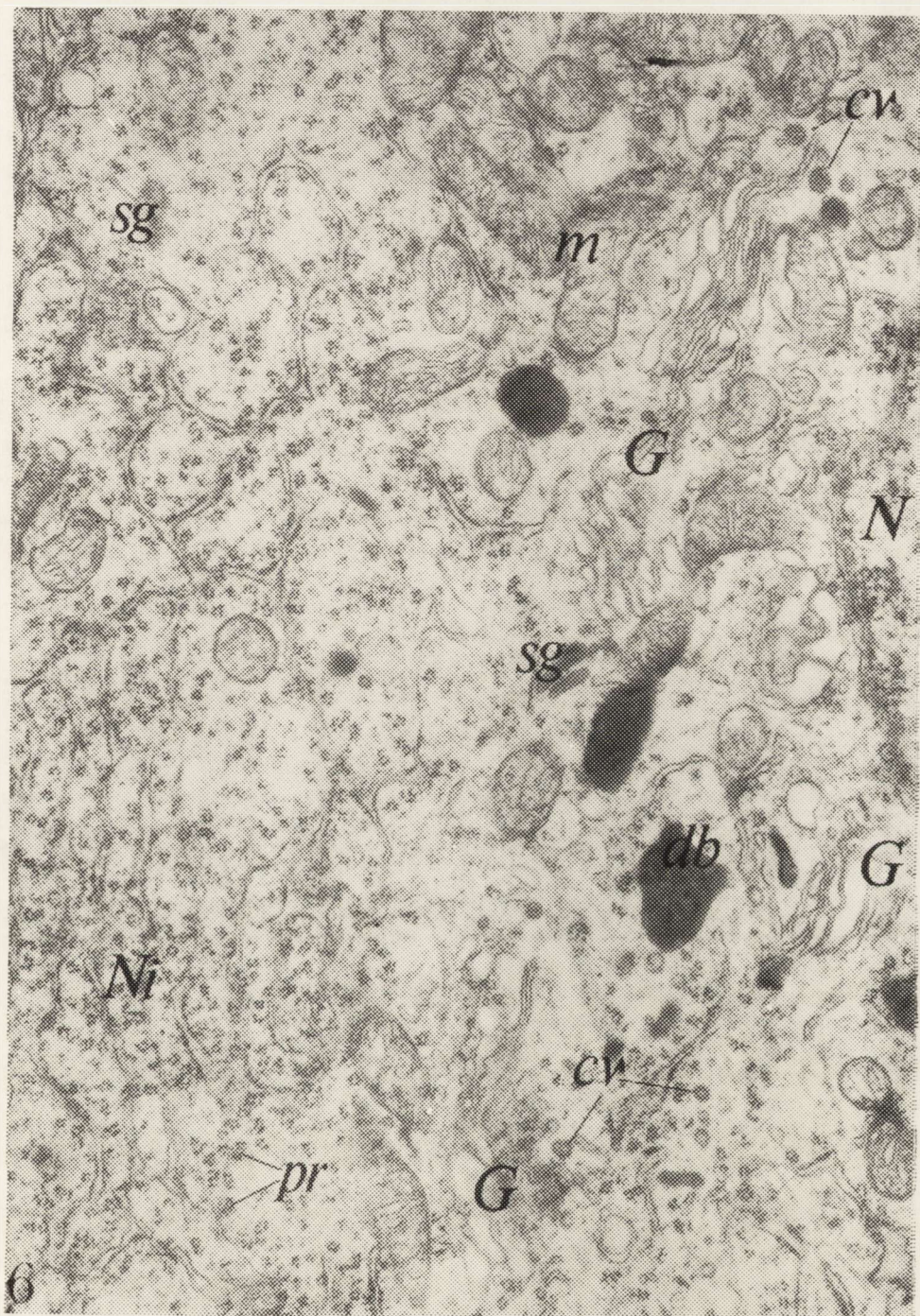
Ryc. 5. Neuron PVN, warunki prawidłowe. Jądro (N) z licznymi wpukleniami nukleolemmy; nu — jąderko. Pow. 10 000 ×.

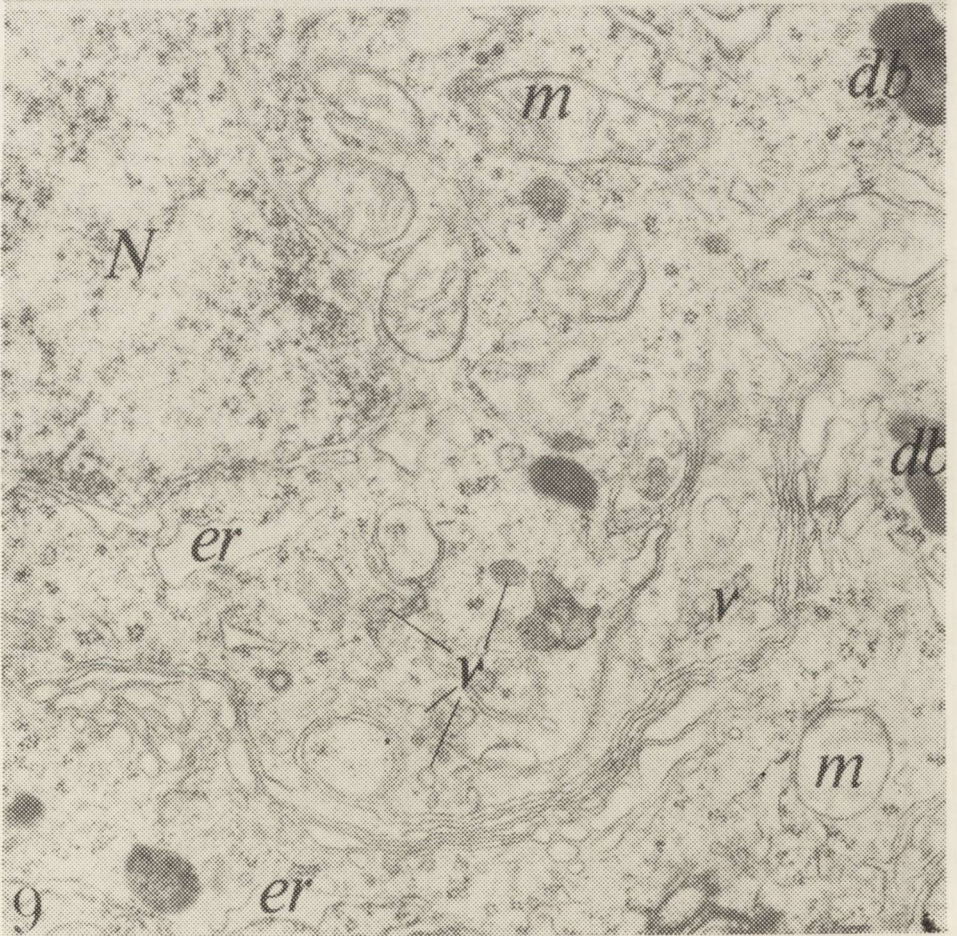
Fig. 5. PVN neuron, control. Nucleus (N) with numerous invaginations of nucleolemma; nu — nucleolus. × 10 000.

rybosomów i obecność dużych ciał wielopęcherzykowych (ten typ komórek nie jest ilustrowany w przedstawionych wynikach badań). W jądrze komórkowym neuronów „jasnych” można obserwować wtręty w postaci pęczków filamentów (ryc. 15). Chromatyna często tworzy skupienia w pobliżu otoczki

Ryc. 6. Neuron PVN, warunki prawidłowe. Wąskie cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej tworzą układ przypominający substancję Nissla (Ni); w pobliżu kompleksu Golgiego (G) występują pęcherzyki ziarniste (sg), pęcherzyki opłaszczone (cv) i ciała gęste (db); m — mitochondria, N — jądro. Pow. 30 000 ×.

Fig. 6. PVN neuron, control. Narrow cisternae of granular endoplasmic reticulum formed of Nissl substance (Ni); in the vicinity of Golgi complex (G) granular vesicles (sg), coated vesicles (cv) and dense bodies (db); m — mitochondria, N — nucleus. × 30 000.





jądrowej (ryc. 16). Kompleks Golgiego występuje w kilku obszarach cytoplazmy i wykazuje bardziej różnorodną organizację w porównaniu do obu poprzednich grup doświadczalnych. Tak więc można wyróżnić kilka jego postaci:

— kompleks Golgiego położony blisko jądra komórkowego (w miejscu gdzie skupienia chromatyny przylegają do nukleolemy). W obrębie tego kompleksu obserwuje się cysterny o różnej gęstości elektronowej, pęcherzyki opłaszczone i skupienia bezpostaciowej gęstej substancji (ryc. 16),

— kompleks Golgiego, w obrębie którego występują liczne wielopostaciowe ciała gęste (ryc. 17),

— kompleks Golgiego, w obrębie którego występują duże pęcherzyki jasne, elementarne ziarnistości neurosekrecyjne, ciała wielopęcherzykowe, pęcherzyki opłaszczone oraz ciała gęste (ryc. 18),

— kompleks Golgiego obfitujący w małe pęcherzyki gęste i ziarnistości neurosekrecyjne (ryc. 19).

We wszystkich obserwowanych neuronach siateczka śródplazmatyczna ziarnista charakteryzuje się wąskimi i wydłużonymi cysternami. W niektórych neuronach cytoplazma obfituje w polirybosomy (ryc. 15).

Jądro przykomorowe (Grupa III). Neurony sekrecyjne jądra przykomorowego różnią się morfologicznie w stosunku do neuronów jądra nadwzrokowego. Jądro komórkowe charakteryzuje się nieregularnym kształtem (ryc. 20). Profile cystern siateczki śródplazmatycznej ziarnistej są znacznie powiększone (ryc. 21). Kompleks Golgiego utworzony jest zarówno z wąskich, jak i znacznie poszerzonych cystern, którym towarzyszą ziarnistości neurosekrecyjne, pęcherzyki opłaszczone i ciała gęste (ryc. 22). W aksonach neuronów sekrecyjnych — ciałach Herringa obserwuje się w tym okresie liczne ziarnistości neurosekrecyjne, wielokształtne optycznie jasne pęcherzyki i nieoblony ziarnisty materiał (ryc. 23).

Ryc. 7. SON, 4 dni odwodnienia. Hipertroficzne neurony z dużym jądrem. Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×.

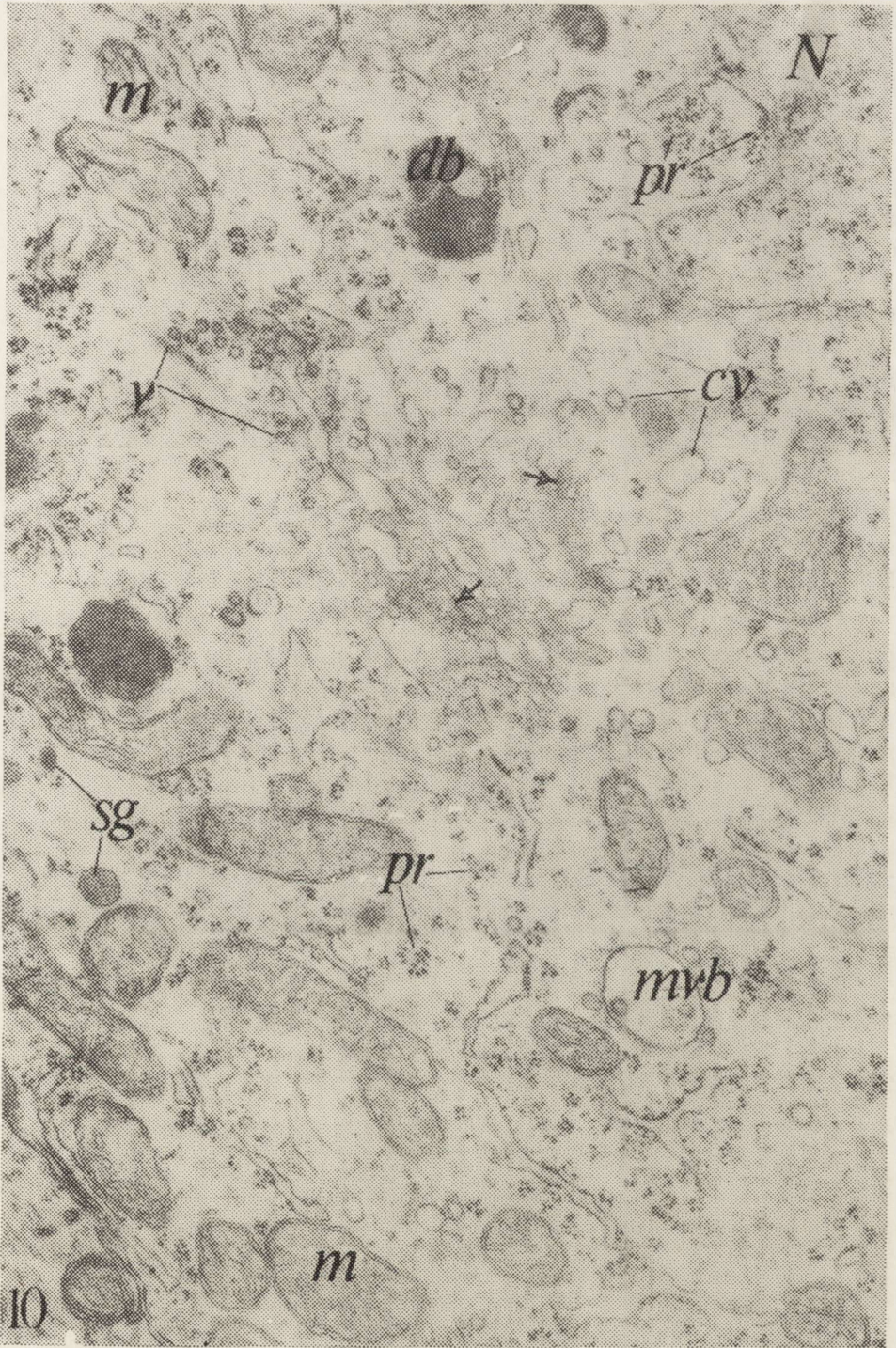
Fig. 7. SON, 4 days of dehydration. Hypertrophic neurons with large nucleus. Toluidine blue. × 3 000.

Ryc. 8. Neuron SON, 4 dni odwodnienia. Jąderko (nu) i chromatyna związana z jądrem (ch) w pobliżu otoczki jądrowej. Pow. 13 000 ×.

Fig. 8. SON neuron, 4 days of dehydration. Nucleolus (nu) and associated chromatin (ch) near nucleolemma. × 13 000.

Ryc. 9. Neuron SON, 4 dni odwodnienia. W pobliżu dobrze rozwiniętego kompleksu Golgiego liczne pęcherzyki o różnej gęstości (v) i ciała gęste (db); er — poszerzone cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej, m — mitochondria, N — jądro. Pow. 30 000 ×.

Fig. 9. SON neuron, 4 days of dehydration. Numerous vesicles (v) of various densities and dense bodies (db) in the vicinity of well developed of Golgi complex; er — widened cisternae of granular endoplasmic reticulum, m — mitochondria, N — nucleus. × 30 000.



DYSKUSJA

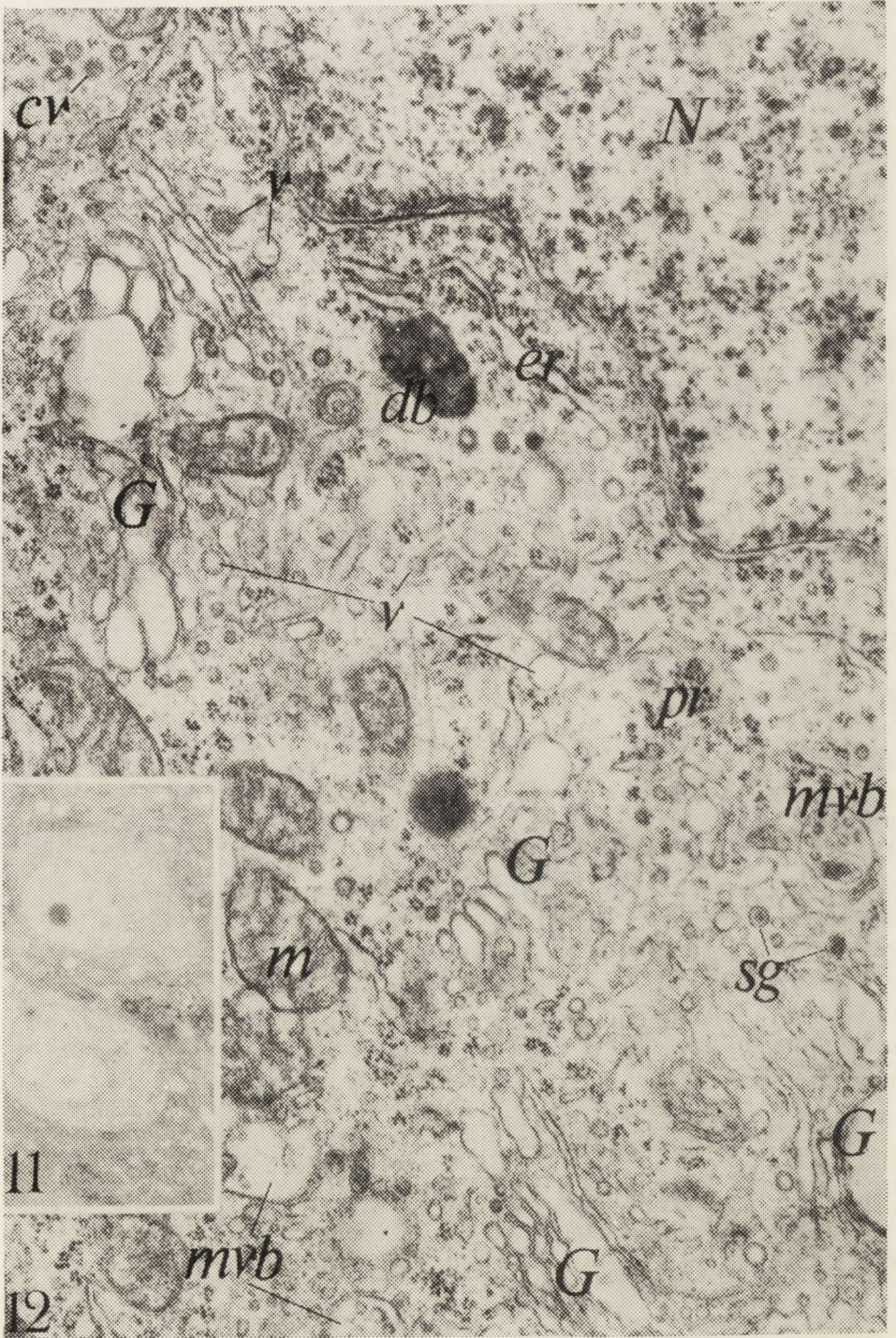
Stwierdzono, że u szczurów pozbawionych wody do picia (odwodnienie — pobudzenie osmotyczne) występują zmiany ultrastrukturalne w neuronach sekrecyjnych jądra nadwzrokowego (SON) i przykomorowego (PVN) podwzgórza. Po stosunkowo krótkim okresie odwodnienia, trwającym 4 dni, neurony SON i PVN wykazują podobne cechy ultrastrukturalne. Natomiast po 12 dniach odwodnienia obserwuje się pewne różnice między neuronami SON i PVN. Różnice te dotyczą przede wszystkim organizacji jądra komórkowego, kompleksu Golgiego oraz siateczki śródplazmatycznej ziarnistej.

Za pomocą badań elektrofizjologicznych wykazano, że pobudzenie osmotyczne wpływa na stan aktywności neuronów sekrecyjnych w SON i PVN szczura (Brimble, Dyball 1976, 1977). Równocześnie stwierdzono, że neurony wazopresynoergiczne w PVN szczura są czynnościowo mniej wrażliwe na zmiany ciśnienia osmotycznego plazmy niż neurony oksytocynoergiczne i jednocześnie mniej wrażliwe od neuronów wazopresynoergicznych w SON (Brimble i wsp. 1978). Na tej podstawie autorzy ci przypuszczają, że pobudzenie osmotyczne powoduje wzrost aktywności czynnościowej neuronów wazopresynoergicznych i oksytocynoergicznych w obu jądrach podwzgórza ale neurony wazopresynoergiczne w SON reagują najmocniej i z ich czynnością związany jest poziom uwolnionej do krwi wazopresyny.

Według niektórych autorów neurony sekrecyjne odznaczające się zwiększoną aktywnością czynnościową, charakteryzują się takimi cechami organizacji ultrastrukturalnej jak: powiększonym perikarionem, jądrem i jąderkiem, zmniejszoną liczbą ziarnistości neurosekrecyjnych w obrębie perikarionu, zwiększonym obszarem kompleksu Golgiego i siateczki śródplazmatycznej ziarnistej oraz zwiększoną ilością polirybosomów i ciał gęstych (Zambrano, De Robertis 1966; Eneström 1967; Streefkerk 1967; Sloper 1972). Przypuszcza się, że ze stanem zwiększonej aktywności neuronu wiąże się również występowanie wtretów jądrowych (Sëite i wsp. 1971). Powyższe przypuszczenia wydają się być zgodne z własnymi spostrzeżeniami dotyczącymi charakterystyki ultrastrukturalnej neuronów SON szczura po 12 dniach odwodnienia. Neurony te charakteryzują się bowiem między innymi powiększonym jądrem komórkowym i obecnością wtretów jądrowych. Jak wykazano, objętość jądra i jąderka w sposób istotny obrazują morfologicznie stan czyn-

Ryc. 10. Neuron SON, 4 dni odwodnienia. W obrębie kompleksu Golgiego gęste cysterny (strzałki) i liczne małe pęcherzyki (v); sg — ziarnistości neurosekrecyjne, cv — pęcherzyki opłaszczane, db — ciała gęste, mvb — ciała wielopęcherzykowe, pr — polirybosomy, m — mitochondria, N — jądro. Pow. 35 000 ×.

Fig. 10. SON neuron, 4 days dehydration. Electron-dense cisternae (arrows) and numerous small vesicles (v) within the Golgi complex; sg — neurosecretory granules, cv — coated vesicles, db — dense bodies, mvb — multivesicular bodies, pr — polyribosomes, m — mitochondria, N — nucleus. × 35 000.

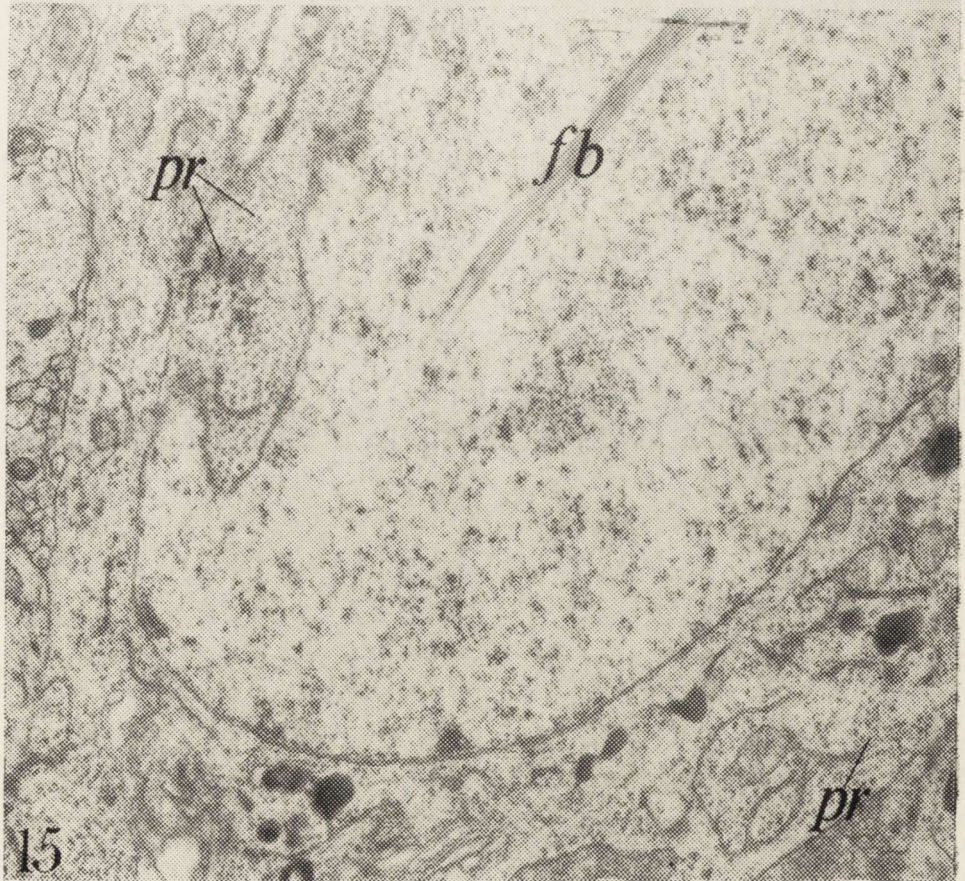
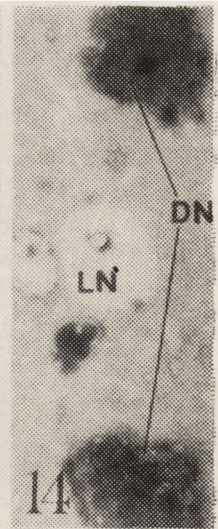
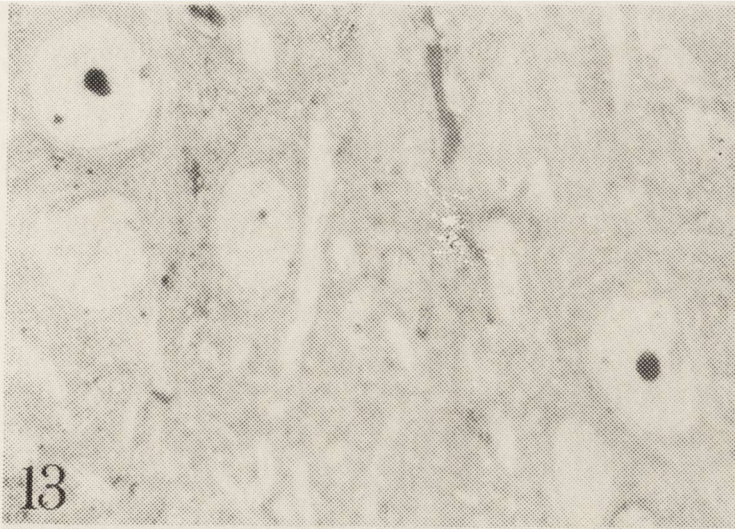


nościowy neuronu i łatwe są do określenia już pod mikroskopem świetlnym (Ortmann 1951), natomiast pomiar rzeczywistego obszaru zajmowanego przez kompleks Golgiego lub siateczkę śródplazmatyczną ziarnistą jest trudny do przeprowadzenia i oceny pod mikroskopem świetlnym a nawet elektro-nowym (Sloper 1972). Na podstawie badań ME uważa się, że neurony sekre-cyjne w SON i PVN szczura nie są jednolite pod względem czynnościowym tak w warunkach prawidłowych jak i doświadczalnych (Zambrano, De Ro-bertis 1966; Streefkerk 1967). Zróżnicowanie ultrastrukturalne neuronów prawdopodobnie wynika z ich cyklu sekrecyjnego (Nemetschek-Gansler 1965; Streefkerk 1967). U szczura w stanie odwodnienia, Picard i wsp. (1972) zaobserwowali zmienność neuronów SON pod względem organizacji strukturalnej kompleksu Golgiego. Według tych autorów świadczy to o zróżnicowanej aktywności neuronów; zjawisko to nazwali „cykliczną i asynchroniczną czyn-nością neuronów”. Wyniki badań własnych potwierdzają obserwacje Picard i wsp. (1972), ponieważ wszystkie badane neurony, zarówno w warunkach prawidłowych jak i doświadczalnych, wykazują pewną zmienność organizacji kompleksu Golgiego. Jednocześnie w warunkach długotrwałego odwodnienia (grupa III), stopień zróżnicowania kompleksu Golgiego w neuronach SON jest największy i wskazuje na stan jego wzmożonej aktywności, związanej między innymi z procesem wytwarzania ziarnistości neurosekrecyjnych i ciał gęstych. Równoczesne wytwarzanie ziarnistości neurosekrecyjnych i ciał gęstych zostało opisane przez Picard i wsp. (1972) jako zjawisko tzw. „synchronizacji czynnościowej neuronu”, które według Smith i Farquhar (1966) wskazuje na czynny udział ciał gęstych (enzymów lizosomalnych) w procesach towarzyszących neurosekrecji. Jednocześnie zmienność mor-fologiczna poszczególnych ziarnistości neurosekrecyjnych i małych lizoso-mów sprawia trudności związane z rozróżnieniem ich w pobudzonych neu-ronach sekrecyjnych i jak wskazuje Osinchak (1964) problem ten rozstrzygnąć mogą jedynie badania histochemiczne. Według Pilgrim (1969), liczne pę-cherzyki występujące w obszarze kompleksu Golgiego można uważać za niedojrzałe, elementarne ziarnistości neurosekrecyjne, utworzone w jego obrębie. Ponadto uznaje się, że pęcherzyki opłaszczone występujące w okolicy

Ryc. 11. PVN, 4 dni odwodnienia. Duże hipertroficzne neurony. Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×
Fig. 11. PVN, 4 days of dehydration. Hypertrophic, large neurons. Toluidine blue. × 3 000

Ryc. 12. Neuron PVN, 4 dni odwodnienia. Bardzo rozległy kompleks Golgiego (G); w pobliżu kompleksu liczne pęcherzyki o różnej gęstości (v), ziarnistości neurosekrecyjne (sg), pęcherzyki opłaszczone (cv), ciała wielopęcherzykowe (mvb) i ciała gęste (db); er — siateczka śródplazma-tyczna ziarnista, m — mitochondria, N — jądro. Pow. 35 000 ×.

Fig. 12. PVN neuron, 4 days of dehydration. Well developed Golgi complex (G); in the vicinity of the complex vesicles of various densities (v), neurosecretory granules (sg), coated vesicles (cv), multivesicular bodies (mvb) and dense bodies (db); er — granular endoplasmic reticulum, m — mitochondria, N — nucleus. × 35 000.



kompleksu Golgiego są jedną z form lizosomów (Picard i wsp. 1972). Na podstawie badań własnych można przypuszczać, że małe pęcherzyki, szczególnie z zawartością elektronowo-gęstą, występujące w obrębie kompleksu Golgiego, reprezentują nowo powstałe elementarne ziarnistości neurosekrecyjne.

Wyniki badań własnych wskazują na wyraźne różnice ultrastrukturalne między neuronami SON i PVN po 12 dniach odwodnienia (grupa III). W okresie tym neurony PVN charakteryzują się między innymi zwakuolizowaną siateczką śródplazmatyczną, podczas gdy w neuronach SON występuje ona w postaci wąskich cystern, którym często towarzyszą polirybosomy. Kalimo (1975) w badaniach nad układem neurosekrecyjnym szczura podczas laktacji stwierdził, że w późnym jej okresie występuje zjawisko wakuolizacji siateczki śródplazmatycznej ziarnistej. Choć zjawisko to dotyczy zarówno neuronów PVN jak i SON, występuje ono jednakże znacznie wcześniej w PVN. Równocześnie autor ten stwierdził wzajemne podobieństwo ultrastrukturalne pobudzonych neuronów SON i PVN szczurów pozbawionych wody do picia przez okres 6 dni oraz u szczurów w początkowym okresie laktacji. Podobieństwo ultrastrukturalne dotyczyło głównie organizacji siateczki śródplazmatycznej ziarnistej. Według Zambrano i De Robertis (1966) stanowi wzmoczonej syntezy hormonów towarzyszy rozszerzenie cystern siateczki śródplazmatycznej ziarnistej. Z badań własnych wynika, że po 12 dniach odwodnienia neurony sekrecyjne SON szczura charakteryzuje zwiększona aktywność (wskazuje na to m.in. zróżnicowana organizacja kompleksu Golgiego) pomimo tego, że siateczka śródplazmatyczna ziarnista występuje w postaci wąskich i wydłużonych profili. Obserwacje te nie są więc zgodne z poglądem Zambrano i De Robertis (1966). Kalimo (1971, 1975) natomiast uważa, że poszerzenie cystern siateczki śródplazmatycznej ziarnistej nie musi być związane z aktywnym stanem neuronu. Obserwował on mianowicie znacznie poszerzone lub zwakuolizowane cysterny tej siateczki w neuronach PVN szczura po okresie laktacji, to znaczy kiedy aktywność oksytocyny jest już znacznie obniżona. Stąd autor ten wnioskuje, że określone cechy strukturalne

Ryc. 13. SON, 12 dni odwodnienia. Hipertroficzne neurony z dużym jądrem i jąderkiem. Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×.

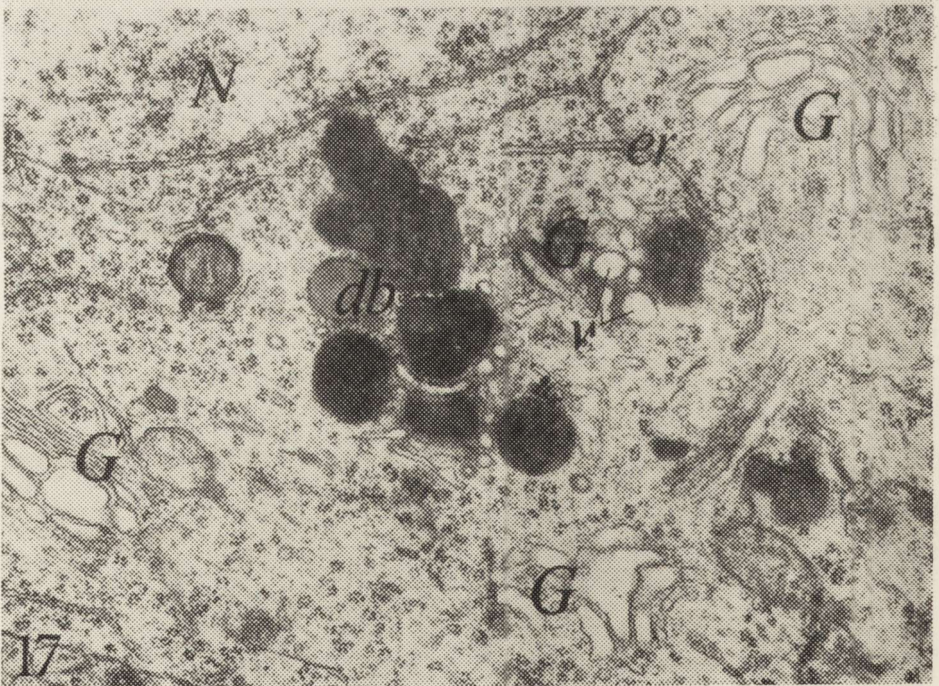
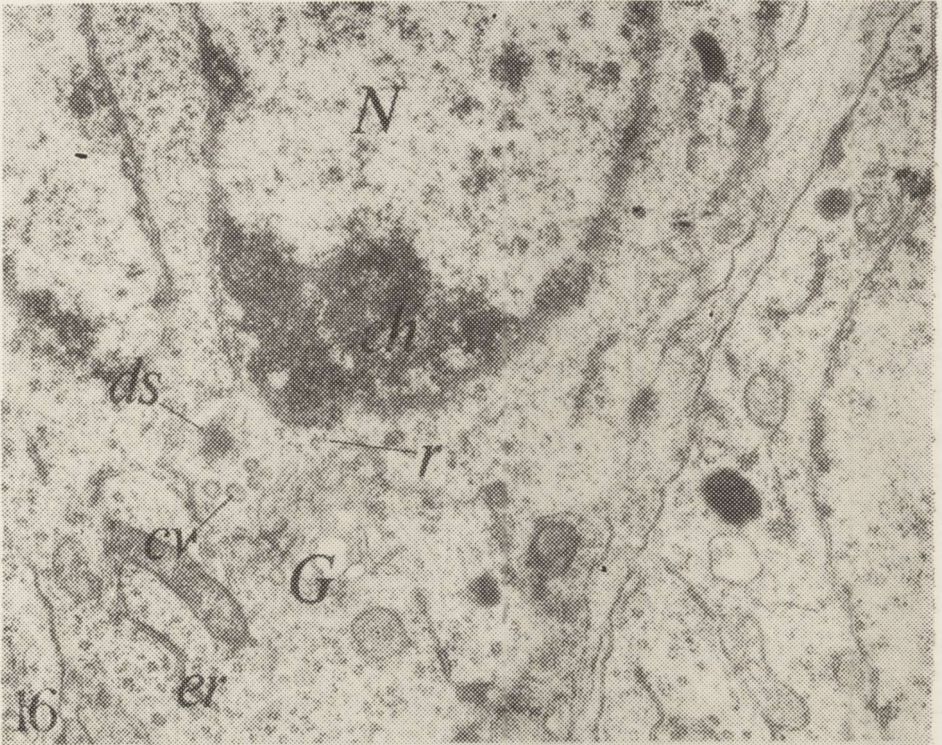
Fig. 13. SON, 12 days of dehydration. Hypertrophic neurons with large nucleus and nucleolus. Toluidine blue. × 3 000.

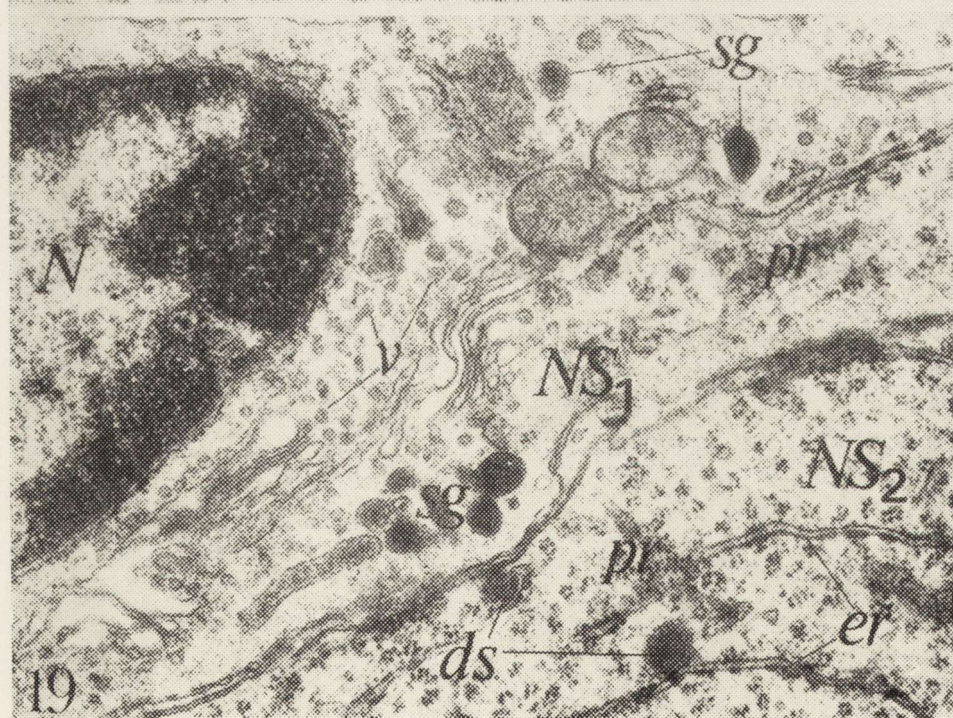
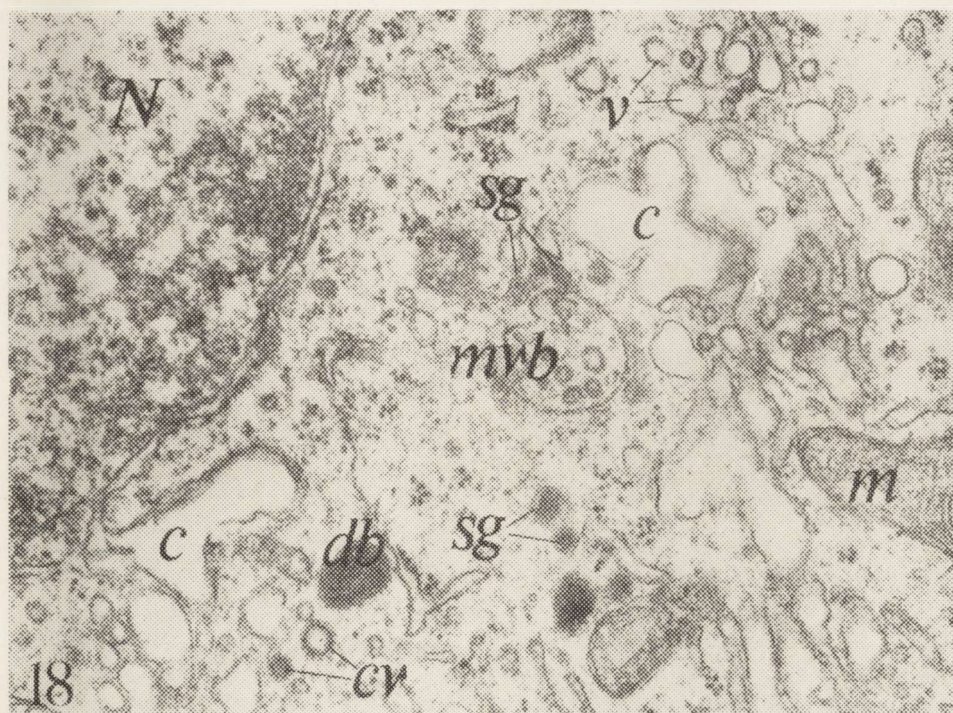
Ryc. 14. SON, 12 dni odwodnienia. Neurony „ciemne” (DN) i „jasne” (LN). Błękit toluidyny. Pow. 3 000 ×.

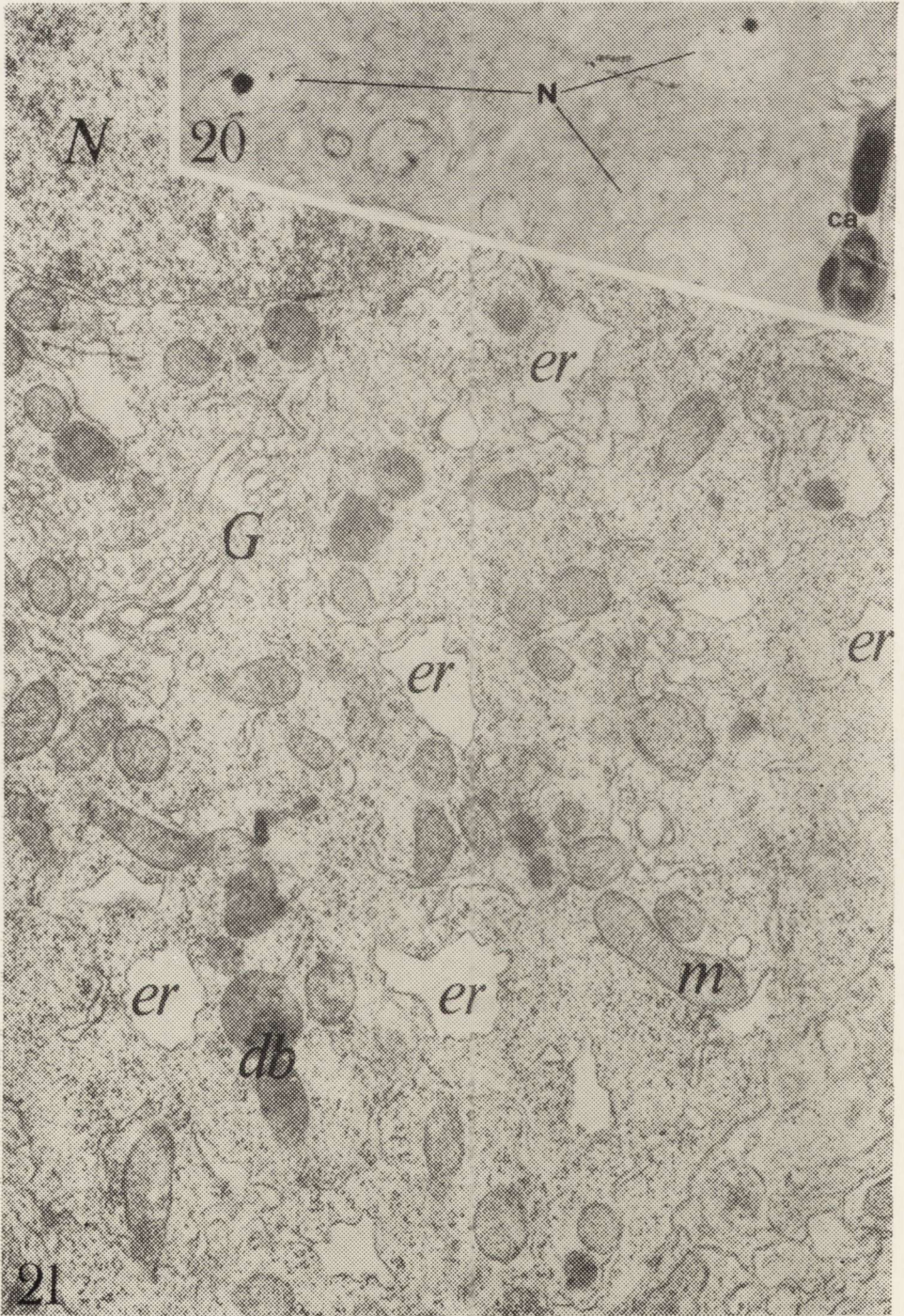
Fig. 14. SON, 12 days dehydration. „Dark” (DN) and „light” neurons. (LN). Toluidine blue. × 3 000.

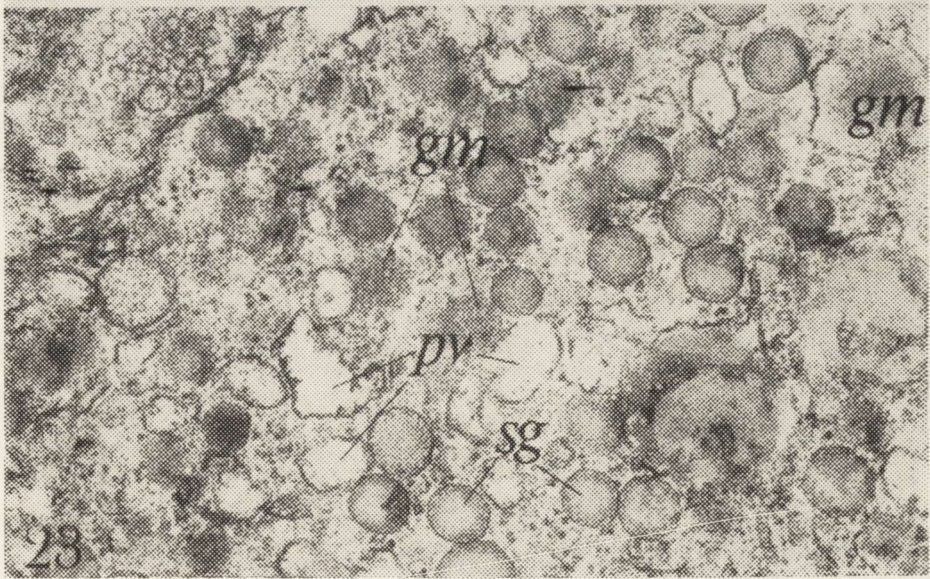
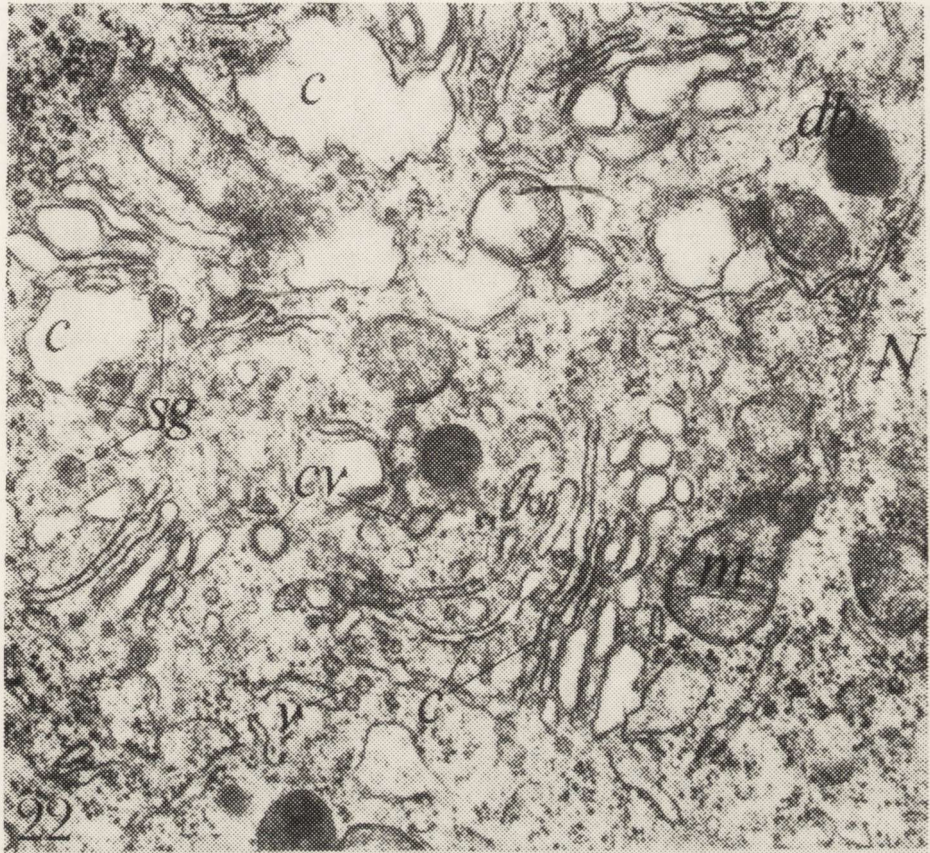
Ryc. 15. Neuron SON, 12 dni odwodnienia. W jądrze komórkowym pęczek włókienek (fb); w cytoplazmie obfitość polirybosomów (pr). Pow. 10 000 ×.

Fig. 15. SON neuron, 12 days of dehydration. Intranuclear fibrillar bundle (fb); abundance of polyribosomes (pr) in cytoplasm. × 10 000.









Ryc. 16. Neurony SON, 12 dni odwodnienia. W jądrze (N) skupienie chromatyny (ch) przy nukleolemie; w obrębie kompleksu Golgiego (G) cysterny o różnej gęstości i pęcherzyki oplaszczone (cv); ds — bezpostaciowa gęsta substancja, r — rybosomy, er — wąskie cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej. Pow. 14 000 ×.

Fig. 16. SON neurons, 12 days of dehydration. Chromatin aggregates (ch) in nucleus (N); Cisternae of various densities and coated vesicles (cv) within the Golgi complex (G); ds — dense substance, r — ribosomes, er — narrow cisternae of granular endoplasmic reticulum. × 14 000.

Ryc. 17. Neuron SON, 12 dni odwodnienia. W obszarze kompleksu Golgiego (G) polimorficzne ciała gęste (db); v — pęcherzyki, er — wąskie cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej, N — jądro. Pow. 25 000 ×.

Fig. 17. SON neuron, 12 days of dehydration. Polymorphic dense bodies (db) in the area of the Golgi complex (G); v — vesicles, er — narrow cisternae of granular endoplasmic reticulum, N — nucleus. × 25 000.

Ryc. 18. Neuron SON, 12 dni odwodnienia. W obrębie kompleksu Golgiego pęcherzyki jasne (v), ziarnistości neurosekrecyjne (sg), ciała wielopęcherzykowe (mvb), pęcherzyki oplaszczone (cv) i ciała gęste (db); c — poszerzone cysterny, m — mitochondria, N — jądro. Pow. 30 000 ×.

Fig. 18. SON neuron, 12 days of dehydration. Electron-lucent vesicles (v), neurosecretory granules (sg), multivesicular bodies (mvb), coated vesicles (cv) and dense bodies (db) within the Golgi complex; c — widened cisternae, m — mitochondria, N — nucleus. × 30 000.

Ryc. 19. Neurony SON, 12 dni odwodnienia. W neuronie NS₁ duże skupienia chromatyny w jądrze (N); w obszarze kompleksu Golgiego obfitość małych pęcherzyków gęstych (v) i ziarnistości neurosekrecyjnych (sg). W neuronie NS₂ wąskie cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej (er) i bezpostaciowa gęsta substancja (ds). Pow. 30 000 ×.

Fig. 19. SON neurons, 12 days of dehydration. Large chromatin aggregates in nucleus (N) in NS₁ neuron. Numerous small dense vesicles (v) and neurosecretory granules (sg) in the area of the Golgi complex. Narrow cisternae of granular endoplasmic reticulum (er) and aggregates of dense substance (ds) in NS₂ neuron. × 30 000.

Ryc. 20. PVN, 12 dni odwodnienia. Jądra neuronów (N) z wpukleniami nukleolemmy. Błękit toluidynowy. Pow. 3 000 ×.

Fig. 20. PVN, 12 days of dehydration. Nuclei of neurons (N) with invaginations of nucleolemma. Toluidine blue. × 3 000.

Ryc. 21. Neuron PVN, 12 dni odwodnienia. Znacznie poszerzone cysterny siateczki śródplazmatycznej ziarnistej (er); db — ciała gęste, m — mitochondria, G — kompleks Golgiego, N — jądro. Pow. 25 000 ×.

Fig. 21. PVN neuron, 12 days of dehydration. Widely dilated cisternae of granular endoplasmic reticulum (er); db — dense bodies, m — mitochondria, G — Golgi complex, N — nucleus. × 25 000.

Ryc. 22. Neuron PVN, 12 dni odwodnienia. W obszarze kompleksu Golgiego wąskie lub poszerzone cysterny (c), ziarnistości neurosekrecyjne (sg), pęcherzyki oplaszczone (cv) i ciała gęste (db); m — mitochondria, N — jądro. Pow. 35 000 ×.

Fig. 22. PVN neuron, 12 days of dehydration. Narrow or dilated cisternae (c), neurosecretory granules (sg), coated vesicles (cv) and dense bodies (db) in the area of the Golgi complex; m — mitochondria, N — nucleus. × 35 000.

Ryc. 23. PVN, 12 dni odwodnienia. We fragmencie ciała Herringa widoczne są ziarnistości neurosekrecyjne (sg), nieobłoniony materiał ziarnisty (gm) i polimorficzne, optycznie jasne pęcherzyki (pv). Pow. 30 000 ×.

Fig. 23. PVN, 12 days of dehydration. Neurosecretory granules (sg), granular material (gm) and polymorphic, optic-empty vesicles (pv) within a Herring body fragment. × 30 000.

siateczki śródplazmatycznej ziarnistej są wynikiem „wahania” pomiędzy stanem syntezy, któremu towarzyszy rozdęcie cystern, a stanem spichrzania materiału sekrecyjnego w obrębie już zawężonych cystern. Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że w stanach wzmożonej aktywności układu neurosekrecyjnego oba te procesy mogą przebiegać równolegle. Powyższe rozważania stanowią zatem tylko pewne uzupełnienie poglądu Zambrano i De Robertis (1966).

Na podstawie wyników własnych można przypuszczać, że podczas doświadczalnego odwodnienia ustroju, zarówno neurony SON jak i PVN znajdują się w stanie pobudzenia. Z drugiej strony cechy ultrastrukturalne neuronów PVN po 12 dniach odwodnienia podobne są do tych jakie zaobserwował Kalimo (1975) u samicy szczura w okresie wczesnej laktacji. Jednocześnie autor ten wyraża pogląd, że wzmożoną aktywność neuronów wazopresynogenicznych w okresie laktacji można wiązać z faktem stałej utraty wody zawartej w pokarmie. Wyniki badań własnych potwierdzają wnioski Olivecrona (1957) oraz Sokol i Valtin (1967), iż oba jądra podwzgórza — SON i PVN, mogą reagować w niejednakowy sposób na czynniki pobudzające aktywność neurosekrecyjną układu podwzgórzowo-przysadkowego. Cennym uzupełnieniem rozważań dotyczących czynności neuronu w odpowiedzi na pewne czynniki (stresorodne, pobudzające) jest pogląd Yoshimura i wsp. (1973), zgodnie z którym, zjawisko wakuolizacji elementów komórkowych może w określonych stanach fizjologicznych ustroju wskazywać na „ujemną” biologiczną reakcję komórki, prowadzącą do zakłócenia jej prawidłowego stanu metabolicznego. Zaobserwowane zmiany w neuronach i ciałach Herringa w PVN szczura po 12 dniach odwodnienia mogą przemawiać na korzyść tej hipotezy.

WNIOSKI

Podczas doświadczalnego odwodnienia szczurów (wywołanego pozbawieniem zwierząt wody do picia) zwiększa się aktywność sekrecyjna neuronów jądra nadwzrokowego i przykomorowego, przy czym po 12 dniach odwodnienia neurony tych dwóch jąder różnią się pod względem szczegółów organizacji ultrastrukturalnej. Jednocześnie, znamienne zróżnicowanie ultrastrukturalne neuronów w jądrze nadwzrokowym wskazuje na nadrzędną rolę tego jądra w neurosekrecyjnym układzie podwzgórzowo-przysadkowym szczura w przebiegu narastającego odwodnienia organizmu.

A. Леш

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕТОРНЫХ НЕЙРОНОВ НАДЗРИТЕЛЬНОГО И ОКОЛОЖЕЛУДОЧКОВОГО ЯДРА КРЫСЫ ЛИШЕННОЙ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Исследовано ультраструктурную организацию секреторных нейронов надзрительного (SON) и околожелудочкового (PVN) ядра обезвоженных крыс. Иссле-

дования проведено на 14 крысах по истечении 4 и на 12 крысах по истечении 12 дней дегидратации, т.е. с момента лишения животных питьевой воды и сопоставлено их с 14 крысами нелишенными питьевой воды. По истечении 4 дней дегидратации автор не наблюдал отчетливых различий между нейронами SON и PVN.

В этом периоде нейроны SON и PVN гипертрофичны. Комплекс Гольджи более активен чем в периоде нормы. Пузырьковая область комплекса увеличена и здесь выступают многие малые густые пузырьки. По истечении продленного периода дегидратации, продолжающегося 12 дней, в нейронах PVN наступает вакуолизация зернистой эриплазматической сети. Зато в нейронах SON зернистая эриплазматическая сеть выступает в форме узких цистерн. Одновременно в пределах комплекса Гольджи нейронов SON наблюдаются многие малые густые пузырьки, элементарные нейросекреторные зернистости, густые тела и приплюснутые пузырьки. В нейронах SON выступают также ядерные инклюзии.

Кажется, что во время долгого периода дегидратации как нейроны SON, так и PVN находятся в состоянии повышенной функциональной активности, причем кажется, что более активными являются нейроны SON. Вышеупомянутые наблюдения подтверждают мнение, что вазопрессин в основном образуется в нейронах SON.

A. Loesch

AN ELECTRON-MICROSCOPIC STUDY OF THE SECRETORY NEURONS
OF THE SUPRAOPTIC AND PARAVENTRICULAR NUCLEI IN WATER
DEPRIVED RATS

S u m m a r y

The ultrastructure of supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) neurons was investigated in dehydrated Wistar female rats. The studies were carried out in 14 rats after 4 days and in 12 rats after 12 days of drinking water deprivation and compared with 14 non-dehydrated rats. Under 4 days' dehydration no differences were seen between the SON and PVN neurons. The SON and PVN neurons were hypertrophic. Their Golgi complex became activated with enlarged vesicular area and many small dense vesicles. After prolonged dehydration (12 days), the PVN neurons showed vacuolation of granular endoplasmic reticulum, while in the SON neurons, the granular endoplasmic reticulum appeared in a form of narrow channels. Many small dense vesicles, elementary neurosecretory granules, dense bodies and coated vesicles, elementary neurosecretory granules, dense bodies and coated vesicles occurred within activated Golgi complex. Intranuclear fibrillar bundles were occasionally found in the SON neurons.

It seems that during prolonged dehydration both the SON and PVN neurons become activated. However, the predominant location of the more active neurons in the SON supports the theory that vasopressin is produced predominantly in the supraoptic nucleus.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams C. E.: A study of fertilization in the rabbit. The effect of post-coital ligation of the fallopian tube or uterine horn. *J. Endocrinol.* 1956, 13, 296—308.
2. Bisset G. W., Clark B. J., Halder J.: Blood levels of oxytocin and vasopressin during suckling in the rabbit and the problem of their independent release. *J. Physiol. (London)* 1973, 206, 711—723.

3. Brimble M. J., Dyball R. E.: Contrasting pattern changes in the firing of vasopressin and oxytocin secreting neurones during osmotic stimulation. *J. Physiol. (London)* 1976, 263, 189—190.
4. Brimble M. J., Dyball R. E.: Characterization of the responses of oxytocin and vasopressin-secreting neurones in the supraoptic nucleus to osmotic stimulation. *J. Physiol. (London)* 1977, 271, 253—271.
5. Brimble M. J., Dyball R. E., Forsling M. J.: Oxytocin release following osmotic activation of oxytocin neurones in paraventricular and supraoptic nuclei. *J. Physiol. (London)* 1978, 278, 69—78.
6. Choy V. J., Watkins W. B.: Immunocytochemical study of the hypothalamo-neurohypophysial system. II. Distribution of neurophysin, vasopressin and oxytocin in the normal and osmotically stimulated rat. *Cell Tiss. Res.* 1977, 180, 167—490.
7. Eneström S.: Nucleus supraopticus. A morphological and experimental study in the rat. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1967, 189, 1—99.
8. Fisher C., Ingram W. R., Ranson S. W.: Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance. A contribution to the structure and function of the hypothalamo-hypophyseal system. *Ann. Arbor., Edwards Brothers*, 1938, (cyt. za: Daniel P. M., w: Neuroendocrinology. Red. L. Martini, W. F. Ganong, Academic Press, London 1966, 1, 15—80).
9. Ginsburg M., Smith M. W.: The fate of oxytocin in male and female rats. *Brit. J. Pharmacol.* 1959, 14, 327—333.
10. Kalimo H.: Ultrastructural studies on the hypothalamic neurosecretory neurons of the rat. I. The paraventricular neurons of the non-treated rat. *Z. Zellforsch.* 1971, 122, 283—300.
11. Kalimo H.: Ultrastructural studies on the hypothalamic neurosecretory neurons of the rat. III. Paraventricular and supraoptic neurons during lactation and dehydration. *Cell Tiss. Res.* 1975, 163, 151—168.
12. Kovács K., Bachrach D.: Hypothalamus and water metabolism. Studies on the antidiuretic substance of the hypothalamus and hypophysis. *Acta Med. Scand.* 1950, 141, 137—152.
13. Little J. B., Radford E. P. Jr.: Bio-assay for antidiuretic activity in blood of undisturbed rats. *J. appl. Physiol.* 1964, 19, 179—186.
14. Moses A. M.: Adrenal-hypophysial relationship in dehydrated rat. *Endocrinology* 1963, 73, 230—236.
15. Nemetschek-Gansler H.: Zur Ultrastruktur des Hypophysen-Zwischenhirnsystem der Ratte. *Z. Zellforsch.* 1965, 67, 844—861.
16. Olivecrona H.: Periventricular nucleus and pituitary gland. *Acta Physiol. Scand.* 1957, 136, Suppl. 40, 1—178.
17. Ortmann R.: Über experimentelle Veränderungen der Morphologie des Hypophysen-Zwischenhirnsystem und die Beziehung der dog. „Gomorisunstanz“ zum Adiuretin. *Z. Zellforsch.* 1951, 36, 92—140.
18. Osinčak J.: Electron microscopic localization of acid phosphatase and thiamine pyrophosphatase activity in hypothalamic neurosecretory cells of the rat. *J. Cell Biol.* 1964, 21, 35—48.
19. Picard D., Michel-Bechet M., Athouël A. M., Rua S.: Granules neurosécrétoires, lysosomes et complexe GRL le noyau supra-optique du rat. Bipolarité des complexes Golgiens. *Exp. Brain Res.* 1972, 14, 331—353.
20. Pilgrim G.: Morphologische und funktionelle Untersuchungen zur Neurosekretbildung. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* 1969, 41, 1—79.
21. Rodriguez E. M.: Subcellular organization and function in endocrine tissue. *Mem. Soc. Endocr.* 1971, 19, 263—292.

22. Sawyer W. H., Mills E.: Control of vasopressin secretion. W: Neuroendocrinology. Red. L. Martini. W. F. Ganong, Academic Press, London 1966, 1, 187—216.
23. Seife R., Mei N., Couineau S.: Modification quantitative des bâtonnets intranucleaires des neurones sympathiques sous l'influence de la stimulation électrique. *Brain Res.* 1971, 34, 277—290.
24. Sloper J. C.: The validity of current concepts of hypothalamo-neurohypophyseal neurosecretion. *Progr. Brain. Res.* 1972, 3, 131—239.
25. Smith R. E., Farquhar M. G.: Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.* 1966, 31, 319—347.
26. Sokol H. W., Valtin H.: Evidence for the synthesis of oxytocin and vasopressin in separate neurons. *Nature* 1967, 214, 314—316.
27. Streefkerk J. G.: Functional changes in the morphological appearance in the hypothalamo-hypophyseal neurosecretory and catecholaminergic neural system and in the adenohipophysys of the rat. Thesis. Vrije Universiteit te Amsterdam. 1967 (cyt. za: H. Kalimo; *Cell Tiss. Res.* 1975, 163, 151—168).
28. Tasso F., Rua S., Picard D.: Cytochemical duality of neurosecretory material in the hypothalamo-posthypophysial system of the rats as related to hormonal content. *Cell Tiss. Res.* 1977, 180, 11—29.
29. Vandesinde F., Dierickx K.: Identification of the vasopressin producing and of the oxytocin producing neurons in the hypothalamic magnocellular neurosecretory system of the rat. *Cell Tiss. Res.* 1975, 164, 153—162.
30. Yoshimura F., Harumiya K., Soiji T., Yokoyama M., Kumagai T.: Possible reversion of pituitary „thyroidectomy cells” into their original acidophils in rats. *Endocrinol. Jap.* 1973, 20, 249—262.
31. Zambrano D., De Robertis E.: The secretory cycle of supraoptic neurons in the rat. A structural-functional correlation. *Z. Zellforsch.* 1966, 73, 414—431.

Adres autora: Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa

JADWIGA WIGOWSKA-SOWIŃSKA

MORFOLOGIA ZMIAN NEURONALNYCH I GLEJOWYCH
W JĄDRACH WZGÓRZA SZCZURA PO INTOKSYKACJI
FUNGICYDAMI RTĘCIOWO-ORGANICZNYMI*)

Zakład Neuropatologii AM, Poznań

Kierownik: prof. dr M. B. Kozik

Zagadnienie wpływu różnorodnych połączeń organicznych rtęci na ośrodkowy układ nerwowy jest przedmiotem badań wielu autorów (Mukai 1972; McDonald, Harbison 1977; Butterworth i wsp. 1978). Zainteresowanie tymi problemami wynika przede wszystkim z coraz częstszego stosowania związków rtęci w różnych gałęziach gospodarki, jak również z coraz większego skażenia środowiska naturalnego człowieka rtęcią i jej związkami (Chang i wsp. 1973; Kelman i wsp. 1977; Buliński i wsp. 1979). Coraz szersze także stosowanie w naszym kraju związków rtęci jako środków ochrony roślin (Rusiecki 1973; Byrdy i wsp. 1976), wymaga bliższego poznania ich toksycznego wpływu na ustrój, a w szczególności na układ nerwowy.

W dotychczasowych badaniach nad wpływem tych związków na układ nerwowy zwracano uwagę na zmiany patologiczne pojawiające się w mózdzku, korze mózgu, prążkowiu, zwojach międzykręgowych, rdzeniu kręgowym i w nerwach obwodowych (Brown 1954; Chang, Hartmann 1972; Sliżewski 1975; Syversen 1977). W piśmiennictwie nie znaleziono natomiast prac opisujących zmiany morfologiczne w jądrach wzgórza po zatruciu organicznymi związkami rtęci. Możliwość występowania zmian morfologicznych we wzgórzu po intoksykacji fungicydami rtęciowo-organicznymi podnoszono jedynie w badaniach Kozika i Wigowskiej-Sowińskiej (1978 a, b) w oparciu o spostrzeżenia histoenzymatyczne.

Biorąc pod uwagę znaczenie wzgórza w czynności integracyjnej ośrodkowego układu nerwowego postanowiono prześledzić systematycznie zmiany patologiczne poszczególnych jąder wzgórza, zachodzące w następstwie podawania związków organicznych rtęci. W tym celu posłużono się związkami organicznymi rtęci o właściwościach grzybobójczych, pochodnych grup alortęciowej, alkilortęciowej i aloksyalkilortęciowej.

*) Praca wykonana w ramach problemu węzłowego 10.4.2.02.3.5.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 63 szczurach szczepu Wistar, dojrzałych płciowo samicach i samcach, o ciężarze ciała wynoszącym od 160 g do 170 g, którym podawano fungicydy rtęciowo-organiczne należące do różnych grup chemicznych. Zwierzęta podzielono na 3 grupy doświadczalne, z których:

- I — licząca 22 szczury otrzymywała octan fenylortęciowy należący do grupy związków arylortęciowych w dawce po 8 mg przez 10 dni (DL_{50} *per os* dla szczurów wynosi 50 mg/kg ciężaru ciała).
- II — obejmująca 21 zwierząt poddana była intoksykacji p-toluenosulfanilidem etylortęciowym jako przedstawicielem związków alkilortęciowych. Preparat ten podawano w dawce 15 mg przez 10 dni. (DL_{50} *per os* dla szczurów wynosi 100 mg/kg ciężaru ciała).
- III — w liczbie 20 szczurów wprowadzono chlorek metoksyetylortęciowy (nazwa handlowa „Ceresan”), będący reprezentantem związków aloksyalkilortęciowych w dawce po 50 mg również przez 10 dni. (DL_{50} *per os* dla szczurów wynosi 570 mg/kg ciężaru ciała).

Wszystkie związki organiczne rtęci wprowadzano szczurom dożołądkowo przy pomocy odpowiedniej sondy, rozpuszczając uprzednio każdą porcję w 1 ml soli fizjologicznej.

Oddzielną grupę kontrolną stanowiły szczury prawidłowe, które otrzymywały dożołądkowo po 1 ml wody destylowanej również przez 10 dni.

Po przeprowadzonym doświadczeniu zwierzęta uśmiercano przez dekapiację i pobierano mózgowie, które utrwalano w płynie Bakera w temp. pokojowej przez 24 godz., a następnie odwadniano i zatapiano w parafinie. Z pobranego materiału cięto seryjne skrawki przez wszystkie struktury wzgórza, a następnie barwiono preparaty fioletem krezylowym, hematoksyliną i eozyną, metodą Kanzlera oraz przeprowadzano impregnację met. Cajala.

Podziału jąder wzgórza dokonano w oparciu o kryteria, przyjęte przez Zemanna i Innesa (1963), natomiast w mianownictwie posłużono się nomenklaturą ustaloną przez Międzynarodowy Komitet Mianownictwa Anatomicznego zatwierdzoną na VII Międzynarodowym Kongresie Anatomów w Nowym Jorku w 1960 r. (König, Klippel 1963). Interpretacje preparatów przeprowadzano systematycznie w poszczególnych grupach doświadczalnych oceniając zmiany w następujących jądrach wzgórza:

1) *Formatio anterior*

<i>Nucleus anterior dorsalis thalami</i>	symbol	<i>tad</i>
<i>Nucleus anterior medialis thalami</i>	„	<i>tam</i>
<i>Nucleus anterior ventralis thalami</i>	„	<i>tav</i>

2) *Formatio medialis*

<i>Nucleus parataenialis</i>	„	<i>pt</i>
<i>Nucleus medialis thalami</i>	„	<i>tm</i>

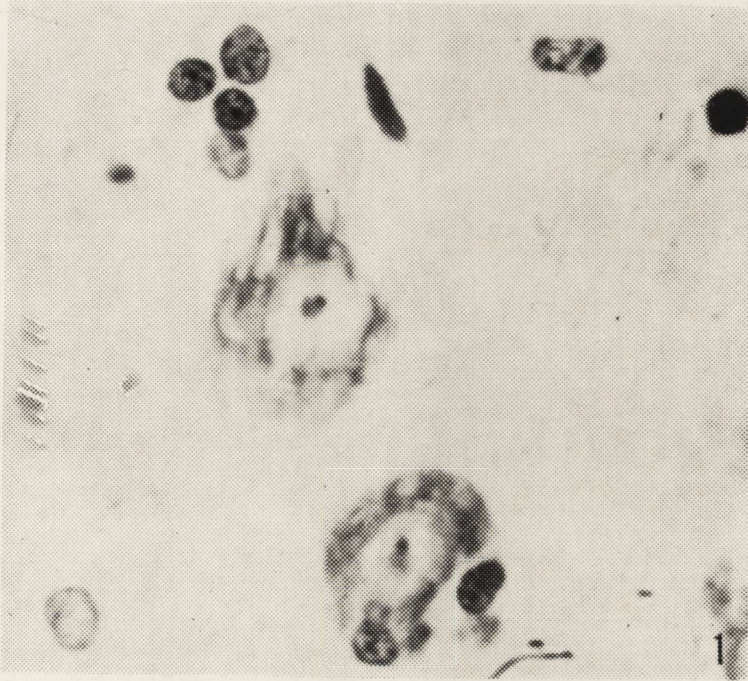
<i>Nucleus medialis thalami, pars medialis</i>	„	<i>tmm</i>
<i>Nucleus medialis thalami, pars lateralis</i>	„	<i>tml</i>
<i>Nucleus gelatinosus thalami</i>	„	<i>g</i>
<i>Nucleus centro-medialis thalami</i>	„	<i>cm</i>
<i>Nucleus parafascicularis</i>	„	<i>pf</i>
3) <i>Formatio ventro-lateralis</i>		
<i>Nucleus ventralis thalami</i>	„	<i>tv</i>
<i>Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis</i>	„	<i>tvd</i>
<i>Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis</i>	„	<i>tvm</i>
<i>Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis</i>	„	<i>tvp</i>
<i>Nucleus lateralis thalami</i>	„	<i>tl</i>
<i>Nucleus lateralis thalami, pars posterior</i>	„	<i>tpl</i>
<i>Nucleus reticularis thalami</i>	„	<i>tr</i>
<i>Nucleus posterior thalami</i>	„	<i>tpo</i>
<i>Nucleus posteromedianus thalami</i>	„	<i>tpm</i>
4) <i>Formatio linea media</i>		
<i>Nucleus periventricularis rotundocellularis</i>	„	<i>pvr</i>
<i>Nucleus periventricularis stellatocellularis</i>	„	<i>pvs</i>
<i>Nucleus reuniens</i>	„	<i>re</i>
<i>Nucleus rhomboideus</i>	„	<i>rh</i>

WYNIKI

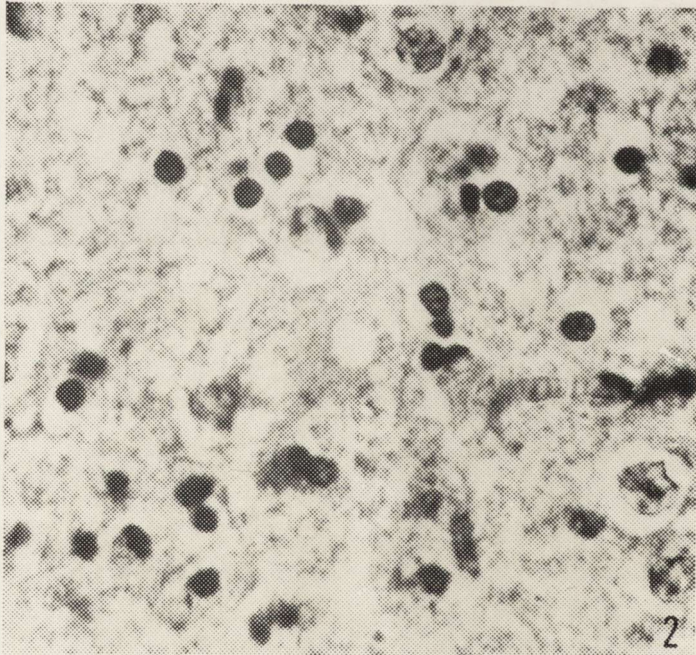
I Grupa doświadczalna (Octan fenylortęciowy)

Nucleus anterior dorsalis thalami — *tad*. W obrazie mikroskopowym widoczne są zwykle duże komórki nerwowe, kształtu wielobocznego, kulistego lub owalnego. Większość z tych komórek nie przejawia cech patologicznych. W pojedynczych jedynie neurocytach dochodzi do zmniejszenia zawartości substancji Nissla. Gdzieniedzie widoczne są też małe wakuole w cytoplazmie. Miejscami obserwuje się niewielką proliferację neurogleju.

Nucleus anterior medialis thalami — *tam*. Nasilenie zmian patologicznych bardzo wyraźne (tabela 1). Znaczna liczba komórek tego jądra wykazuje zmiany wakuolarne w cytoplazmie. Są to przeważnie wakuole o kształcie szczelinowatym, zlokalizowane w sąsiedztwie błony jądrowej, bądź w całej cytoplazmie (ryc. 1). Spotyka się też neurocyty z wakuolami kształtu kulistego lub owalnego zlokalizowanymi w obwodowych partiach cytoplazmy. Procesom zmian neuronalnych towarzyszy wyraźny rozrost oligodendrogleju (ryc. 1) i miejscami mikrogleju. Nie widać natomiast wyraźniejszej reakcji astrocytarnej.



Ryc. 1.



Ryc. 2.

Nucleus anterior ventralis thalami — *tav.* Zmian patologicznych w komórkach nerwowych nie widać. Nie obserwuje się też wyraźniejszego rozrostu neurogleju, chociaż w kilku miejscach można zaobserwować oligodendrocyty w fazie podziału mitotycznego.

Nucleus parataenialis — *pt.* Miejscami spotyka się niezbyt nasilony rozrost oligodendrogleju. Zmian neuronalnych nie widać.

Nucleus medialis thalami — *tm.* Miejscami dochodzi do umiarkowanego rozrostu oligodendrogleju zazwyczaj w sąsiedztwie neurocytów. Te ostatnie ulegają niewielkim zmianom głównie w postaci zmniejszenia zawartości substancji Nissla w cytoplazmie. Liczba zmienionych neuronów nie jest duża.

Nucleus medialis thalami, pars medialis — *tmm.* We wszystkich neurocytach widoczne jest dobrze jądro komórkowe, błona jądrowa i homogenna substancja Nissla. Jąderko bardzo często przesunięte jest na obwód jądra komórkowego. Zmian patologicznych nie widać.

Nucleus medialis thalami, pars lateralis — *tml.* Prawie połowa komórek nerwowych ulega zmianom wakuolizacyjnym. Część neurocytów wykazuje zmiany o typie schorzenia ciężkiego, a część cechy ostrego obrzęku z homogennym jądrem i cytoplazmą. Równocześnie ma miejsce wyraźna pyknoza jąder oligodendrogleju i obrzęk ich cytoplazmy (ryc. 2).

Nucleus gelatinosus thalami — *g.* Przeważnie zmianom wakuolarnym ulegają duże neurocyty, natomiast małe i średnie zmian nie wykazują. Widoczny jest także obrzęk oligodendrocytów oraz przerost niewielkiej liczby astrocytów.

Nucleus centro-medialis thalami — *cm.* Niewielkie zmiany neuronalne w postaci wakuolizacji cytoplazmy oraz obrzęk niewielkiej liczby oligodendrocytów.

Nucleus parafascicularis — *pf.* Brak zmian patologicznych w neurocytach oraz oligodendrogleju i astrogleju.

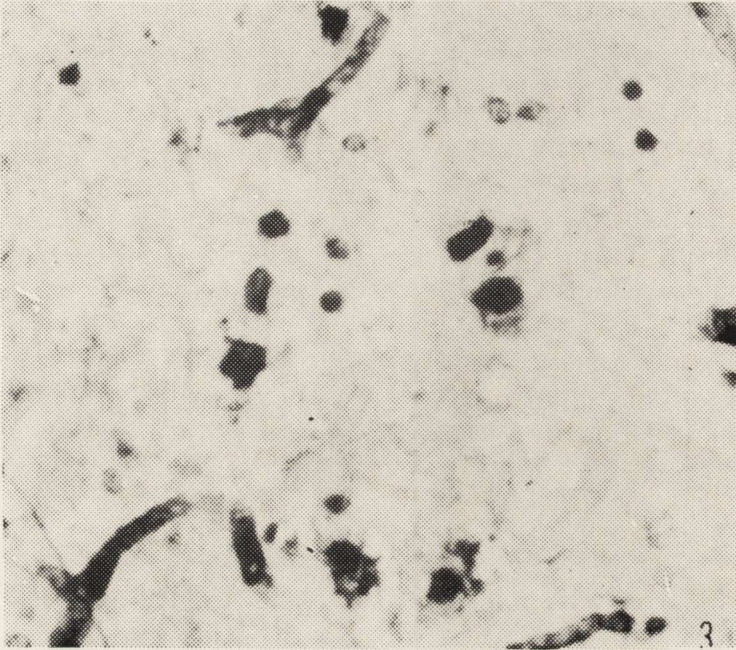
Nucleus ventralis thalami — *tv.* Zmiany neuronalne umiarkowane, polegające głównie na wakuolizacji cytoplazmy. Wakuole w cytoplazmie zlokalizowane są najczęściej tuż przy błonie jądrowej, a niekiedy tylko na obwodzie cytoplazmy. Zazwyczaj kształt wakuoli jest wydłużony, przyjmujący postać szczelin lub soczewek. Bardzo rzadko w cytoplazmie komórek nerwowych występują wodniczki kształtu kulistego. Wśród neurogleju na plan pierwszy

Ryc. 1. Nucleus anterior medialis thalami. Wydłużone wakuole w cytoplazmie neuronu i rozrost oligodendrogleju. Nissl. Pow. 750 ×.

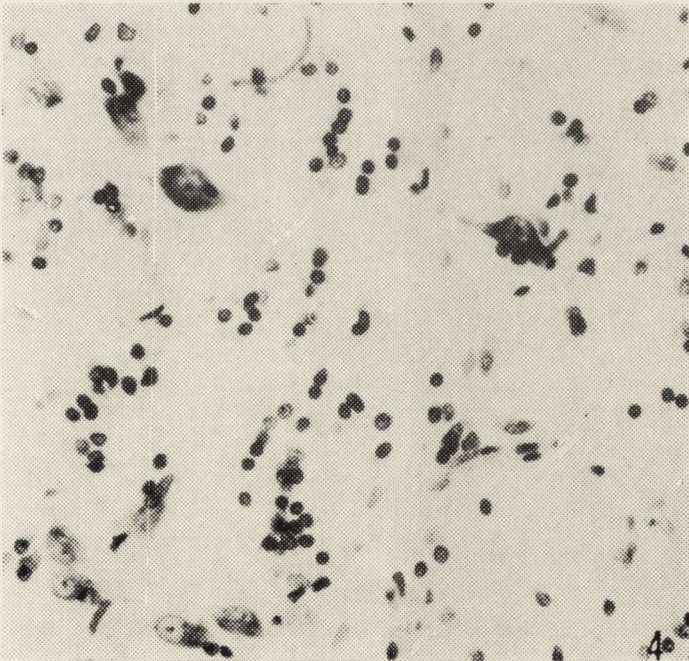
Fig. 1. Nucleus anterior medialis thalami. Elongated vacuoles in neuronal cytoplasm and proliferation of oligodendroglia. Nissl. × 750.

Ryc. 2. Nucleus medialis thalami, pars lateralis. Rozrost i obrzęk oligodendrogleju. H-E. Pow. 800 ×.

Fig. 2. Nucleus medialis thalami, pars medialis. Proliferation and swelling of oligodendroglia. H-E. × 800.



Ryc. 3.



Ryc. 4.

wysuwa się pyknoza jąder oligodendrocytów. Gdziekolwiek pojawiają się postaci przerośniętego astrogleju protoplazmatycznego.

Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis — tvd. Znaczna liczba neurocytów ulega zmianom wakuolizacyjnym. Część jednak komórek nerwowych nie wykazuje zmian patologicznych. W kilku miejscach można zaobserwować zjawisko neuronofagii. Zwraca również uwagę obrzęk dość dużej liczby oligodendrocytów i niekiedy przerost pojedynczych astrocytów (ryc. 3).

Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis — tvm. Znaczna wakuolizacja obejmuje umiarkowaną liczbę neurocytów. Niekiedy na obszarze tego jądra spotyka się skupiska jąder oligodendrocytów przypominające rodzaj grudek glejowych. Często widać też proces neuronofagii (ryc. 4). Miejscami spotyka się przerośnięte astrocyty.

Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis — tvp. W porównaniu z częścią wielkokomórkową jądra brzuszno-środkowego wzgórza występuje tu znacznie zmniejszona reakcja glejowa. Nasilenie zmian wakuolizacyjnych w komórkach nerwowych jest jednak duże. Czasami stwierdza się komórki dwujądrazte.

Nucleus lateralis thalami — tl. Wśród zmian neuronalnych na plan pierwszy wysuwa się umiarkowana wakuolizacja cytoplazmy niezbyt dużej liczby komórek. Ponadto część komórek nerwowych wykazuje ubytek substancji Nissla przede wszystkim w sąsiedztwie błony jądrowej. Obok zmienionych neurocytów obserwuje się wyraźny rozrost oligodendrogleju tworzący charakterystyczne obrazy neuronofagii. Rozrost oligodendrogleju widoczny jest również pomiędzy neuronami. Często wokół pyknotycznego jądra oligodendrocytów pojawia się jasna obwódka nie wykazująca jakiegokolwiek podbarwienia, zarówno w barwieniu metodą Nissla jak i Kanzlera. Stopień zmian morfologicznych jest tu jednak mniejszy niż w jądrach brzusznych (tabela 1).

Nucleus lateralis thalami, pars posterior — tlp. Część komórek nerwowych zawiera liczne i duże wakuole w cytoplazmie. Pomiedzy zmienionymi neurocytami pojawia się skąpa reakcja włóknista. Znaczna jednak liczba neurocytów nie wykazuje zmian.

Ryc. 3. Nucleus ventralis thalami, pars dorso-medialis. Kilka wyraźnie przerośniętych astrocytów protoplazmatycznych. Kanzler-Arendt. Pow. 600×.

Fig. 3. Nucleus ventralis thalami, pars dorso-medialis. A few distinctly hypertrophied protoplasmic astrocytes. Kanzler-Arendt. × 600.

Ryc. 4. Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis. Wyraźny rozrost oligodendrogleju, zarówno w sąsiedztwie uszkodzonych neuronów, jak i pomiędzy nimi. Nissl. Pow. 300×.

Fig. 4. Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis. Marked proliferation of oligodendroglia, both in the vicinity and inbetween damaged neurons. Nissl. × 300.

Tabela 1. Zestawienie porównawcze stopnia zmian morfologicznych wzgórza

Table 1. Comparative presentation of the degree of morphological changes in thalamus

Nazwa jądra i zespołu Nucleus and formation	Symbol	Stopień zmian Degree of changes		
		I grupa group I	II grupa group II	III grupa group III
Formatio anterior				
Nucleus anterior dorsalis thalami	tad	1	3	3
Nucleus anterior medialis thalami	tam	2	3	3
Nucleus anterior ventralis thalami	tav	1	1	3
Formatio medialis				
Nucleus parataenialis	pt	0	2	1
Nucleus medialis thalami	tm	1	0	2
Nucleus medialis thalami, pars medialis	tmm	0	1	0
Nucleus medialis thalami, pars lateralis	tml	3	2	2
Nucleus gelatinosus thalami	g	2	1	3
Nucleus centro-medialis thalami	cm	1	0	2
Nucleus parafascicularis	pf	0	1	1
Formatio ventro-lateralis				
Nucleus ventralis thalami	tv	2	1	3
Nucleus ventralis thalami, pars dorso-medialis	tvd	3	2	3
Nucleus ventralis medialis, thalami, pars magnocellularis	tvm	3	1	3
Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis	tvp	3	3	2
Nucleus lateralis thalami	tl	2	3	3
Nucleus lateralis thalami, pars posterior	tlp	3	1	3
Nucleus reticularis thalami	tr	2	0	1
Nucleus posterior thalami	tpo	3	1	2
Nucleus postero-medianus thalami	tpm	1	2	0
Formatio linea media				
Nucleus periventricularis stellatocellularis	pvs	0	1	1
Nucleus periventricularis rotundocellularis	pvr	0	0	2
Nucleus reuniens	re	1	0	0
Nucleus rhomboideus	rh	2	1	3

0 — brak zmian lub zmiany minimalne
no or minimum changes

2 — wyraźne zmiany
distinct changes

1 — małe zmiany
small changes

3 — duże zmiany
great changes

Nucleus reticularis thalami — *tr.* Niewielka liczba neurocytów ulega zmianom w postaci ubytku substancji Nissla w kształcie pierścienia wokół błony jądrowej. Zmianom tym towarzyszy umiarkowany rozrost oligodendrogleju.

Nucleus posterior thalami — *tpo.* Uszkodzenie neuronu w postaci wakuolizacji obejmuje połowę liczby komórek tego jądra. Dochodzi też do rozległych zmian w obrębie oligodendrogleju, polegających na jego obrzęku i rozplemie. W wielu miejscach stwierdza się podziałowe postacie oligodendrocytów. Nie ma natomiast odczynu ze strony astrogleju i mikrogleju.

Nucleus posteromedianus thalami — *tpm.* W części komórek występują zmiany o typie ostrego obrzęku neuronu. Widać też umiarkowany rozplem oligodendrogleju i mikrogleju.

Nucleus periventricularis stellatocellularis — *pvs.* W pojedynczych komórkach nerwowych można dostrzec drobne wakuole w cytoplazmie. Reakcja oligodendrogleju jest minimalna, natomiast rozrost mikrogleju wyraźny.

Nucleus periventricularis rotundocellularis — *pvr.* Zarówno w neurocytach jak i w komórkach glejowych nie stwierdza się zmian patologicznych (tabela 1).

Nucleus reuniens — *re.* W pojedynczych neuronach zwraca uwagę cytoplazma wyraźniej słabiej wybarwiona fioletem krezyłu, niż w pozostałych. Zdecydowana większość komórek nie ulega jakimkolwiek zmianom.

Nucleus rhomboideus — *rh.* Obok komórek nie zmienionych spotyka się wakuolizację części neurocytów oraz niewielką liczbę neuronów w daleko posuniętym stanie rozpadu. W tkance glejowej obserwuje się przerost jąder astrocytów oraz rozplem mikrogleju.

II Grupa doświadczalna

(*p*-toluenosulfanilid etylortęciowy)

Nucleus anterior dorsalis thalami — *tad.* Na pierwszy plan wysuwają się rozległe zmiany rozplywne komórek nerwowych z olbrzymimi wakuolami na obwodzie ciała neuronu, zanikiem tigroidu i często zatarciem błony jądrowej (ryc. 5). Równocześnie dochodzi do umiarkowanego rozrostu oligodendrocytów i mikroglejocytów.

Nucleus anterior medialis thalami — *tam.* Przeważająca liczba neurocytów ulega rozległym zmianom wakuolizacyjnym. Miejscami widoczne są zmiany neuronalne o typie schorzenia przewlekłego Nissla. Zwraca też uwagę znaczny rozrost oligodendrogleju. Wokół niektórych oligodendrocytów z pyknotycznym jądrem widać jasne halo w kształcie szerokiego pasma.

Nucleus anterior ventralis thalami — *tav.* W przeciwieństwie do dwóch pozostałych jąder przednich wzgórza ten zespół neuronalny jest stosunkowo mało dotknięty (tabela 2). Tylko pojedyncze neurocyty tego jądra zawierają

Tabela 2. Charakterystyka ogólna zmian morfologicznych

Table 2. General characteristics of morphological changes

Rodzaj komórek Cell type	Rodzaje zmian — Types of changes					
	I grupa Group I	cyto- Group I	II grupa Group II	cyto- Group II	III grupa Group III	Group III
Neurocyty Neurocytes	wakuolizacja vacuolization of cytoplasm	cyto- ostry obrzęk pojedynczych neuronów acute edema of single neurons zmiany rozplywne liquefactions	wakuolizacja vacuolization of cytoplasm	cyto- obrzęk neuronu neuronal edema schorzenie przewlekłe chronic disease zmiany ischemiczne ischemic changes zwyrodnienie osiowe axonal degeneration zmiany rozplywne liquefactions		wakuolizacja vacuolization of cytoplasm schorzenie przewlekłe chronic disease zmiany ischemiczne ischemic changes zmiany rozplywne liquefactions formy wrzecionowate spindle-like forms zwyrodnienie osiowe pojedynczych komórek axonal degeneration of single cells
Oligodendrocyty Oligodendrocytes	umiarkowany rozplem moderate proliferation	pyknoza pojedynczych jąder pycnosis of single nuclei obrzęk cytoplazmy nielicznych komórek cytoplasmic edema in a few cells podziały mitotyczne mitotic divisions	bardzo intensywny rozplem very intensive proliferation	pyknoza wielu jąder pycnosis of numerous nuclei obrzęk cytoplazmy znacznej liczby komórek cytoplasmic edema in a marked number of cells podziały mitotyczne mitotic divisions	wyraźny rozplem marked proliferation	pyknoza wielu jąder pycnosis of numerous nuclei obrzęk cytoplazmy wielu komórek cytoplasmic edema in numerous cells podziały mitotyczne mitotic divisions
Astrocyty Astrocytes	przerost pojedynczych astrocytów hypertrophy of single protoplasmic astrocytes	przerost pojedynczych astrocytów protoplazmatycznych hypertrophy of single protoplasmic astrocytes	niewielki przyrost astroglii slight hypertrophy of protoplasmic astroglia	przerost protoplazmatycznego hypertrophy of protoplasmic astroglia	przerost astrocytów protoplazmatycznych hypertrophy of protoplasmic astrocytes rozrost astrocytów protoplazmatycznych i włóknistych proliferation of protoplasmic and fibrous astrocytes produkcja delikatnych włókien production of fine fibers	
Mikroglej Microglia	niewielki rozrost slight proliferation		rozplem wyraźny distinct proliferation		rozplem znaczny significant proliferation	

drobne wodniczki w cytoplazmie. Przeważająca natomiast liczba komórek nerwowych nie wykazuje zmian. Gdzieniedzie widoczny jest umiarkowany rozrost oligodendrogleju.

Nucleus parataenialis — *pt.* Około 50% neurocytów wykazuje zmiany wakuolizacyjne w cytoplazmie. Równocześnie dochodzi do niewielkiego rozplemu oligodendrogleju.

Nucleus medialis thalami — *tm.* Komórki nerwowe praktycznie są nie zmienione. Mimo braku uchwytnych zmian neuronalnych zwraca jednak uwagę umiarkowany rozplem oligodendrogleju.

Nucleus medialis thalami, pars medialis — *tmm.* W części komórek nerwowych obserwuje się obkurczenie cytoplazmy i wydłużenie ciała neuronu (ryc. 6). W sąsiedztwie tak zmienionych neurocytów dochodzi do rozplemu oligodendrogleju (ryc. 6). W niektórych miejscach stwierdza się oligodendrocyty w stanie podziału mitotycznego.

Nucleus medialis thalami, pars lateralis — *tml.* Znaczna wakuolizacja dużej liczby komórek nerwowych. Widoczny jest też dość intensywny rozrost oligodendrogleju. Miejscami dochodzi do powiększenia jąder astrocytów, jednak bez podbarwienia cytoplazmy i wypustek komórkowych w barwieniu metodą Kanzler—Arendta.

Nucleus gelatinosus thalami — *g.* Część komórek nerwowych ulega nie-dużym zmianom wodniczkowym. Pojedyncze neurocyty wykazują cechy schorzenia przewlekłego. Na pierwszy plan wysuwa się intensywny rozrost oligodendrogleju.

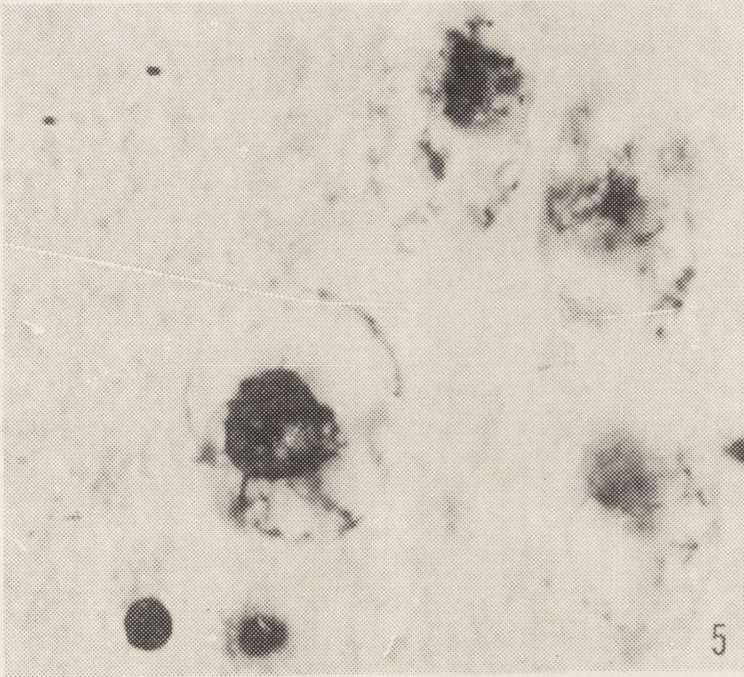
Nucleus centro-medialis thalami — *cm.* Mikroskopowo nie widać zmian w komórkach nerwowych. Miejscami jednak obserwuje się rozrost oligodendrocytów.

Nucleus parafascicularis — *pf.* Pojedyncze neurocyty przejawiają zmiany wodniczkowe. Gdzieniedzie widać rozrost oligodendrocytów.

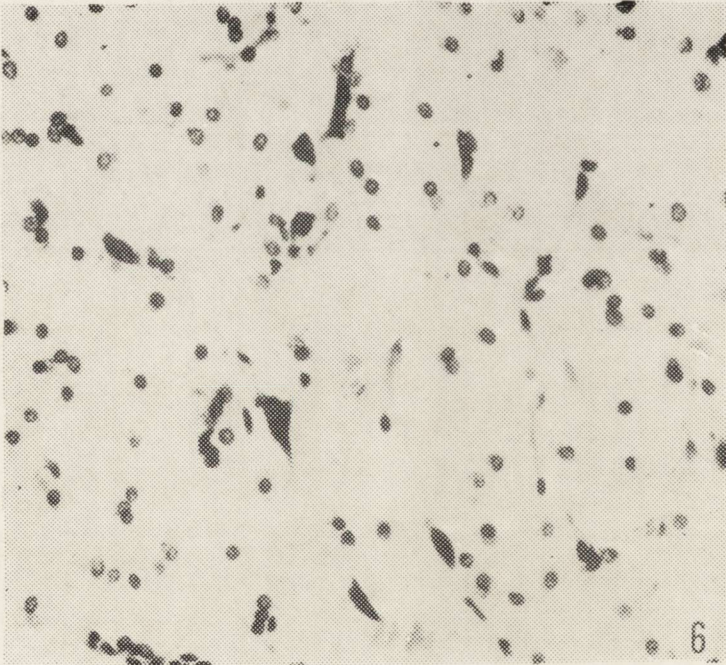
Nucleus ventralis thalami — *tv.* Zmiany patologiczne w postaci różnego stopnia wakuolizacji cytoplazmy spostrzega się tylko w części komórek. Występuje tu jednak wyraźna reakcja glejowa w postaci rozrostu oligodendrogleju i przerostu wielu astrocytów. Przeważająca liczba komórek nerwowych nie wykazuje odchyień od stanu prawidłowego.

Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis — *tvd.* Obok umiarkowanych zmian wakuolarnych w neurocytach obserwuje się znaczny rozrost oligodendrogleju z wyraźną pyknozą jąder komórkowych (ryc. 7), oraz obecność przerosniętych postaci astrocytów.

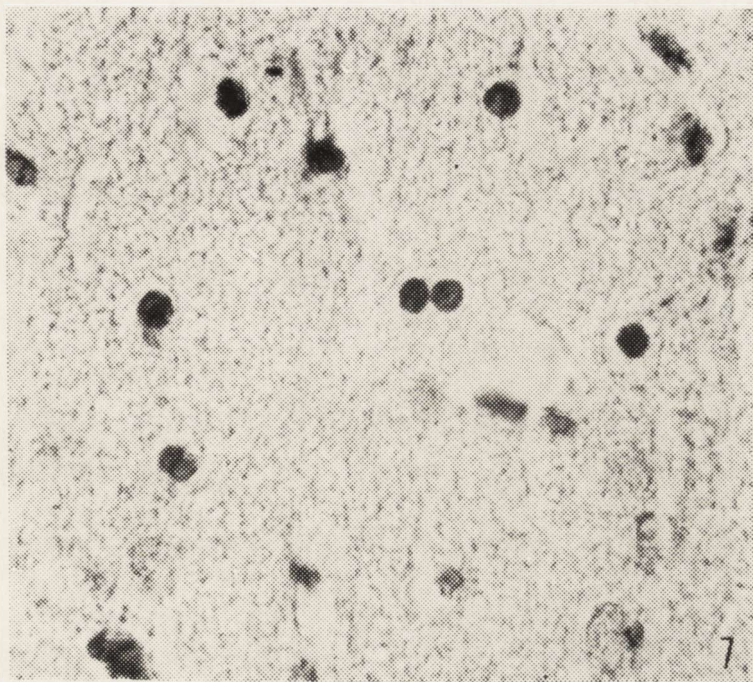
Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis — *tvm.* Minimalne zmiany neuronalne w postaci zaokrąglenia kształtu perykarionu oraz homogenizacji cytoplazmy. Niewielki rozrost oligodendrocytów przy zupełnym braku reakcji astrocytarnej.



Ryc. 5.



Ryc. 6.



Ryc. 7. *Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis*. Pyknoza jąder oligodendrogleju. Kanzler-Arendt. Pow. 800 ×.

Fig. 7. *Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis*. Pycnosis of oligodendroglial nuclei. Kanzler-Arendt. × 800.

Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis — *typ*. Obraz mikroskopowy charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem zmian komórkowych. Część neurocytów ulega daleko idącym zmianom wodniczkowym i kolikwacji. Część komórek nerwowych nie wykazuje zmian patologicznych. W pojedynczych neurocytach można zaobserwować wyraźną reakcję aksonalną z centralnym ubytkiem tigroidu i przesunięciem jądra na obwód ciała neuronu. Równocześnie można zaobserwować dość znaczną liczbę oligodendrocytów w stanie podziału mitotycznego (ryc. 8).

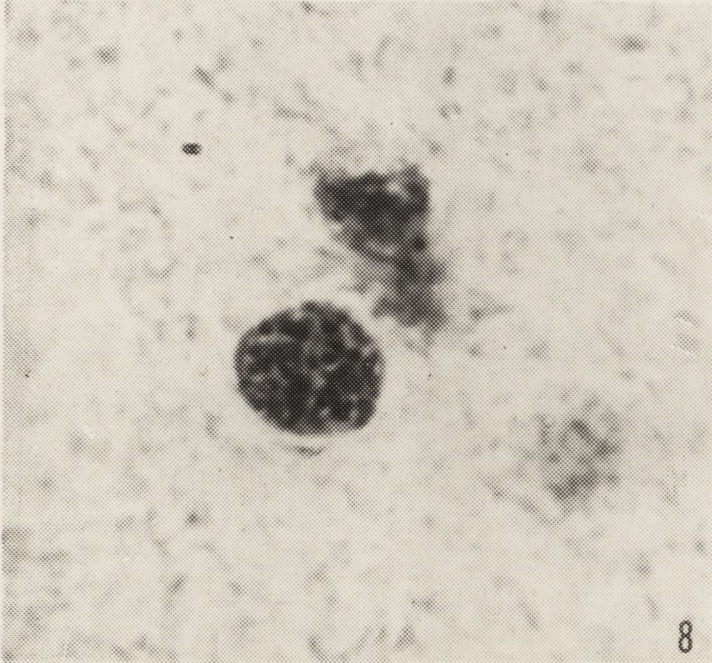
Nucleus lateralis thalami — *tl*. Prawie połowa neurocytów zawiera różnej wielkości wakuole w cytoplazmie. Widoczny jest też wyraźny rozrost oligo-

Ryc. 5. *Nucleus anterior dorsalis thalami*. Rozległa wakuolizacja i zmiany rozplywne neurocytów. Nissl. Pow. 1000 ×.

Fig. 5. *Nucleus anterior dorsalis thalami*. Diffuse vacuolization and liquefaction of neurocytes. Nissl. × 1000.

Ryc. 6. *Nucleus medialis thalami, pars medialis*. Widoczne komórki o cechach schorzenia przewlekłego Nissla i rozplem oligodendrogleju. Nissl. Pow. 300 ×.

Fig. 6. *Nucleus medialis thalami, pars medialis*. Cells showing features of chronic Nissl disease and proliferation of oligodendroglia. Nissl. × 300.



Ryc. 8. *Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis*. Oligodendrocyt w stanie podziału mitotycznego — stadium kłębka luźnego. Kanzler-Arendt. Pow. 1300×.

Fig. 8. *Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis*. Oligodendrocyte during mitosis — anaphasis stage. Kanzler-Arendt. ×1300.

dendrogleju z obecnością form podziałowych. Miejscami dochodzi do umiarkowanego rozplemu mikrogleju. Brak natomiast reakcji astrocytarnej.

Nucleus lateralis thalami, pars posterior — *tlp*. Nieliczne komórki nerwowe zawierają w cytoplazmie małe wakuole. Dość znaczny jest rozplem oligodendrogleju.

Nucleus reticularis thalami — *tr*. Większość komórek nie przejawia cech patologicznych. Pojedyncze neurony w barwieniu fioletem krezyłu uwidaczniają ciemne jądro komórkowe i jasną homogenną cytoplazmę pozbawioną substancji Nissla. Brak wyraźniejszej reakcji glejowej.

Nucleus posterior thalami — *tpo*. Niewielkie zmiany wakuolarne neurocytów i nieduży rozplem oligodendrogleju.

Nucleus posteromedianus thalami — *tpm*. Pojedyncze neurocyty z małymi wakuolami stwierdza się w cytoplazmie. Znaczna liczba komórek nerwowych ulega obkurczeniu i wydłużeniu (ryc. 9), przyjmując często kształt wrzecionowaty (ryc. 9). Jednocześnie obserwuje się rozrost i obrzęk oligodendrogleju.

Nucleus periventricularis stellatocellulare — *pvs*. Zwraca uwagę znaczna liczba obkurczonych i wydłużonych neurocytów z dużą zawartością jednorodnej substancji Nissla. W neurocytach tych na ogół dobrze widoczne są jądra

komórkowe. Jednocześnie ma tu miejsce znaczny rozrost oligodendrogleju i mikrogleju.

Nucleus periventricularis rotundocellularis — *pvr.* W pojedynczych komórkach nerwowych tego jądra można zaobserwować drobne wodniczki w cytoplazmie. Niekiedy bardzo małe wodniczki występują także w oligodendrocytach.

Nucleus reuniens — *re.* W niektórych komórkach nerwowych udaje się zaobserwować małe wodniczki w cytoplazmie. Większość neurocytów nie wykazuje jakichkolwiek zmian.

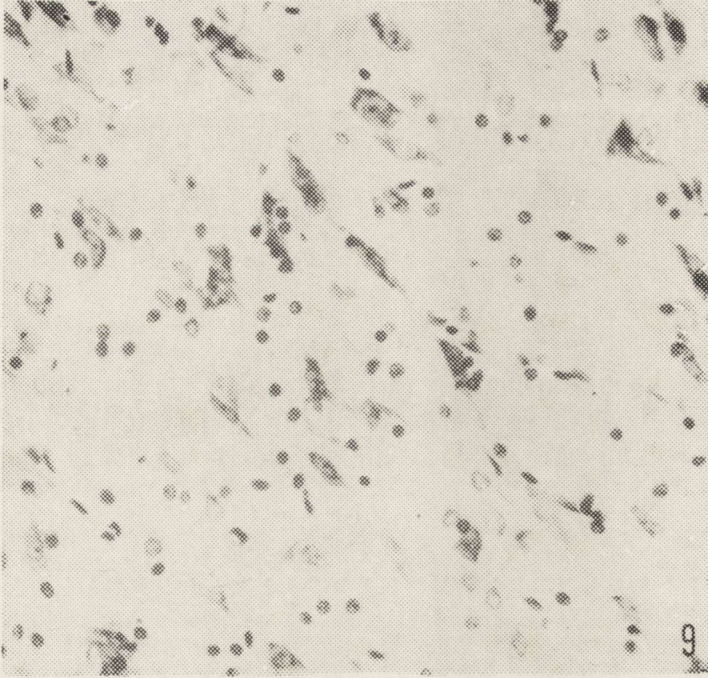
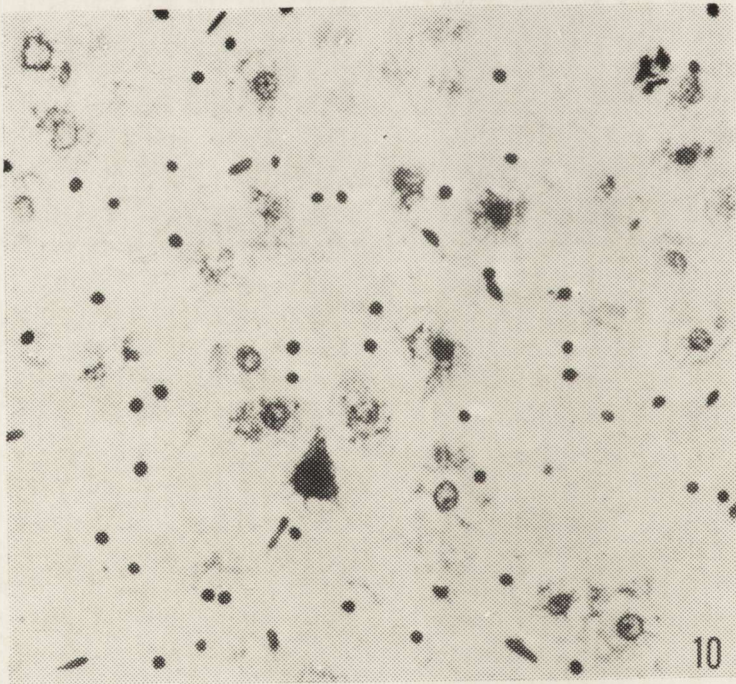
Nucleus rhomboideus — *rh.* Minimalna liczba neuronów zawiera drobne wakuole w cytoplazmie. Nie widać wyraźniejszej reakcji glejowej.

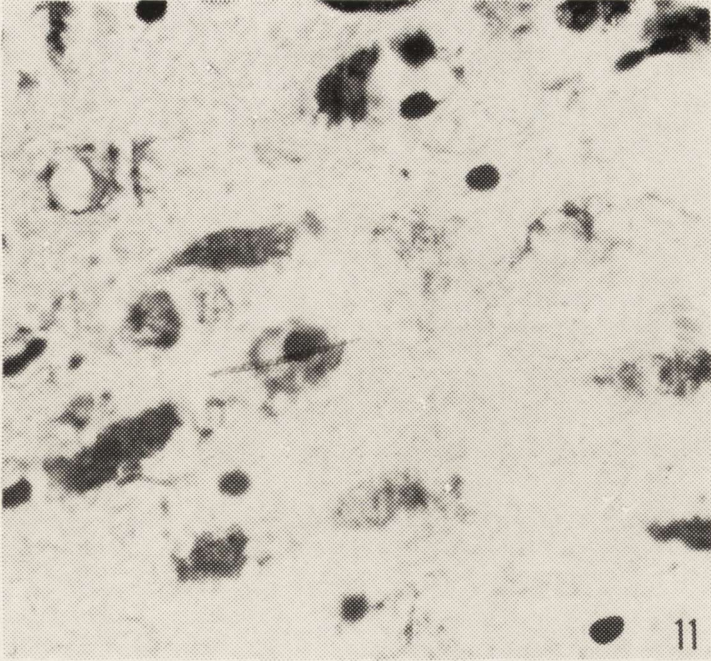
Cechą charakterystyczną tej grupy doświadczalnej jest widoczny polimorfizm zmian komórkowych w porównaniu z grupą I (tabela 2), natomiast nasilenie zmian patologicznych poza jądrami przednimi jest na ogół mniejsze (tabela 1).

III Grupa doświadczalna (*Cereean*)

Nucleus anterior dorsalis thalami — *tad.* Cechą charakterystyczną prawie wszystkich neurocytów tego jądra jest zjawisko wakuolizacji cytoplazmy. Występują tu komórki z obecnością kilku małych wakuoli na jednym z biegunów neuronu jak również neurocyty, w których różnej wielkości wakuole rozsiane są w całej cytoplazmie. Niekiedy rozległa wakuolizacja cytoplazmy sprawia wrażenie jakby jądro komórkowe i jąderko leżały w „pustej przestrzeni”. W pojedynczych neurocytach wśród rozległej wakuolizacji widoczne są pasemka biegnące promieniście od błony jądrowej na obwód, tworzące rodzaj pseudowypustek odchodzących bezpośrednio od jądra komórkowego. W tak zmienionych neuronach można czasem zaobserwować resztki substancji Nissla w postaci wąskich homogennych pasemek na obwodzie cytoplazmy. Reakcja glejowa polega głównie na rozplemie oligodendrogleju i przeroście astrocytów. Nie spotyka się natomiast wyraźniejszego odczynu ze strony mikrogleju.

Nucleus anterior medialis thalami — *tam.* Podobnie jak w poprzednim jądrze, prawie wszystkie komórki nerwowe są w różnym stopniu zwakuolizowane (ryc. 10). Gdziekolwiek spotyka się także pojedyncze neurocyty o typie schorzenia przewlekłego (ryc. 10). Tylko mała liczba perykarionów tego jądra nie wykazuje cech patologicznych. Procesom neuronalnym towarzyszy znaczny rozrost oligodendrogleju, skupiającego się miejscami w zespoły przypominające grudki glejowe. Podczas barwienia metodą Kanzlera widać też dużą liczbę astrocytów z szeroką obwódką cytoplazmy i krótkimi wypustkami. W cytoplazmie niektórych astrocytów można zaobserwować też obecność małych wodniczek.

*Ryc. 9.**Ryc. 10.*



Ryc. 11. Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis. Zwyrrodnienie osiowe neuronu i zmiany o typie schorzenia przewlekłego Nissla. Nissl. Pow. 800 ×.

Fig. 11. Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis. Axonal degeneration of neuron and changes of the chronic Nissl disease type. Nissl. × 800.

Nucleus anterior ventralis thalami — tav. Stwierdza się przeważnie neurocyty ze zmianami wodniczkowymi cytoplazmy. Wydaje się jednak, że jedna trzecia część neurocytów nie jest zwakuolizowana. W jądrze tym ma miejsce intensywne rozrost oligodendrogleju z obecnością licznych form podziałowych. Miejscami można zaobserwować umiarkowaną liczbę włókien glejowych oraz perykarionów astrogleju z krótkimi wypustkami.

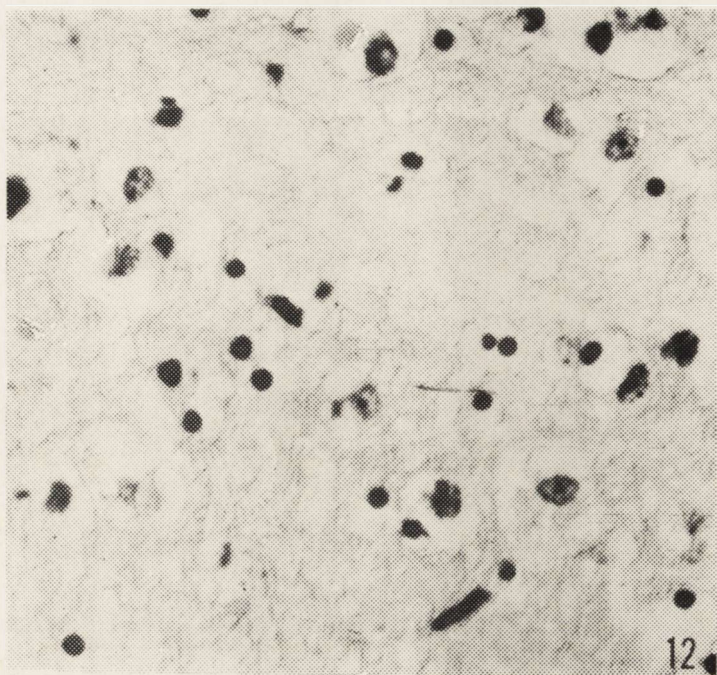
Nucleus parataenialis — pt. Komórki nerwowe przedstawiają się na ogół, jak w grupie kontrolnej. Jedynie nieduża liczba neuronów leżąca w okolicy brzuszno-przyśrodkowej tego jądra przejawia umiarkowane zmiany wodnicz-

Ryc. 9. Nucleus postero-medianus thalami. Wydłużone i częściowo obkurczone neurocyty oraz rozrost oligodendrogleju. Nissl. Pow. 300 ×.

Fig. 9. Nucleus postero-medianus thalami. Elongated and partially shrunken neurocytes and proliferation of oligodendroglia. Nissl. × 300.

Ryc. 10. Nucleus anterior ventralis thalami. Rozległa wakuolizacja i zmiany rozplywne komórek nerwowych oraz rozrost oligodendrogleju. Nissl. Pow. 300 ×.

Fig. 10. Nucleus anterior ventralis thalami. Diffuse vacuolization and liquefaction of nerve cells and proliferation of oligodendroglia. Nissl. × 300.



Ryc. 12. *Nucleus lateralis thalami, pars posterior*. Wyraźny rozrost oligodendrocytów z pyknotycznymi jądrami komórkowymi i obrzękiem cytoplazmy oraz delikatna glejoza włóknista. Kanzler-Arendt. Pow. 600 ×.

Fig. 12. *Nucleus lateralis thalami, pars posterior*. Marked proliferation of oligodendrocytes with pyknotic cell nuclei and swelling of cytoplasm. Slight fibrous gliosis. Kanzler-Arendt. × 600.

kowe. Pomędzy zmienionymi neuronami widać niewielki rozrost oligodendrogleju. Nie obserwuje się natomiast przerostu astrogleju i mikrogleju.

Nucleus medialis thalami — tm. Prawie połowa neurocytów wykazuje różnego stopnia wakuolizację. Odczyn ze strony tkanki glejowej polega głównie na umiarkowanym rozroście i niekiedy obrzęku oligodendrocytów.

Nucleus medialis thalami, pars medialis — tmm. Neurocyty na ogół są dobrze zachowane. Jedynie w pojedynczych komórkach nerwowych można zaobserwować drobne wodniczki w cytoplazmie. Są to przeważnie neurony leżące na pograniczu z jądrem *tml*.

Nucleus medialis thalami, pars lateralis — tml. Wyraźna wakuolizacja co najmniej połowy komórek nerwowych. Jednocześnie można zaobserwować wyraźny rozrost oligodendrogleju. Nie spotyka się natomiast przerostu i rozrostu astrogleju.

Nucleus gelatinosus thalami — g. Prawie 90% liczby komórek nerwowych ulega wakuolizacji. W niektórych miejscach widać tylko pozostałości jądra neurocytów w postaci ciemnych bezpostaciowych złożeń oraz odchodzących

od nich promienistości, jakby wypustek. Widoczny jest także rozplem oligodendrogleju i mikrogleju.

Nucleus centromedialis thalami — *cm*. Wyraźna wakuolizacja części neurocytów i wyraźny rozrost oligodendrogleju.

Nucleus parafascicularis — *pf*. Minimalne zmiany neuronalne i glejowe.

Nucleus ventralis thalami — *tv*. Obok niedużej liczby neurocytów nie uszkodzonych, większość z nich przejawia różnego stopnia zmiany wakuolarne cytoplazmy. Nie spotyka się innych postaci zmian neuronalnych szczególnie o typie schorzenia ischemicznego lub przewlekłego. Równolegle do uszkodzenia komórek nerwowych pojawia się rozrost i obrzęk wielu oligodendrocytów.

Nucleus ventralis thalami, pars dorsomedialis — *tvd*. Znaczna liczba neurocytów dotknięta jest różnego stopnia wakuolizacją całego perykarionu. Zwraca tu uwagę dość rozległy obrzęk oligodendrogleju przejawiający się przykurczem jąder komórkowych oraz występowaniem wokół jądra szerokiej jasnej obwódki nie wybarwiającej się barwnikami anilinowymi.

Nucleus ventralis medialis thalami, pars magnocellularis — *tvm*. Charakter i stopień nasilenia zmian jest podobny do opisanych w jądrach *tv* i *tvd*.

Nucleus ventralis medialis thalami, pars parvocellularis — *tvp*. Niektóre tylko komórki dotknięte są wakuolizacją. Na pierwszy plan wysuwają się zmiany w postaci obkurczenia i wydłużenia ciała neuronu (ryc. 11) z równoczesnym fioletowym podbarwieniem jądra i cytoplazmy. Niekiedy obkurczone i wydłużone neurocyty przyjmują formę komórek dwubiegunowych. Spotyka się także pojedyncze neurocyty o cechach zwyrodnienia osiowego (ryc. 11). Ze strony tkanki glejowej zwraca uwagę dość intensywny rozplem mikrogleju i umiarkowany rozrost neurogleju.

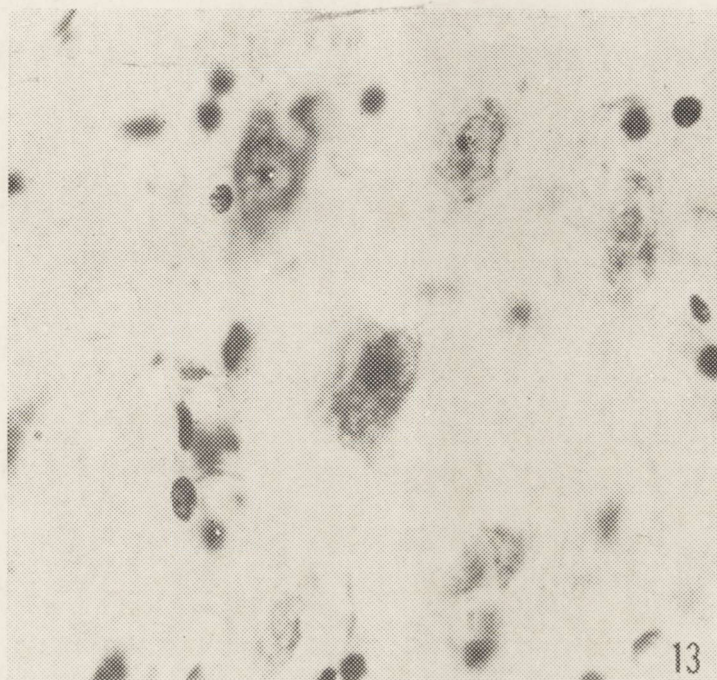
Nucleus lateralis thalami — *tl*. Większość neurocytów dotknięta jest wakuolizacją. Wielkość i liczba wakuoli zmienia się w poszczególnych neurocytach. Często rozległa wakuolizacja prowadzi do rozpadu zarówno cytoplazmy neuronu jak i jądra komórkowego. Pozostają wtedy tzw. „cienie komórkowe” w postaci nieregularnych resztek homogennej chromatyny z odchodzącymi od niej palczastymi wypustkami o nieostrych zarysach. Na całym obszarze tego jądra widać wyraźny odczyn glejowy charakteryzujący się rozrostem oligodendrogleju i astrogleju.

Nucleus lateralis thalami, pars posterior — *tlp*. Dwie trzecie liczby komórek nerwowych tego jądra wykazuje różnego stopnia zmiany wodniczkowe. Widoczny jest również umiarkowany rozrost i obrzęk oligodendrogleju oraz delikatna glejoza włóknista (ryc. 12).

Nucleus reticularis thalami — *tr*. Przeważająca liczba komórek nerwowych nie wykazuje zmian patologicznych. Jednak pojedyncze neurocyty dotknięte są zwyrodnieniem przewlekłym oraz martwicą ischemiczną (ryc.

13). Równocześnie można zaobserwować umiarkowany rozrost gleju włóknistego.

Nucleus posterior thalami — *tpo*. Umiarkowana wakuolizacja neurocytów i niewielki rozplm oligodendrogleju. W zasadzie nie widać reakcji ze strony astrocytów.



Ryc. 13. *Nucleus reticularis thalami*. Schorzenie ischemiczne perykarionu oraz zmiany wakuolizacyjne i rozplm oligodendrogleju. Nissl. Pow. 800×.

Fig. 13. *Nucleus reticularis thalami*. Ischemic changes in perikaryon. Vacuolization and proliferation of oligodendroglia. Nissl. ×800.

Nucleus posteromedianus thalami — *tpm*. W cytoplazmie niewielkiej liczby komórek nerwowych można zaobserwować małe wakuole. Widać też umiarkowany rozplm oligodendrogleju oraz pojawienie się niedużej liczby przerośniętych astrocytów z charakterystycznymi krótkimi wypustkami.

Nucleus periventricularis stellatocellularis — *pvs*. W komórkach nerwowych spotyka się niewielkie zmiany wakuolarne i miejscami o typie schorzenia przewlekłego Nissla. Zmianom tym towarzyszy umiarkowany rozrost oligodendrogleju i mikrogleju.

Nucleus periventricularis rotundocellularis — *pvr*. W wielu neurocytach widać zmiany wodniczkowe w cytoplazmie. Natomiast nie obserwuje się wyraźniejszej reakcji glejowej.

Nucleus reuniens — *re.* Zarówno w komórkach nerwowych jak i glejowych nie widać zmian patologicznych.

Nucleus rhomboideus — *rh.* Znaczne dotknięcie wakuolizacją przeważającą liczby neuronów. Obok zmian neuronalnych ma miejsce wyraźny obrzęk i rozrost oligodendrogleju. Nie ma natomiast odczynu astrocytarnego.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Intoksykacja fungicydami rtęciowo-organicznymi obok zaburzeń metabolicznych i czynnościowych — ośrodkowego układu nerwowego (Chang, Hartmann 1972; Wakabayashi i wsp. 1976; Kling, Soares 1976) oraz zmian histoenzymatycznych (Sato i wsp. 1977; Verity i wsp. 1977; Kozik, Wigowska-Sowińska 1978 a, b) prowadzi również do rozległych uszkodzeń morfologicznych jąder wzgórza.

W przeprowadzonych badaniach doświadczalnych na uwagę zasługuje: a) charakter zmian neuronalnych i glejowych, b) topografia zmian, c) korelacja stopnia szkodliwości poszczególnych pestycydów.

Cechą charakterystyczną, wspólną dla wszystkich badanych tu związków jest w zasadzie wakuolizacja cytoplazmy. Stopień tej wakuolizacji (tabela 1) jest co prawda różny w poszczególnych jądrach wzgórza, i intensywność jej różni się także w zależności od rodzaju badanego związku, niemniej jednak zmiany neuronalne stanowią dominujący typ uszkodzenia (tabela 2).

Zmiany tego typu nie są zjawiskiem swoistym i spotyka się je także w zatruciach innymi związkami rtęci (Hunter, Russell 1954; Okinaka i wsp. 1966; Syverson 1974). Wydaje się, że rozległa wakuolizacja komórek nerwowych jest przejawem dość charakterystycznym dla rozmaitych ostrych zatruc (Romasenko, Jacobson 1969; Gonatas, 1970; Iglesias i wsp. 1973). Trzeba tu jednak wspomnieć, że Lemieux (1954) obserwował rozległą wakuolizację neurocytów wzgórza w dwóch przypadkach idiocji amaurotycznej. Mimo tej monotonii zmian morfologicznych neurocytów, udało się jednak wyodrębnić niewielkie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami doświadczalnymi (tabela 2).

W wyniku zatruc octanem fenylortęciowym, obok wakuolizacji neurocytów, inne postacie zmian neuronalnych występują bardzo rzadko. W przypadku natomiast intoksykacji p-tolueno-sulfanilidem etylortęciowym oraz chlorkiem metoksy-etylortęciowym obok zmian wodniczkowych można zaobserwować obecność zmian neuronalnych o typie przewlekłym oraz zmian ischemicznych, a niekiedy także o cechach ostrego obrzęku komórek nerwowych i zwyrodnienia osiowego. Wymienione tu zróżnicowanie zmian neuronalnych pomiędzy poszczególnymi grupami doświadczalnymi jest dość subtelne, nie pozwalające na ustalenie tą drogą zastosowanego związku toksycz-

nego, niemniej jednak zasługuje na odnotowanie jako, być może, wynik odmiennej patogenezы obserwowanych procesów.

Reakcja tkanki glejowej na zastosowane fungicydy jest zarówno nieswoista, wykazująca cechy wspólne dla wszystkich grup doświadczalnych, jak i szczególnie przejawiająca dość znamienne cechy dla niektórych badanych związków. Ogólną charakterystyczną reakcją tkanki glejowej w przeprowadzonych badaniach jest rozrost oligodendrogleju i pyknoza jąder tych komórek. Stopień rozrostu oligodendrogleju jest umiarkowany w następstwie stosowania związków arylortęciowych, zaś wyraźnie większy w grupie zwierząt otrzymujących chlorek metoksyetylortęciowy, a największy po podaniu p-toluenosulfanilidu etylortęciowego, należącego do grupy związków alkilortęciowych. Na podkreślenie zasługuje też obrzęk cytoplazmy oligodendrocytów widoczny dobrze w postaci jasnego szerokiego „halo” wokół jąder komórkowych, występujący głównie w II i III grupie doświadczalnej. Podobne zmiany oligodendrocytów obserwowali również Kozik (1979) oraz Szczech (1979) w przypadkach zatrucia chlorkiem cynku i cynkotoxem.

Na znaczne trudności napotyka ocena odczynu ze strony astrogleju. Brak reakcji astrogleju włóknistego po intoksykacji octanem fenylortęciowym i p-toluenosulfanilidem etylortęciowym jest interesujący, jednak nielatwy do wyjaśnienia. Być może komórki te zostają w jakiś sposób uszkodzone i dlatego nie są w stanie reagować rozrostem lub przerostem na podany preparat. Przypuszczenie takie nasuwa się w świetle współczesnych badań histoenzymatycznych, w których obserwowano spadek aktywności ATPazy w astrogleju po podaniu szczurom octanu fenylortęciowego (Kozik, Wigowska-Sowińska 1978 a). Widoczna natomiast w niniejszych badaniach wyraźna reakcja włóknista w trzeciej grupie doświadczalnej koresponduje również z aktywnością ATPazy występującą w astrogleju w przypadku stosowania chlorku metoksyetylortęciowego.

Korelacja pomiędzy aktywnością ATPazy w astrocytach a ich przerostem i rozrostem jest niewątpliwie rejestracją dwóch powiązanych ze sobą zjawisk, nie wyjaśnia jednak przyczyny reagowania lub braku reakcji astrogleju włóknistego w przebiegu intoksykacji omawianymi pestycydami.

Podobne trudności interpretacyjne nasuwają się w odniesieniu do rozplemu mikrogleju wyraźnego w drugiej i trzeciej grupie doświadczalnej oraz braku odczynu ze strony gleju mezodermalnego w pierwszej grupie zwierząt (tabela 2).

Oddzielne zagadnienie stanowi topografia obserwowanych zmian. Aczkolwiek w obrębie wszystkich jąder wzgórza można było wykazać zmiany patologiczne, to jednak stopień nasilenia tych zmian był niejednakowy, zarówno w odniesieniu do grup neuronalnych, jak i do stosowanych fungicydów. W zasadzie najmniejsze nasilenie zmian morfologicznych obserwowano w jądrach tzw. linii środkowej oraz w jądrach przyśrodkowych. Są to for-

macje stare filogenetycznie (Zeman, Innes 1963). Zdecydowanie większe zmiany występują w jądrach brzuszno-bocznych wzgórza i jądrach przednich, a więc strukturach filogenetycznie młodszych. Spostrzeżenie to potwierdza powszechnie znaną wrażliwość poszczególnych struktur nerwowych na działanie czynników toksycznych w zależności od stopnia rozwoju filogenetycznego.

Podobne spostrzeżenia dotyczące zmian we wzgórzu poczyniono także w odniesieniu do patologii ludzkiej (Oda 1976), gdzie w chorobie Picka oraz Jacoba-Creutzfeldta, jak również w zatruciu CS_2 najbardziej dotknięte były jądra brzuszno-boczne i przednie wzgórza.

Niezależnie od wspomnianych właściwości filogenetycznych obserwowano też różnice w nasileniu zmian morfologicznych zależnie od zastosowanego związku organicznego rtęci.

W grupie przednich jąder wzgórza największe zmiany obserwowano w zatruciu chlorkiem metoksyetylortęciowym, mniejsze po zastosowaniu p-toluenosulfanilidu etylortęciowego i najmniejsze po intoksykacji octanem fenylortęciowym. Kolejność ta jednak jest inna w formacjach jąder brzuszno-bocznych. W tych ostatnich zespołach neuronalnych największe nasilenie zmian występuje w III grupie doświadczalnej, mniejsze w I grupie zwierząt i najmniejsze w grupie doświadczalnej II (tabela 1).

W świetle tych spostrzeżeń wyłania się zagadnienie toksyczności badanych fungicydów. Powszechnie przyjmuje się (Rusiecki 1973; Byrdy i wsp. 1976), że najbardziej szkodliwe są związki alkilortęciowe, mniej toksyczne związki alkoxyalkilortęciowe i najmniej arylortęciowe.

Na podstawie własnych obserwacji wydaje się, że tego rodzaju generalna ocena stopnia szkodliwości wspomnianych związków rtęci jest względna, przynajmniej w stosunku do układu nerwowego. W wyniku bowiem przeprowadzonych badań okazało się, że p-toluenosulfanilid etylortęciowy należący do grupy związków alkilortęciowych uważany ogólnie za najsilniej toksyczny, prowadzi do mniejszych uszkodzeń strukturalnych jąder brzuszno-bocznych wzgórza niż fungicydy zaliczane do pozostałych grup chemicznych.

Tego rodzaju wrażliwość lokalna jąder wzgórza nie zmienia oczywiście ogólnie i powszechnie przyjętych poglądów toksykologicznych. Przytoczone tu różnice topograficznej wrażliwości poszczególnych jąder wzgórza przypominają jedynie, że w odniesieniu do ośrodkowego układu nerwowego dawna teoria patoklizy Vogtów (1922) jest nadal aktualna i powinna być brana pod uwagę, szczególnie w badaniach toksykologicznych.

WNIOSKI

1. Zmiany morfologiczne w jądrach wzgórza u szczura obserwowane po zastosowaniu toksycznych dawek fungicydów rtęciowo-organicznym nie mają charakteru swoistego.

2. Charakterystycznym obrazem zmian neuronalnych obserwowanych w przeprowadzanych badaniach jest różnego stopnia wakuolizacja neurocytów. Zmiany neuronalne innego typu są niewielkie i mało znamienne.

3. Stare filogenetycznie jądra wzgórza ulegają mniejszym uszkodzeniom niż zespoły neuronalne wykształcone później w rozwoju ewolucyjnym.

4. Jądra wzgórza przejawiają znaczną wrażliwość na zastosowane fungicydy. Największe zmiany morfologiczne zaobserwowano po intoksykacji chlorkiem metoksyetylortęciowym.

Я. Виговска-Совиньска

МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОНАЛЬНЫХ И ГЛИОЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ЯДРАХ ТАЛАМУСА КРЫСЫ ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ
РТУТНО-ОРГАНИЧЕСКИМИ ФУНГИЦИДАМИ

Резюме

Проведена систематическая оценка морфологических изменений в ядрах таламуса у крыс, которым вводили пестициды содержащие органические соединения ртути.

Отдельные экспериментальные группы получали в течение 10 дней: фенилртутный ацетат в дозе 8 мг, р-телуилсульфанилидную этилортуть в дозе 15 мг и хлористую метоксиэтилортуть в дозе 50 мг в сутки.

В результате проведенных исследований констатировано, что все примененные фунгициды вызывают протяженные повреждения ядер таламуса неспецифического характера. Но наиболее часто встречающимся изменением была вakuoлизация цитоплазмы нейронов и пролиферация олигодендроглии. Доказано также, что филогенетически старые структуры таламуса в общем менее поражены чем структуры образованные в филогенезе позже.

Кроме того замечено, что степень чувствительности ядер таламуса зависит не только от филогенетического развития, но также от рода токсического фактора. Автор обратила также внимание на селективную чувствительность некоторых ядер таламуса на определенное органическое соединение ртути.

J. Wigowska-Sowińska

THE MORPHOLOGY OF NEURONAL AND GLIAL CHANGES
IN THALAMIC NUCLEI OF RAT BRAIN FOLLOWING
INTOXICATION WITH MERCURY ORGANIC FUNGICIDES

Summary

Systematic analysis of morphological changes in thalamic nuclei carried out in rats which were given pesticides containing organic mercury compounds. The particular experimental groups received during the period of 10 days: phenylmercury acetate in 8 mg daily doses, ethylmercury p-toluenesulphanilide in 15 mg daily doses and methoxyethylmercury chloride in 50 mg daily doses.

All the fungicides tested were observed to produce diffuse nonspecific lesions in thalamic nuclei, whereby the changes most typically consisted in vacuolization of neuronal cytoplasm

and oligodendroglial proliferation. In general the phylogenetically older structures appeared to be less affected than those which developed later in phylogenesis. The degree of vulnerability of thalamic nuclei was also observed to depend on the type of the toxic factor.

The selective sensitivity of particular thalamic nuclei to certain organic mercury compounds is emphasized.

PIŚMIENNICTWO

1. Brown J. A.: Chronic mercurialism. A cause of the clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1954, 72, 674—681.
2. Buliński R., Dąbrowska D., Koktyś N., Kot A., Kotulas K., Michniewski J., Szydłowska E.: Badania zawartości rtęci całkowitej w tkankach ludzi populacji generalnej województwa lubelskiego. *Bromat. Chem. Toksykol.* 1979, 12, 67—69.
3. Butterworth R. F., Gonce M., Berbeau A.: Accumulation and removal of Hg²⁰³ in different regions of the rat brain. *J. Canad. Sci. Neurol.* 1978, 5, 397—400.
4. Byrdy S., Górecki K., Łaszcz E.: *Pestycydy*. PWRiL, Warszawa 1976.
5. Chang L. W., Hartmann H. A.: Blood-brain barrier dysfunction in experimental mercury intoxication. *Acta neuropath. (Berl.)* 1972, 21, 179—184.
6. Chang L. W., Hartmann H. A.: Ultrastructural studies of the nervous system after mercury intoxication. II. Pathological changes in the nerve fibres. *Acta neuropath. (Berl.)* 1972, 20, 316—334.
7. Chang L. W., Opitz J. M., Pallister P. D., Gilbert E. F., Viseskul Ch.: Minamata disease. A case report and a comparative study. *Acta neuropath. (Berl.)* 1973, 26, 275—284.
8. Gonatas N. K.: Comparative study of status spongiosus in human and experimental toxic encephalopathies. W: *Proc. VIth International Congress of Neuropathology, Paris 1970*, Masson et Cie, Paris 1970, 49—59.
9. Hunter D., Russel D. S.: Focal cerebral and cerebellar atrophy in human subject due to organic mercury compounds. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1954, 17, 235—241.
10. Iglesias-Rozas J. R., Mertins L. F., de Iglesias R. E.: Histochemical changes in the spinal cord after acute poisoning with 6-aminonicotinamide. *Acta neuropath. (Berl.)* 1973, 25, 220—227.
11. Kelman B. J., Bush D. M., Sesser L. B., Jarboe G. E.: Respiration of mercury from rats and release of mercury from stored rat tissues treated with methylmercury chloride. *Health Physics*, Pergamon Press 1977, 33, 139—141.
12. Kling L. J., Soares J. H. (Jr.): Metabolism and nutrition. Mercury metabolism in Japanese Quail. I. The effect of dietary mercury and selenium on their tissue distribution. *Poultry Sci.* 1978, 57, 1279—1285.
13. Kozik M. B.: The effect of ZnCl₂ ingestion on the activity of various phosphatases and esterases of the rat brain. *Acta neuropath. (Praha)* 1979, 4, 277—278.
14. Kozik M. B., Wigowska-Sowińska J.: Cerebral changes in the course of intoxication with mercury phenylacetate. *Exper. Path.* 1978a, 16, 267—275.
15. Kozik M. B., Wigowska-Sowińska J.: Changes in the activity of hydrolytic enzymes in the brain of rats intoxicated by ethyl-mercury-p-toluene sulphanilide. *Folia Histochem. Cytochem.* 1978b, 16, 263—270.
16. König J. F. R., Klippel R. A.: *The rat brain*. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1973.
17. Lemieux L. A.: The thalamic pathology of amaurotic family idiocy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1954, 13, 343—352.

18. MacDonald J. S., Harbison R. D.: Methyl mercury-induced encephalopathy in mice. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1977, 39, 195—205.
19. Mukai N.: An experimental study of alkylmercurial encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* 1972, 22, 102—109.
20. Oda M. Thalamus degeneration in Japan. A review from clinical and pathological viewpoints. *Appl. Neurophys.* 1976/77, 33, 178—198.
21. Okinaka S., Mozai T., Yoshino Y., Nakao K.: Untersuchungen über Vergiftungen mit organischen Quecksilberverbindungen. W: 8. Internationaler Kongress für Neurologie, Wien 1965. Intern. Congr. Series No 94, Excerpta Medica, Amsterdam 1966, 220—221.
22. Romasenko V. A., Jacobson I. S.: Morpho-histochemical study of the action of trifluoperazine on the brain of white rats. *Acta neuropath. (Berl.)* 1969, 12, 23—32.
23. Sliżewski M.: Influence of chronic administration of phenylmercuric acetate on the peripheral nerve system of rat. *Neuropat. Pol.* 1975, 13, 471—477.
24. Syversen T. L. M.: Biotransformation of Hg-203 labelled methyl mercuric chloride in rat brain measured by specific determination of Hg^{2+} . *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1974, 35, 277—283.
25. Syversen T. L. M.: Effects of methylmercury on in vivo protein synthesis in isolated cerebral and cerebellar neurons. *Neuropat. appl. Neurol.* 1977, 3, 225—236.
26. Szczech J.: The activity of phosphatases and esterases in the rat amygdala in the course of experimental intoxication by cynkotox. *Activ. nerv. sup. (Praha)* 1979, 4, 281—282.
27. Verity M. A., Brown W. J., Cheung M., Czer G.: Methyl mercury inhibition of synaptosome and brain slice protein synthesis: In vivo and in vitro studies. *J. Neurochem.* 1977, 29, 673—679.
28. Vogt O., Vogt C.: Erkrankungen der Grosshirnrinde im Lichte der Topistik, Pathoklise und Patho-architektonik. *J. Psychol. Neurol.* 28, 1922, 1—171.
29. Wakabayashi M., Araki K., Takahashi Y.: Increased rate of fast transport in methylmercury-induced neuropathy. *Brain Res.* 1976, 117, 524—528.
30. Zeman W., Innes I. R. M.: Craigie's neuroanatomy of the rat. Academic Press, New York, London 1963.

Adres autorki: Zakład Neuropatologii AM, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

LESŁAW J. MAZIARZ

ZMIANY NEURONALNE W MÓZGU SZCZURA
SPOWODOWANE ZATRUCIEM CYNKOTOXEMZakład Neuropatologii AM, Poznań
Kierownik: prof. dr M. B. Kozik

Cynkotox (etyleno-bis-dwutiokarbaminian cynku) jest środkiem ochrony roślin o właściwościach grzybobójczych, stosowanym coraz powszechniej w rolnictwie (Rusiecki 1973). Związek ten charakteryzuje się między innymi właściwościami neurotoksycznymi (Moeschlin 1960). Na możliwość zatrucia Cynkotoxem narażone są osoby zarówno stykające się z tym fungicydem zawodowo, jak i przypadkowo.

Patogeneza zmian zachodzących w układzie nerwowym w następstwie zatrucia Cynkotoxem nie jest jeszcze w pełni wyjaśniona. Dlatego wydawało się celowe podjęcie badań nad zmianami morfologicznymi i cytochemicznymi neuronu w przebiegu doświadczalnego zatrucia tym preparatem.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 18 dojrzałych płciowo szczurach rasy Wistar, obu płci, o ciężarze ciała 160—180 g, którym przez 10 kolejnych dni podawano dożołądkowo po 1 g Cynkotoxu w postaci wodnej zawiesiny. Po zakończeniu doświadczenia uśmiercano je w narkozie eterowej przez przecięcie serca i wykrwawienie, a następnie wyjmowano mózgowia. Materiał przeznaczony do badań morfologicznych utrwalano w temperaturze pokojowej w płynie Bakera i zatapiano w parafinie. Skrawki barwiono hematoksyliną i eozyną, fioletem krezylu, metodą Klüver-Barrery, Kanzler-Arendta i Bodiana, a ponadto wykonywano reakcję PAS. Materiał przeznaczony do badań enzymatycznych utrwalano w temperaturze 4°C przez 16 godzin również w płynie Bakera, a skrawki cięto na mikrotomie mroźniowym i oznaczano w nich aktywność następujących enzymów: pirofosfatazy tiaminowej — EL. 2.5.1.3.* wg metody Novikoffa i Goldfischera (1961), inkubacja w temp. pokojowej

* EL. — numer listy enzymów (Florkin i Stotz, 1973)

przez 30 min.; esterazy nieswoistej — EL. 3.1.1.1., wg metody Nachlasy i Seligmanna (1949), inkubacja w temp. 37°C przez 15 min.; acetylocholinoesterazy — EL. 3.1.1.7., wg metody Gerebtzoffa (1953), inkubacja w temp. 37°C przez 120 min.; butyrylotiocholinoesterazy — EL. 3.1.1.8., wg metody Gerebtzoffa (1953), inkubacja w temp. 37°C przez 180 min.; fosfatazy zasadowej — EL. 3.1.3.1., wg metody Gomoriego (1953), inkubacja w temp. 37°C przez 30 min.; fosfatazy kwaśnej — EL. 3.1.3.2., wg metody Gomoriego (1953), inkubacja w temp. 37°C przez 50 min.; adenozyotrójfosfatazy — EL. 3.6.1.3., wg metody Wachsteina i Meisela (1957), inkubacja w temp. 37°C przez 45 min.

Kontrolne badania morfologiczne i cytochemiczne przeprowadzono na 6 mózgach szczurów, którym wprowadzono dożołądkowo po 2 ml wody destylowanej przez 10 kolejnych dni.

WYNIKI

Zmiany morfologiczne

Neocortex. W wielu neurocytach wszystkich warstw obserwuje się różne postacie zmian zwyrodnieniowych, występujące niekiedy ogniskowo. W komórkach piramidowych, zarówno małych jak i dużych widać obkurczenie cytoplazmy i zagęszczenie tigroidu, który przesłania jądro komórkowe. Komórki te barwią się na kolor ciemnofioletowy. Aksony niektórych z nich ulegają charakterystycznemu pofałdowaniu w postaci korkociągów (ryc. 1). Obok tak zmienionych neurocytów spotyka się komórki o wydłużonym kształcie, w których doszło do tigrolizy. Te ostatnie wykazują słabe zabarwienie fioletem krezyli i zawierają często w cytoplazmie liczne wakuole (ryc. 2).

Cortex Ammonis. Znacznego stopnia zmiany, polegające na obkurczeniu pojedynczych neurocytów, spostrzega się w polu CA₁; nieco większe zmiany widać w polu CA₂, a największe w polach CA₂ i CA₃, gdzie ma miejsce obkurczenie przeważającej liczby komórek nerwowych (ryc. 3). Ponadto obserwuje się tu ogniskowe ubytki neuronów. Pojedyncze obkurczone neurocyty widać też w warstwie ziarnistej opaski zębatej.

Thalamus. W obrębie niektórych jąder wzgórza obserwuje się zmiany wakuolizacyjne neurocytów oraz zmiany o typie schorzenia przewlekłego Nissla. Największy stopień nasilenia tych zmian widoczny jest w jądrze bocznym oraz w części grzbietowo-przyśrodkowej jądra brzuszego wzgórza.

Nuclei mesencephali. Na obszarze obejmującym jądra nerwów czaszkowych (III i IV), zwój międzykonarowy, jądra czerwienne i istotę czarną widoczne są neurocyty o cechach zwyrodnienia osiowego. Część komórek nerwowych śródmózgowia ulega obkurczeniu.

Nuclei pontis. W tworze siatkowatym i w jądrach własnych mostu dominują neurocyty z bladuróżową cytoplazmą i zanikającym tigroidem. Podobnie jak w śródmózgowiu, tak i tutaj spotyka się komórki nerwowe wykazujące cechy schorzenia przewlekłego.

Cerebellum. W korze mózdzku obserwuje się odcinkowe ubytki komórek Purkiniego, zaś zachowane wykazują na znacznych obszarach cechy schorzenia przewlekłego (ryc. 4). Nieliczne komórki Purkiniego ulegają zmianom homogenizacyjnym. Neurony warstwy drobinowej i ziarnistej wyraźnych zmian nie wykazują.

Zmiany histochemiczne i histoenzymatyczne

Reakcja PAS. W niezmiennych neurocytach widoczne jest wyraźnie jądro PAS-ujemne z małym jąderkiem PAS-dodatnim oraz wąskie pasmo cytoplazmy, zabarwionej dyfuzyjnie na kolor różowy (ryc. 5). Obkurczone neurocyty wykazują silną reakcję PAS, a granice jąder komórkowych są niewidoczne lub trudne do prześledzenia (ryc. 6).

Pirofosfataza tiaminowa (TPPaza). W prawidłowych neurocytach aktywność enzymu występuje w postaci ziaren i blaszek wyznaczających aparat Golgiego (ryc. 7). Pod wpływem zatrucia dużymi dawkami Cynkotoxu dochodzi do wyraźnego wzrostu aktywności w większości komórek nerwowych (ryc. 8).

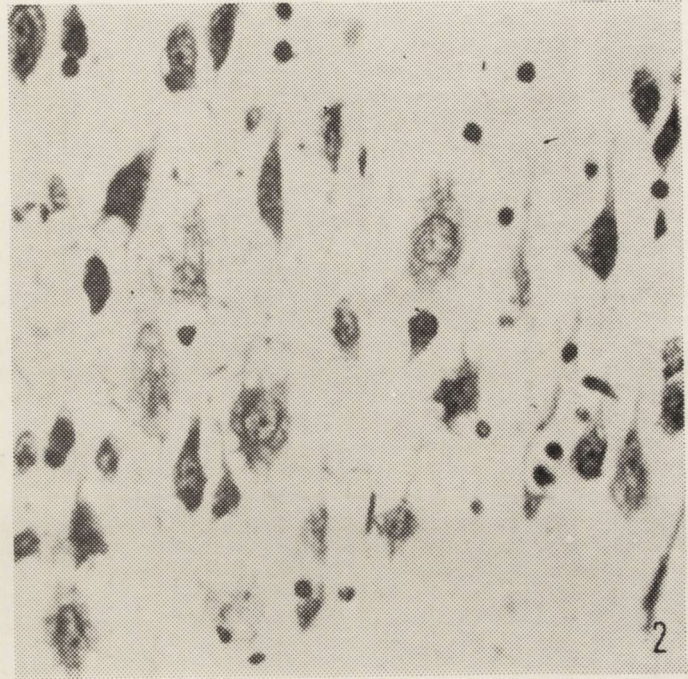
Esteraza nieswoista (NsE). U zwierząt kontrolnych widoczna jest wyraźna aktywność enzymu w dużych komórkach piramidowych kory mózgu i w komórkach Purkiniego kory mózdzku. Umiarkowaną aktywność obserwuje się w komórkach piramidowych kory amonalnej i w neurocytach opaski zębatej oraz w komórkach warstwy ziarnistej kory mózdzku. W wyniku 10 dniowego podawania dużych dawek Cynkotoxu obserwuje się wyraźny wzrost aktywności enzymatycznej w komórkach piramidowych kory mózgu. Zwraca uwagę znaczny wzrost aktywności enzymatycznej w rogu Amona, zwłaszcza w polu CA₂. W pozostałych ugrupowaniach neuronalnych wzrost aktywności enzymatycznej jest niewielki.

Acetylocholinoesteraza (AChE). W grupie kontrolnej silną aktywność AChE zarówno w perikarionie, jak i w neuropilu obserwuje się w jądrze ogoniastym i skorupie, w niektórych jądrach wzgórze, podwzgórze oraz ciała migdałowatego. W korze mózgowej tylko pojedyncze neurocyty, tzw. hyperaktywne wykazują aktywność enzymatyczną. W rogu Amona wyraźną aktywność AChE przejawiają dendryty komórek piramidowych i opaski zębatej, a ciała neuronów pozbawione są tej właściwości. W następstwie zatrucia szczurów Cynkotoxem dochodzi do rozległego obniżenia aktywności enzymatycznej w perykarionach zwojów podstawy i jąder wzgórze (szczególnie w tych jądrach, które u szczurów prawidłowych wykazują silny odczyn AChE). W jądrach podwzgórze spadek aktywności enzymatycznej w perika-



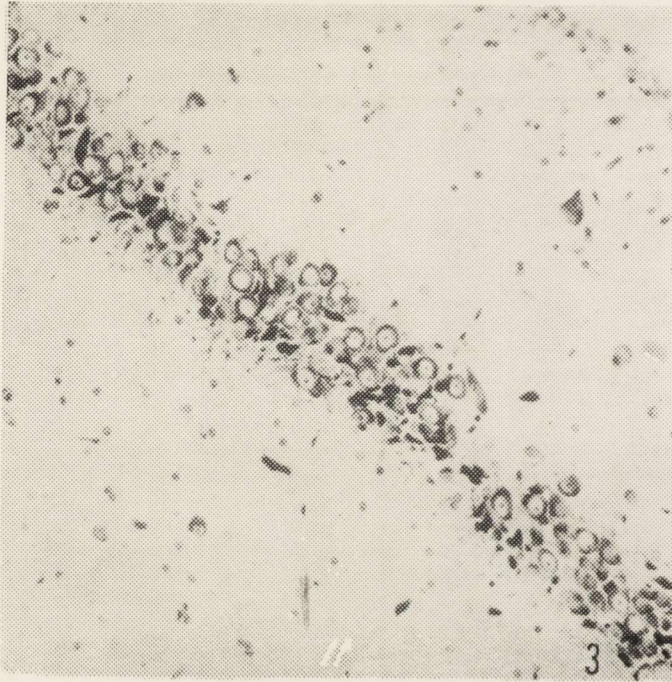
Ryc. 1. Kora skroniowa. Schorzenie przewlekłe neurocytów. Nissl. Pow. 200×.

Fig. 1. Temporal cortex. Chronic neurocytopathy. Nissl. ×200.



Ryc. 2. Kora ciemieniowa. Wakuolizacja i zmiany rozplywne wielu neuronów. Nissl. Pow. 510×.

Fig. 2. Parietal cortex. Vacuolization and liquefaction involving numerous neurons. Nissl. ×510.



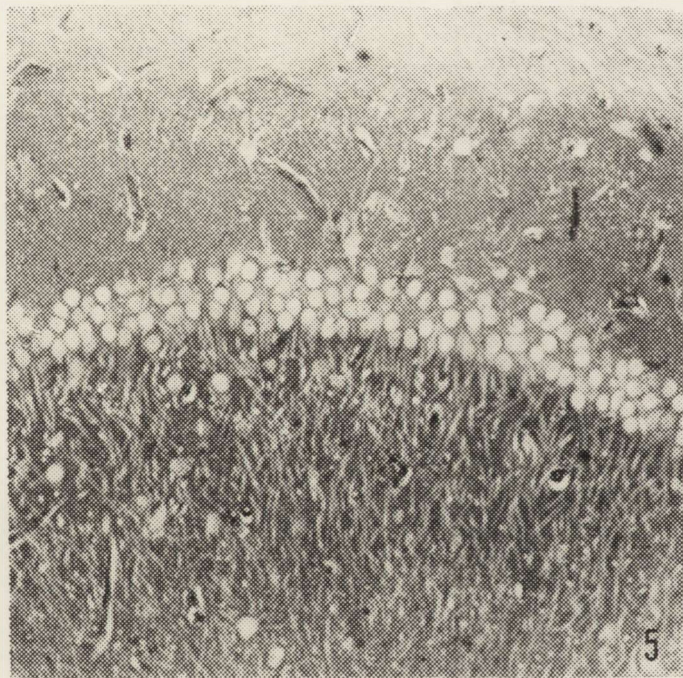
Ryc. 3. Kora amonalna. Zmiany przewlekłe i ubytki neuronów w polu CA₂. Nissl. Pow. 150×.

Fig. 3. Ammonal cortex. Chronic changes and losses of neurons in CA₂ area. Nissl. ×150.



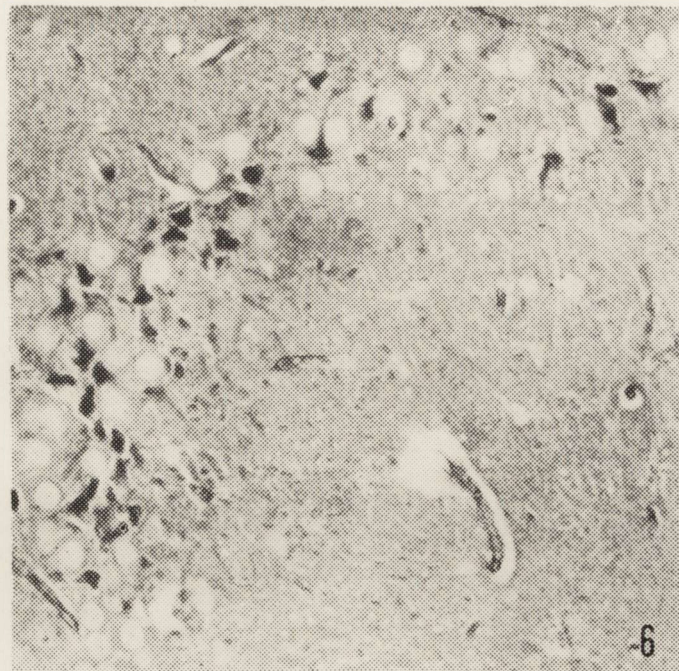
Ryc. 4. Mózdzek. Schorzenie przewlekłe komórek Purkinjego. Nissl. Pow. 200×.

Fig. 4. Cerebellum. Chronic disease of Purkinje cells. Nissl. ×200.



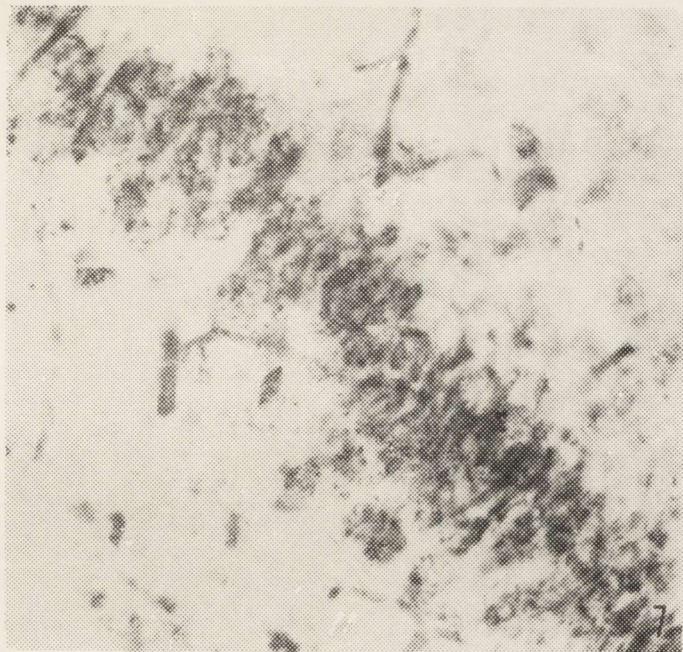
Ryc. 5. Kora amonalna. Reakcja PAS w niezmiennych komórkach piramidowych pola CA₁. Pow. 150 ×.

Fig. 5. Ammonal cortex. PAS reaction in unchanged pyramidal cells of CA₁ area. ×150.



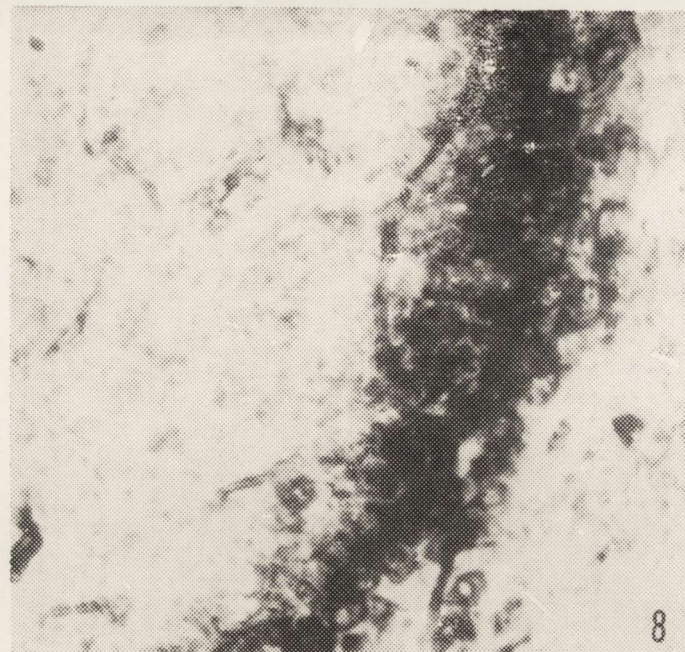
Ryc. 6. Kora amonalna. Silna reakcja PAS w obkurczonych neurocytach pola CA₂. Pow. 400 ×.

Fig. 6. Ammonal cortex. Strong PAS reaction in shrunken neurocytes of CA₂ area. ×400.



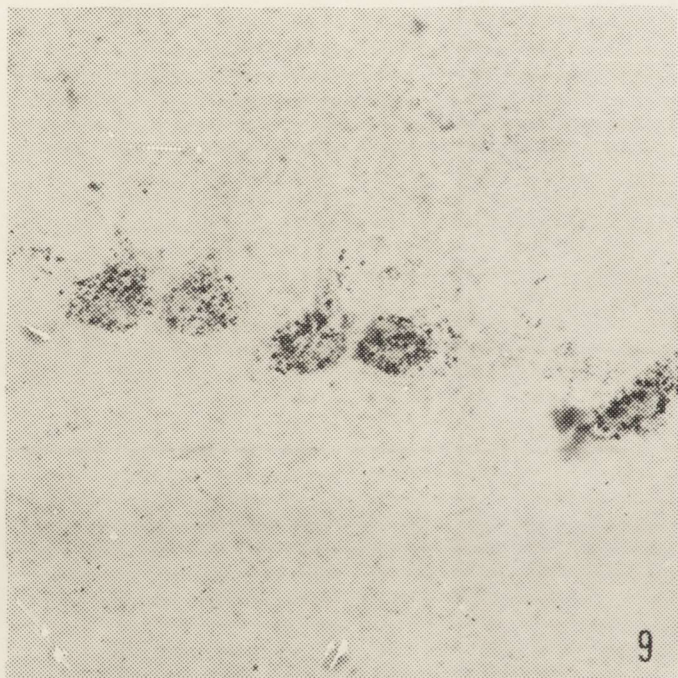
Ryc. 7. Kora amonalna. Grupa kontrolna. Umiarkowana aktywność pirofosfatazy tiaminowej (TPPazy) w cytoplazmie komórek piramidowych. Pow. 400×.

Fig. 7. Ammonal cortex. Control group. Moderate TPPase activity in cytoplasm of pyramidal cells. ×400.



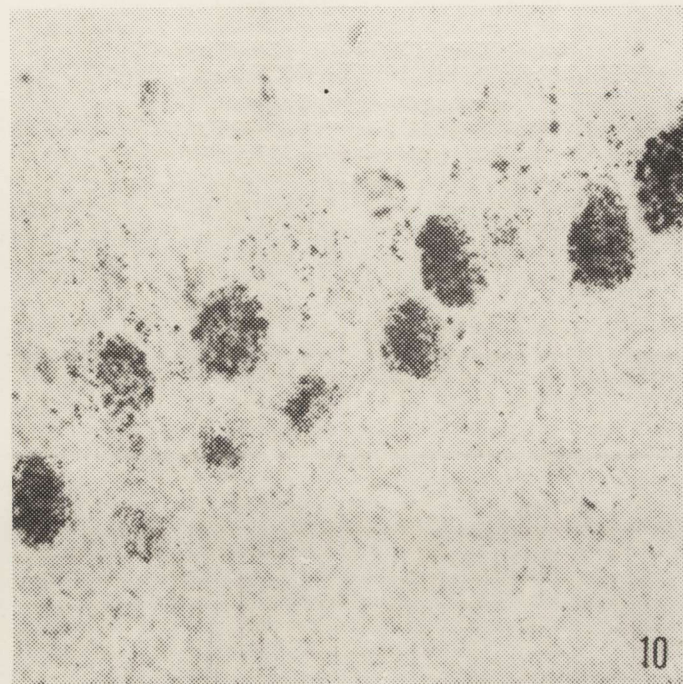
Ryc. 8. Kora amonalna. Grupa doświadczalna. Wyraźny wzrost aktywności pirofosfatazy tiaminowej (TPPazy) w komórkach piramidowych. Pow. 400×.

Fig. 8. Ammonal cortex. Experimental group. Marked increase of TPPase activity in pyramidal cells. ×400.



Ryc. 9. Komórki Purkinjego. Grupa kontrolna. Umiarkowana aktywność fosfatazy kwaśnej (FK) w perykarionie. Pow. 400×.

Fig. 9. Purkinje cells. Control group. Moderate acid phosphatase activity in perikaryon. ×400.



Ryc. 10. Komórki Purkinjego. Grupa doświadczalna. Wyraźny wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej (FK) w perykarionie. Pow. 400×.

Fig. 10. Purkinje cells. Experimental group. Marked increase of acid phosphatase activity in perikaryon. ×400.

cionach jest niewielki. Również w ciele migdałowatym poza nieznacznym zmniejszeniem aktywności AChE w części przyśrodkowej jądra środkowego i w jądrze przyśrodkowym — poważniejszych zmian nie stwierdza się. Neuropil w jądrze środkowym ciała migdałowatego u zwierząt kontrolnych wykazuje słaby odczyn AChE — po zatruciu jest on umiarkowany. Komórki piramidowe oraz neuropil rogu Amona i opaski zębatej wykazują zdecydowany spadek aktywności AChE po podaniu Cynkotoxu. W porównaniu z grupą kontrolną w neurocytach kory zmian aktywności AChE nie zaobserwowano.

Butyrylotiocholinoesteraza (BuTJ). W wyniku 10 dniowego podawania szczurom Cynkotoxu nie obserwuje się uchwytnych zmian aktywności BuTJ w perykarionach neurocytów.

Fosfataza zasadowa (FZ). Słabą aktywność enzymatyczną o charakterze dyfuzyjnym obserwuje się w komórkach piramidowych rogu Amona i w komórkach Purkiniego kory mózdzku. Aktywność FZ nie ulega zmianie w omawianych warunkach doświadczalnych.

Fosfataza kwaśna (FK). W neuronach kory mózgu i zwojów podstawy aktywność fosfatazy kwaśnej u szczurów prawidłowych manifestuje się występowaniem różnej wielkości ziaren i nieregularnych grudek. Aktywność enzymatyczna wydaje się większa w dużych neuronach, szczególnie w komórkach piramidowych kory mózgu i kory amonalnej w porównaniu z małymi neurocytami. W komórkach Purkiniego kory mózdzku stwierdza się umiarkowaną aktywność enzymatyczną w postaci luźno rozrzuconych w cytoplazmie drobnych ziarenek (ryc. 9).

W grupie doświadczalnej odczyn enzymatyczny wyraźnie wzrasta w komórkach piramidowych pola CA₃ kory amonalnej i w komórkach Purkiniego kory mózdzku (ryc. 10). Natomiast w neurocytach innych ugrupowań neuronalnych (kora mózgu, jądra pnia mózgu) obserwuje się nieznaczne zwiększenie aktywności enzymatycznej.

Adenozynotrójfosfataza (ATPaza). W stanach prawidłowych aktywność ATPazy widoczna jest tylko w błonie jądrowej neurocytów. W grupie doświadczalnej w wielu neurocytach kory mózgu i komórkach Purkiniego pojawia się dyfuzyjny odczyn enzymatyczny na całym obszarze jądra komórkowego.

OMÓWIENIE

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że dożołądkowe wprowadzenie dużych dawek organicznego związku cynku w postaci Cynkotoxu prowadzi m.in. do rozległych uszkodzeń komórek nerwowych w mózgu. Mimo niezbędności cynku w ustroju dla prawidłowego przebiegu wielu procesów metabolicznych (Yoshinaga, Shimizu 1968; Halsted i wsp. 1972; Feli-

cetti, Rath 1975) okazało się, że jego nadmiar powoduje toksyczne uszkodzenie neuronów (Hegsted i wsp. 1945; Krammer, Zenker 1975; Rath, Felicetti 1975; Kozik 1980).

Ze spostrzeżeń poczynionych w niniejszej pracy wynika, że znaczne zmiany patologiczne w postaci wakuolizacji i martwicy ischemicznej neuronów dotyczą przede wszystkim obszarów charakteryzujących się fizjologicznie dużą zawartością cynku (Fleischhauer, Horstmann 1957; Danscher i wsp. 1976; Fjerdingsstad i wsp. 1977). Podobne wyniki zaobserwował Kozik (1980) w doświadczalnym zatruciu szczurów nieorganicznymi związkami cynku.

Korelacja wyników omawianych badań własnych z wynikami badań innych autorów (Hegsted i wsp. 1945; Rath, Felicetti 1975; Kozik 1979; 1980) pozwala przypuszczać, że cynk jako pierwiastek jest istotnym czynnikiem patogenetycznym uszkodzeń neuronów w zaburzeniach wywołanych zarówno nieorganicznymi jak i organicznymi związkami cynku. Pogląd ten oczywiście nie wyklucza znaczenia grupy anionowej w zatruciach układu nerwowego związkami cynku.

Oddzielnego omówienia wymagają zmiany histochemiczne. Pojawienie się odczynu PAS w wielu neuronach może wskazywać, że mimo braku zmian morfologicznych komórki te zmieniły swój metabolizm węglowodanowo-białkowy. W prawidłowych bowiem stanach glikoliza i glikogenoliza odbywa się w dendrytach (Dixon 1954; 1955) i tutaj tylko występuje wyraźna reakcja PAS. Przesunięcie tych procesów z neuropilu do perykarionu komórki nerwowej jest początkowym stadium procesów wstecznych (Kozik 1961; 1966). Występowanie silnej reakcji PAS w neurocytach o typie schorzenia przewlekłego Nissla jest związane z obecnością glikoproteidów w tych komórkach (Kozik 1975).

W tym stanie rzeczy można przyjąć, że pojawienie się odczynu PAS w wielu niezmiennych morfologicznie neurocytach jest przejawem zaburzenia metabolizmu węglowodanowo-białkowego, tym bardziej, że odczyn na glikogen w tych komórkach jest znacznie słabszy niż reakcja PAS (Kozik 1966; 1975).

Spadek aktywności AChE po zatruciu Cynkotoxem może wskazywać, że dochodzi tu również do zaburzeń w transmisji nerwowej. Mechanizm tego zjawiska nie jest jasny. Być może jony cynku blokują aktywność AChE lub uszkadzają zakończenia postsynaptyczne, jak to ma miejsce w przebiegu zatrucia związkami organicznymi rtęci (Kozik, Grottel 1978). Warto jednak podkreślić, że cynk, zdaniem niektórych autorów, ma być czynnikiem niezbędnym w przekaźnictwie niektórych bodźców nerwowych, przynajmniej w obrębie opaski zębatej i komórek piramidowych rogu Amona (McLardy 1962; Otsuka i wsp. 1975; Matsuura i wsp. 1976). O ile małe ilości cynku mają ułatwić przewodnictwo interneuronalne w hipokampie, to nagroma-

dzenie tego pierwiastka prowadzi do całkowitego zablokowania transmisji w teleodeniach dendrytów telodendronów (Czerfawił, Czerwonka 1979).

Aczkowiłek badał wiasne nie wyjaśniają patomechanizmu spadku aktywności AChE w zatruciu Cynkotoxem, to jednak w świetle spostrzeżeń innych autorów (McLardy 1962; Kozik, Grottel 1978; Kozik 1979) zagadnienie to należało krótko omówić.

Niezależnie od interpretacji obserwowanych zjawisk, wyniki przeprowadzonych badań pozwalają na ustalenie, że zatrucie Cynkotoxem obok zmian morfologicznych prowadzi również do zaburzeń kilku torów metabolicznych w komórkach nerwowych.

WNIOSKI

1. Doświadczalne zatrucie Cynkotoxem powoduje zmiany morfologiczne i histoenzymatyczne w komórkach nerwowych.

2. Stopień nasilenia zmian neuronalnych w poszczególnych okolicach mózgu jest zróżnicowany. Szczególną wrażliwość na działanie Cynkotoxu wykazują komórki nerwowe zwojów podstawy, neurocyty pola CA₂ i CA₃ rogu Amona, komórki piramidowe kory mózgu oraz komórki Purkiniego.

3. Morfologia zmian zachodzących w komórkach nerwowych w następstwie toksycznego działania Cynkotoxu polega na pojawieniu się wakuoli w cytoplazmie, obkurczeniu ciała neuronu, martwicy ischemicznej oraz zmianach rozplwanych.

3. Zmiany histochemiczne w neuronie spowodowane działaniem Cynkotoxu charakteryzują się występowaniem w całej cytoplazmie reakcji PAS, wzrostem aktywności TPPazy, FK i częściowo NsE oraz spadkiem aktywności AChE.

Л. Мазяж

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГЕ КРЫСЫ ВЫЗВАННЫЕ ОТРАВЛЕНИЕМ ЦИНКОТОКСОМ

Резюме

Целью работы была оценка степени и характера морфологических и цитохимических изменений возникших в нейронах мозга крысы в результате отравления большими дозами цинкотокса. Исследованиям подвергнуто 18 крыс расы Вистар. Этим крысам вводили в желудок 1 г цинкотокса ежедневно через 10 дней.

В результате проведенных исследований констатировано разные формы дегенеративных изменений нейроцитов во многих областях мозга и рост активности ТПФ-азы, кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы в области нейронов. В статье подчеркнута разницы в интенсивности и характере изменений в зависимости от анатомического строения отдельных мозговых структур.

В обсуждении подчеркнута особенную чувствительность нейроцитов некоторых областей мозга крысы к применению цинкотокса и проведено попытку интерпретации некоторых наблюдений.

L. J. Maziarz

NEURONAL CHANGES IN RAT BRAIN FOLLOWING INTOXICATION
WITH „CYNKOTOX”

S u m m a r y

The aim of the work was to evaluate the character and degree of morphological and cytochemical changes in rat brain neurocytes following intoxication with high doses of „Cynkotox”. The studies were performed on 18 Wistar rats which were given „Cynkotox” intragastrically 1 g per day for 10 days. The observed changes included various forms of degeneration of neurocytes in numerous brain regions and an increase in the TPPase, acid phosphatase and nonspecific esterase activities within neurons. The differences in the intensity and character of changes with respect to the anatomical structure of the particular brain regions were emphasized. An attempt has been made to provide an interpretation for the marked vulnerability of some brain regions to intoxication by „Cynkotox”.

PIŚMIENNICTWO

1. Crawford I. L., Connor J. D.: Zinc in maturing rat brain: Hippocampal concentration and localization. *J. Neurochem.* 1972, 19, 1451—1458.
2. Danscher G., Fjerdingsstad E. J., Fjerdingsstad E., Fredens K.: Heavy metal content in subdivisions of the rat hippocampus (zinc, lead and copper). *Brain Res.* 1976, 112, 442—446.
3. Dixon K. C.: Cytochemistry of cerebral grey matter. *Quart. J. Exp. Physiol.* 1954, 39, 129—138.
4. Dixon K. C.: Cytochemistry of the cortical ground substance in apoplexy. *J. Path. Bact.* 1955, 69, 251—257.
5. Felicetti D., Rath F.: Zum Vorkommen und zur Isolierung einer durch Zink stark aktivierbaren sauren Phosphatase im Grosshirn der Ratte. *Acta Histochem.* 1975, 53, 281—290.
6. Fjerdingsstad E., Danscher G., Fjerdingsstad E. J.: Changes in zinc and lead content of rat hippocampus and whole brain following intravital dithizone treatment as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Brain Res.* 1977, 130, 369—373.
7. Fleischhauer K., Horstmann E.: Intravitale Dithizonfärbung Homologer Felder der Ammonsumformation von Saugern. *Zeitschr. Zellforsch.* 1957, 46, 598—609.
8. Halsted J. A., Ronaghy H. A., Abadi P., Hogshenness M., Amirhakemi G. H., Barakat R. M., Reinhold J. G.: Zinc deficiency in men. The Shiraz experiment. *Am. J. Med.* 1972, 53, 277—284.
9. Hegsted D. M., McKibbin J. M., Drinker C. K.: The biological hygienic and medical properties of zinc and zinc compounds. *Publ. Health Reports suppl.* 179, 1945.
10. Kozik M. B.: Histochemia komórek nerwowych w pobliżu ognisk naczyniopochodnych. *Neurol. Neurochir. Psych. Pol.* 1961, 11, 605—612.
11. Kozik M. B.: Cytochemical and cytophotometric studies on the neuron in cerebral hemorrhage. *Acta Med. Pol.* 1966, 7, 117—146.
12. Kozik M. B.: Histochemistry of neuronal degenerative changes. *J. Hirnforsch.* 1975, 16, 351—370.
13. Kozik M. B.: The effect of ZnCl₂ ingestion on the activity of various phosphatases and esterases of the rat brain. *Activitas Nerv. Super. (Praha)* 1979, 21, 277—278.
14. Kozik M. B.: Morfologia mikroskopowo-światlna i ultrastrukturalna mózgu w zatruciu chlorkiem cynku. *Neuropat. Pol.* 1980, 3, 431—445.

15. Kozik M. B., Grottel K.: Alterations of dendritic spines following intoxication by mercury phenylacetate. *J. Hirnforsch.* 1978, 19, 539—541.
16. Krammer E. B., Zenker W.: Effekt von Zinkionem auf Struktur und Verteilung der Neurotubuli. *Acta neuropath. (Berl.)* 1975, 31, 59—69.
17. Matsuura T., Ibata Y., Sano Y.: The Zinc Iodide-Osmium Tetroxide (ZIO) reaction on nerve endings in the median eminence of the rat under normal and experimental conditions. *Cell Tiss. Res.* 1976, 173, 279—286.
18. McLardy T.: Zinc enzymes and the hippocampal mossy fibre system. *Nature (Lond.)* 1962, 194, 300—302.
19. Moeschlin S.: Intoxications. Clinic and treatment. PZWL, Warszawa 1960.
20. Otsuka N., Okano H., Schobatake H., Ibata Y.: Electron microscopic study of the mossy fiber ending in the hippocampal formation after dithizone administration. *Acta Histochem. Cytochem.* 1975, 8, 419—424.
21. Rath F. W., Felicetti D.: Histochemische Darstellung einer durch Zink aktivierten tartraresistenten sauren Phosphatase in experimentell induzierten gliösen Mikrotumoren des Rattengrosshirns. *Acta Histochem.* 1975, 53, 291—301.
22. Rusiecki W.: Toksykologia środków ochrony roślin. PZWL, Warszawa 1973.
23. Yoshinaga T., Shimizu N.: Histochemische Untersuchung des färbbaren Zinks und Kupfers im Gehirn des Menschen. *Acta Histochem.* 1968, 30, 90—95.

Adres autora: Zakład Neuropatologii AM, Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

c.d. ze str. 486

cu lat siedemdziesiątych. Nie z wszystkimi jednak propozycjami klasyfikacyjnymi prof. A. Arendta byłbym skłonny się zgodzić. Zachowuje on odrębną grupę chorób określonych nazwą idiocji amaurotycznej, mającą dziś znaczenie raczej historyczne, gdyż składają się na nią wyodrębniona grupa gangliozydoz oraz niejednorodna zapewne, nie wyjaśniona ostatecznie co do swojej pozycji nozologicznej ceroidolipofuscynoza. Miałym również wątpliwości co do jednoznacznego włączenia chorób demielinizacyjnych, typu stwardnienia rozsianego i rozlanego do chorób zapalnych, lub zaliczenia podostrego stwardniającego zapalenia mózgu do chorób wywołanych przez „wirusy powolne”. Nie wpływa to w sposób oczywisty na wartość książki. Jest to z pewnością bardzo pożyteczna pozycja wydawnicza, imponująca zawartością i kompletnością. Mogę ją z pełnym przekonaniem polecić zarówno tym wszystkim, którym niezbędna jest podstawowa, niejako z „lotu ptaka” wiedza neuropatologiczna, jak i tym, którzy operując wiedzą bardziej szczegółową i rozbudowaną potrzebują od czasu do czasu podręcznego wydawnictwa encyklopedycznego. I jedni i drudzy powinni ją mieć w zasięgu wyciągniętej ręki.

M. J. Mossakowski

GRAŻYNA SZUMAŃSKA

BADANIA ULTRASTRUKTURALNE FOSFATAZ
NUKLEOZYDOWYCH W MÓZGU CHOMIKA
MONGOLSKIEGO (*MERIONES UNGUICULATUS*)
PO JEDNOSTRONNYM PODWIĄZANIU TĘTNICY
SZYJNEJ WSPÓLNEJ

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik Zespołu: prof. dr M. J. Mossakowski

W poprzednich badaniach nad aktywnością fosfataz nukleozydowych w warunkach patologicznych (ostre zatrucie tlenkiem węgla, hipoksja krążeniowa, naświetlanie promieniami X, niedotlenienie hipoksyjne) wykazano zmiany ich rozmieszczenia w poszczególnych elementach złącza naczyniowo-tkankowego (Szumańska i wsp. 1976; Ostenda i wsp. 1978; Ostenda, Szumańska, 1979; Szumańska, Ostenda 1980). Ponieważ uważa się, że enzymy te zaangażowane są w mechanizm transportu przez ścianę naczyń, a więc w funkcję bariery krew-mózg, nieprawidłowości w ich lokalizacji mogą być jednym z morfologicznych wykładników wczesnych zmian w kapilarach mózgu. Koncepcja bariery krew-mózg rozpoczęta badaniami Ehrlicha (1887), do chwili obecnej nie jest jednoznacznie sprecyzowana, a funkcje bariery nie są wyjaśnione. Według Westergaarda (1980) morfologicznymi wykładnikami bariery są: połączenia ściśle, izolujące poszczególne komórki śródbłonka naczyń mózgowych oraz brak wystarczającej ilości pęcherzyków pino-cytarnych dla przeniesienia „trasera” z krwi. Natomiast w opinii innych autorów (Betz, Goldstein 1978), pojęcie mózgowej bariery krew-mózg wiązać należy wyłącznie z błoną komórkową śródbłonka, której cechą charakterystyczną jest polarny rozkład nośników transportowych.

Wykonanie badań ultrastrukturalnych nad aktywnością i rozmieszczeniem wybranych fosfataz nukleozydowych w modelu doświadczalnego niedokrwienia mózgu — po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej — w oparciu o morfologiczną ocenę tkankowych nieprawidłowości wykazanych w tym modelu (Mossakowski, Gadamski 1977), wydaje się celowe. Szczególnie uzasadnione wydaje się porównanie zmian w lokalizacji enzymów w barierowych i bezbarierowych obszarach mózgowia.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 32 chomikach mongolskich obu płci, o ciężarze ciała około 60—80 g. Zwierzętom w narkozie eterowej izolowano lewą tętnicę szyjną, którą zaciskano na okres 10 i 30 minut. Następnie zacisk zwalniano, a ranę operacyjną zaszywano. Do badań wykorzystywano wyłącznie te zwierzęta, u których obserwowano ruchy rotacyjne ciała skierowane w stronę podwiązywanej tętnicy szyjnej, stanowiące wykładnik niedokrwienia półkuli mózgu (Kahn 1972; Mossakowski, Gadamski 1977). Zwierzęta obu grup doświadczalnych (tzn. poddanych niedokrwieniu przez 10 i 30 min.) perfundowano 4% roztworem paraformaldehydu w 0,1 M buforze kaskodylowym o pH 7,2. Następnie wyjmowano mózgi z jamy czaszki, pobierano 1—2 mm bloki tkanki kory mózgu, osobno z półkuli lewej (niedokrwionej) oraz prawej (kontrolnej), kory mózdzku, lejka i półka krańcowego. Bloki tkanki zanurzano następnie na okres 2 godzin w buforze Tris-maleinowym o pH 7,2. utrwalano w 4% roztworze aldehydu glutarowego w buforze Milloniga o pH 7,2. Pobierano również bloki tkankowe z wyżej wymienionych okolic mózgowia zwierząt dekapitowanych, bez perfuzji. Bloki te utrwalano przez imersję w 4% roztworze glutaraldehydu. W tak pobranym materiale przeprowadzono odczyn histochemiczne ujawniające aktywność następujących enzymów: inozynodwufosfatazy (IDP-azy), adenozynotrójfosfatazy (ATP-azy) i cytozynotrójfosfatazy (CTP-azy) według metody Wachsteina i Meisela (1957) z uwzględnieniem modyfikacji Toracka i Barrnetta (1974). Następnie materiał opracowywano w sposób standardowy do badań mikroskopowo-elektronowych i zatapiano w Eponie 812. Ultracienkie skrawki skrawano na ultramikrotonie f-my LKB. Kontrastowane skrawki oglądano w mikroskopie elektronowym f-my JEM 100 B oraz JEM 7 A.

Badany materiał pochodził od zwierząt zabijanych po upływie 1, 6, 24 i 48 godzin (zmiany wczesne) oraz 5, 7 i 10 dni (zmiany późne).

Kontrolę stanowiły zdrowe chomiki mongolskie nie poddane żadnym zabiegom doświadczalnym.

WYNIKI

Grupa kontrolna

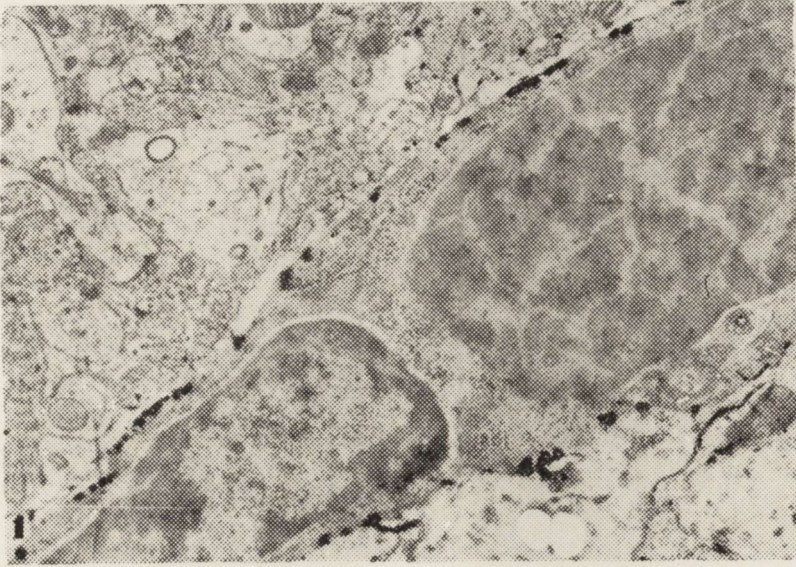
Kora mózgowa. W korze mózgowej aktywność trzech badanych fosfataz nukleozydowych (ATP-azy, CTP-azy i IDP-azy) ograniczona była do ścian małych naczyń krwionośnych oraz w mniejszym stopniu do błon wypustek glejowych przylegających do włócznieczek. Większe naczynia mózgu nie wykazywały obecności produktu końcowego reakcji, podobnie jak i część małych naczyń. W mózgach zwierząt kontrolnych produkt końcowy wyznaczający miejsca aktywności ATP-azy, CTP-azy i IDP-azy był rozmieszczony podobnie.

Był on zlokalizowany w okolicy abluminalnej błony komórek śródbłonka, blaszki podstawnej oraz na błonach okolonaczyniowego gleju (ryc. 1, 2). Nie obserwowano natomiast reakcji fosfataz nukleozydowych w świetle naczyń i na błonach komórek śródbłonka zwróconych do światła naczyniowego (ryc. 1, 2). Tylko wyjątkowo, w kilku skrawkach pojedyncze ziarnistości ATP-azy i CTP-azy widoczne były również na luminalnej błonie śródbłonek. Pęcherzyki pinocytarne w cytoplazmie śródbłonka występowały bardzo rzadko i nie zawierały produktu reakcji histochemicznej. Czasami aktywność badanych fosfataz widoczna była w aparacie Golgiego oraz w kanałach siatki śródplazmatycznej komórek glejowych. U zwierząt nieperfundowanych odczyn histochemiczny 3 badanych fosfataz nukleozydowych obserwowano również na powierzchni krwinek.

Obszary bezbarierowe mózgowia. Lokalizacja odczynu histochemicznego w bezbarierowych obszarach mózgu była odmienna. W leju mózgu (ryc. 3) oraz w półku krańcowym (ryc. 4) błona podstawna małych naczyń krwionośnych nie wykazywała obecności produktów reakcji histochemicznej z użyciem wszystkich badanych substratów (CTP, ATP, IDP). Natomiast komórki śródbłonka zawierały gruboziarniste złogi produktu reakcji rozmieszczone głównie w części luminalnej błony komórkowej (ryc. 4). Pęcherzyki pinocytarne występowały rzadko również w tych bezbarierowych rejonach mózgowia. Niekiedy jądra komórek glejowych leżących w pobliżu kapilarów i jądra komórek nerwowych, wykazywały aktywność fosfataz nukleozydowych. Nie obserwowano natomiast produktów reakcji histochemicznej w przylegających do naczyń wypustkach komórek glejowych zarówno w leju, jak i w półku krańcowym.

Grupa doświadczalna I. Niedokrwienie 10-minutowe

Kora mózgu. U zwierząt z krótkim przeżyciem (1 i 6 godz.) aktywność enzymatyczna wszystkich fosfataz nukleozydowych we włóscinkach półkuli niedokrwionej umiejscowiona była na powierzchni komórek śródbłonka zwróconej do światła naczynia (luminalnej) (ryc. 5). Jej miejsce wyznaczały drobno- i gruboziarniste złogi. W przeciwieństwie do zwierząt kontrolnych, w naczyniach tych zazwyczaj nie stwierdzało się wykładników aktywności enzymatycznej w błonie podstawnej włóscinek. Jednakże, obserwowano niekiedy kapilary, w których odczyn histochemiczny ujawniający aktywność ATP-azy, CTP-azy i IDP-azy umiejscowiony był w cytoplazmie i na błonach komórek śródbłonka, w błonach przylegających do naczynia wypustek glejowych oraz odcinkowo w samej błonie podstawnej (ryc. 6). Na podkreślenie zasługuje również, obserwowane od 6 godziny przeżycia po niedokrwieniu wzmożenie odczynu histochemicznego wszystkich fosfataz, występującego w postaci gruboziarnistych, elektronowo gęstych złogów luźno rozproszonych



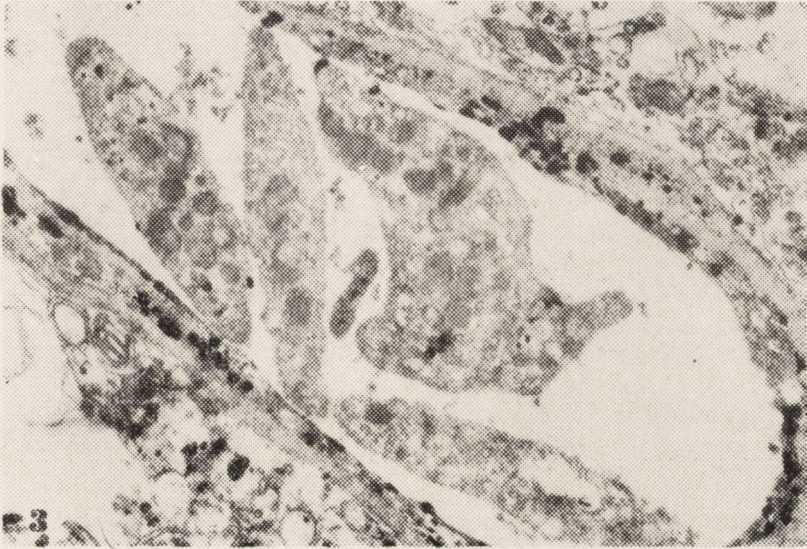
Ryc. 1. Kontrola. Kora mózgu. CTP-aza. Produkt reakcji w błonie podstawnej naczynia włosowatego oraz w błonach komórkowych przylegającego gleju. Pow. 3 950 ×.

Fig. 1. Control. Cerebral cortex. CTP-ase. Reaction product in the basal membrane of a capillary and in the cell membranes of adjacent glia. × 3 950.



Ryc. 2. Kontrola. Kora mózgu. ATP-aza. Produkt reakcji w błonie podstawnej i abluminalnej błonie śródbłonna. Pow. 3 950 ×.

Fig. 2. Control. Cerebral cortex. ATP-ase. Reaction product in the basal membrane and in the abluminal membrane of endothelium. × 3 950.



Ryc. 3. Kontrola. Lejek. IDP-aza. Produkt reakcji na luminalnej błonie komórek śródbłonki i w ich cytoplazmie. Błazka podstawna nie zawiera produktu reakcji.
Pow. 3 000 ×.

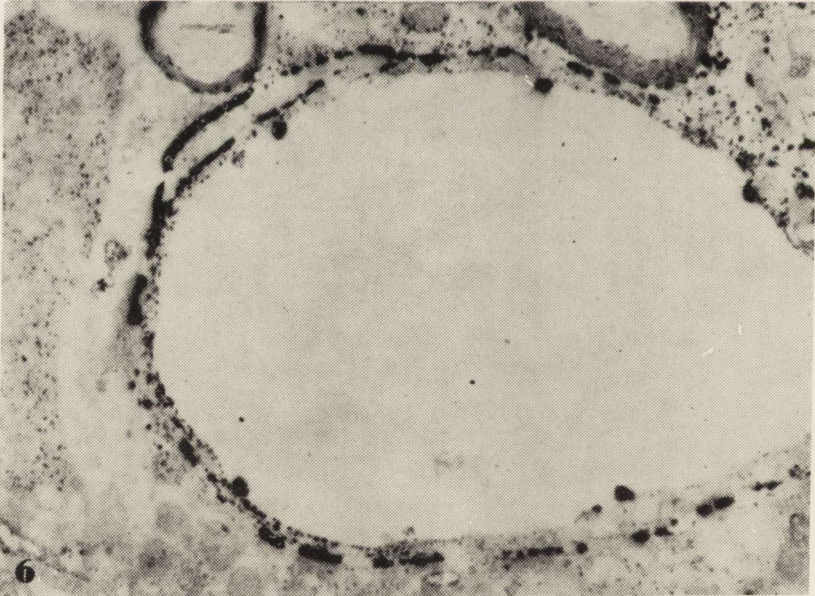
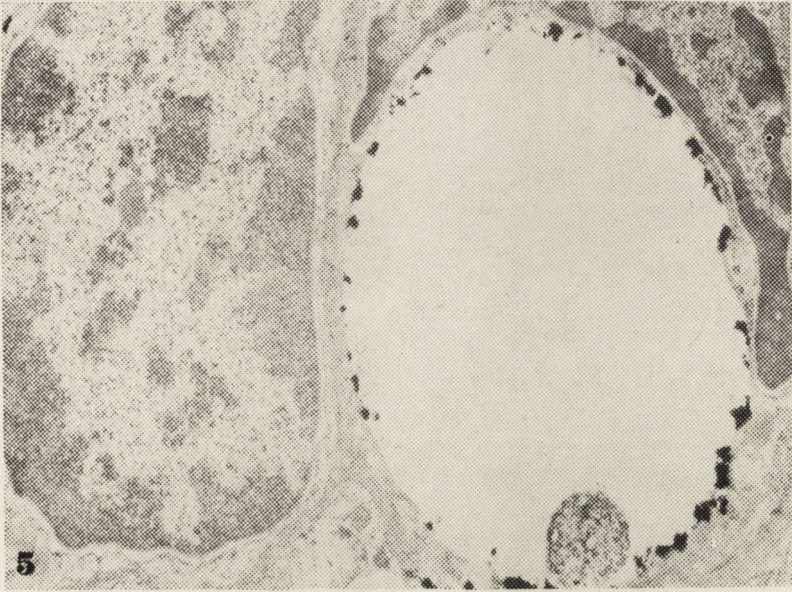
Fig. 3. Control. Infundibulum. IDP-ase. Reaction product in the luminal membrane of endothelial cells and in their cytoplasm. Basal membrane free of reaction product.
× 3 000.



Ryc. 4. Kontrola. Półka krańcowe. CTP-aza. Produkt reakcji w luminalnej części błony śródbłonki. Błazka podstawna negatywna. Pow. 9 000 ×.

Fig. 4. Control. Terminal areas. CTP-ase. Reaction product in the luminal part of endothelial membrane. Basal membrane negative. × 9 000.

w neuropiliu o trudnej do jednoznacznego określenia lokalizacji (ryc. 6, 7) oraz odczyn dodatni w jądrach komórek glejowych otaczających włókniczki. W cytoplazmie komórek śródbłonka pojawiły się pojedyncze pęcherzyki pinocytarne. Cechy obrzęku tkankowego nie występowały w tej grupie czasowej. Organelle większości komórek były zachowane.



U zwierząt, które przeżyły 24 i 48 godzin po niedokrwieniu, spostrzegano wzmocnienie odkładania się ziarnistego produktu reakcji histochemicznej w kapilarach mózgowych, w neuropilu okołonaczyniowym oraz w jądrach komórek glejowych otaczających naczynia. Gruboziarnisty produkt reakcji spotykany był głównie na błonie śródbłonka zwróconej do światła naczyniowego (ryc. 8). Produkty reakcji histochemicznej występowały również w cytoplazmie śródbłonek i na pograniczu nówek glejowych. Na szczególne podkreślenie zasługuje obserwowany w tym okresie wzrost pinocytozy w śródbłonku oraz pojawienie się dużych, otoczonych błoną pęcherzyków (ryc. 8), podobnych do pęcherzyków opłaszczonych. Pęcherzyki te były przeważnie elektronowo-przeierne i nie zawierały produktu reakcji, aczkolwiek niektóre z nich w swej części skierowanej do światła naczynia wypełnione były niewielką jego ilością.

U zwierząt z dłuższym przeżyciem (5, 7 i 10 dni po niedokrwieniu), produkty końcowe reakcji histochemicznej wyznaczającej aktywność ATP-azy, CTP-azy i IDP-azy umiejscowione były na błonie luminalnej i w cytoplazmie śródbłonka oraz odcinkowo w błonie podstawnej (ryc. 9, 10). W błonie podstawnej odczyn miał charakter homogenny (ryc. 10). Nie obserwowano cech obrzęku tkanki. Większość organelli komórkowych była dobrze zachowana. Ilość pęcherzyków pinocytarnych była zmniejszona w porównaniu do grupy z krótszym okresem przeżycia.

W półkuli przeciwległej (prawej), umiejscowienie odczynu histochemicznego z trzema badanymi substratami ograniczone było w większości włócznieczek do błony podstawnej, aczkolwiek spotykano również naczynia, gdzie końcowy produkt reakcji zlokalizowany był nie tylko w błonie podstawnej, ale i w cytoplazmie komórek śródbłonka i na ich błonach luminalnych, jak również na błonach przylegających do naczyń gleju (ryc. 11). Często obserwowano tu włócznieczki, których ściany nie wykazywały w ogóle aktywności enzymatycznej, a w cytoplazmie śródbłonek występowały pojedyncze pęcherzyki opłaszczone, różnej wielkości (ryc. 12).

Ryc. 5. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-minutowe niedokrwienie. 1 godz. przeżycia. CTP-aza. Końcowy produkt reakcji występuje na powierzchni komórek śródbłonka zwróconej do światła naczynia. Błona podstawna negatywna. Pow. 9 000 ×.

Fig. 5. Ischemic hemisphere (left). 10-minute ischemia. 1 h survival. CTP-ase. Terminal reaction product on the abluminal surface of endothelial cells. Basal membrane negative. × 9 000.

Ryc. 6. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-min. niedokrwienie, 1 godz. przeżycia. CTP-aza. Produkt reakcji na luminalnej błonie śródbłonka i w jego cytoplazmie, na granicy błony podstawnej i błon komórek glejowych oraz odcinkowo w błonie podstawnej. Aktywność enzymatyczna występuje również w trudnych do identyfikacji elementach neuropilu oraz w jądrach astrocytów. Pow. 3 000 ×.

Fig. 6. Ischemic hemisphere (left). 10-min ischemia. 1 h survival. CTP-ase. Reaction product on the luminal membrane of endothelium and its cytoplasm, on the borderline of basal membrane. Enzyme activity also in hardly identifiable neuropil elements and in astrocytic nuclei. × 3 000.



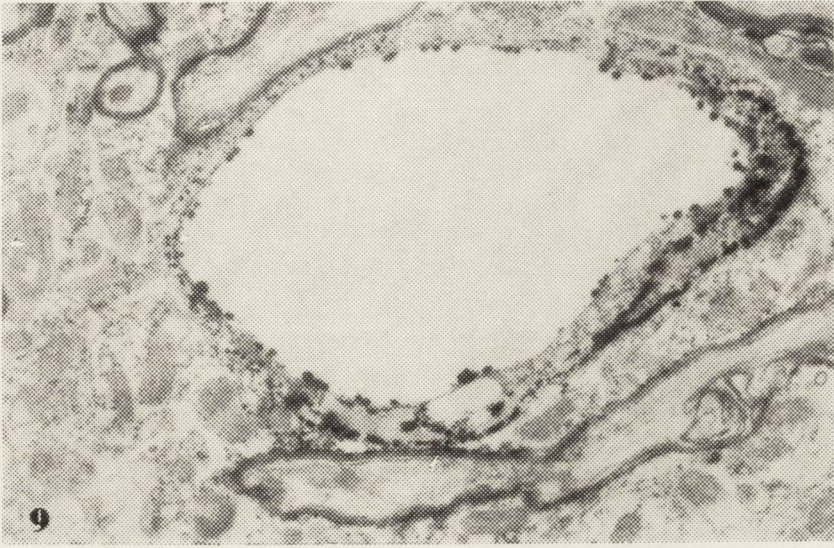
Ryc. 7. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-min. niedokrwienie, 6 godz. przeżycia. IDP-aza. Gruboziarniste złoży produktu reakcji. Pow. 7 000 ×.

Fig. 7. Ischemic hemisphere (left). 10-min ischemia. 6 h survival. IDP-ase. Coarse granular deposits of reaction product. × 7 000.



Ryc. 8. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-min. niedokrwienie, 48 godz. przeżycia. IDP-aza. Gruboziarnisty produkt reakcji zlokalizowany na luminalnej i abluminalnej błonie śródbłonna. W górnym prawym pęcherzyku homogeny produkt aktywności enzymatycznej zgromadzony w sąsiedztwie błony luminalnej komórki. Pow. 27 070 ×.

Fig. 8. Ischemic hemisphere (left). 10-min ischemia. 48 h survival. IDP-ase. Coarse granular reaction product located on the luminal and abluminal endothelial membrane. Coated vesicles in endothelial cytoplasm. In the upper right vesicle homogeneous enzymatic reaction product accumulated in the vicinity of luminal membrane. × 27 070.



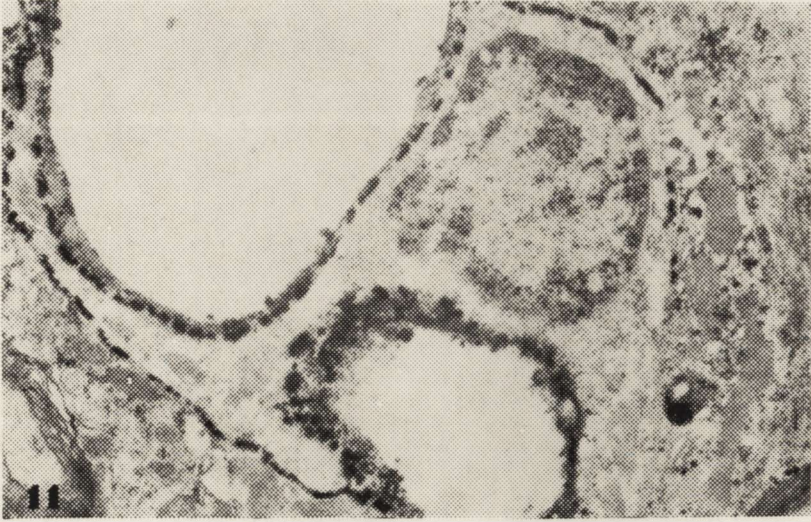
Ryc. 9. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-min. niedokrwienie. 7-dniowe przeżycie. ATP-aza. Produkt reakcji na błonie luminalnej, w cytoplazmie śródbłonka i odcinkowo w blaszce podstawnej. Organelle okołonaczyniowe komórek zachowane prawidłowo. Pow. 8 920 ×.

Fig. 9. Ischemic hemisphere (left). 10-min ischemia. 7-day survival. ATP-ase. Reaction product in luminal membrane, in endothelial cytoplasm and segmentally in basal membrane. Perivascular cell organelles unchanged. × 8 920.



Ryc. 10. Półkula niedokrwiona (lewa). 10-min. niedokrwienie, 5-dniowe przeżycie. CTP-aza. Homogenny produkt reakcji w odcinkach błony podstawnej. Pow. 27 070 ×.

Fig. 10. Ischemic hemisphere (left). 10-min ischemia. 5-day survival. CTP-ase. Homogeneous reaction product in basal membrane segments. × 27 070.



Ryc. 11. Półkula kontrolna (prawa). 10-min. niedokrwienie, 10-dniowe przeżycie. IDP-aza. Produkt reakcji w cytoplazmie komórek nabłonka, w abluminalnej okolicy błony komórkowej i w blaszce podstawnej oraz na pograniczu z wypustkami glejowymi i w neuropilu. Pow. 8 920 ×.

Fig. 11. Control hemisphere (right). 10-min ischemia, 10-day survival. IDP-ase. Reaction product in cytoplasm of endothelial cells, in the abluminal area of cell membrane, in the basal membrane in the vicinity of glial processes and in neuropil. × 8 920.



Ryc. 12. Półkula kontrolna (prawa). 10-min. niedokrwienie, 5-dniowe przeżycie. CTP-aza. Ściana włosniczki nie wykazująca aktywności enzymatycznej. Pęcherzyki opłaszczone różnych rozmiarów. Pow. 39 940 ×.

Fig. 12. Control hemisphere (right). 10-min ischemia, 5-day survival. CTP-ase. Capillary wall without enzyme activity. Coated vesicles of various size. × 39 940.

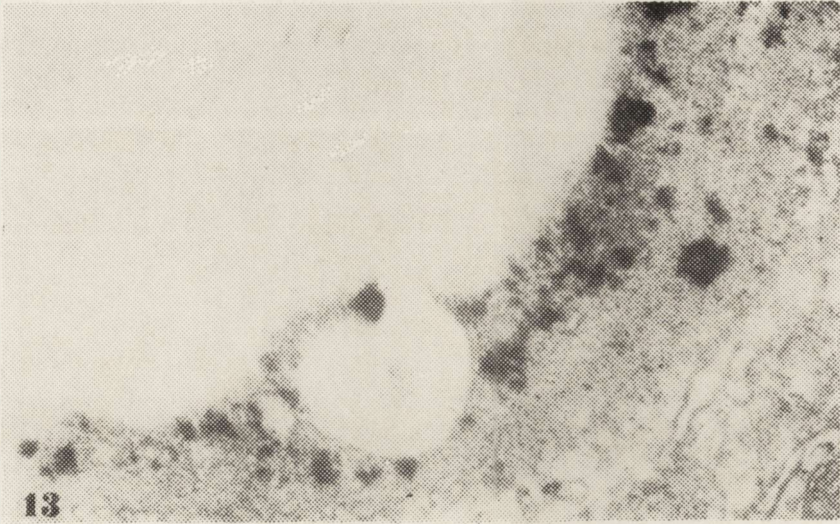
W bezbarierowych obszarach mózgowia zmiany aktywności fosfataz nukleozydowych były takie same po 10 i po 30 minutach niedokrwienia, dlatego opisane będą łącznie w II grupie doświadczalnej.

Grupa doświadczalna II. Niedokrwienie 30-minutowe

Kora mózgu. W naczyniach krwionośnych kory mózgu w krótkim okresie po niedokrwieniu (1, 6 godzin) obserwowano w mikroskopie świetlnym wybitny wzrost aktywności wszystkich badanych fosfataz nukleozydowych. Badania mikroskopowo-elektronowe potwierdziły gromadzenie się ziarnistych złogów produktu reakcji w ścianach włóścinek — w tych samych elementach strukturalnych naczyń, które opisano w pierwszej grupie doświadczalnej. Często obserwowano puste, przezierne pęcherzyki położone w luminalnej części komórek śródbłonka i otwierające się do światła włóscinki. Wokół tego typu pęcherzyków zgromadzone były złogi produktu końcowego reakcji enzymatycznej (ryc. 13). W tej grupie czasowej (1, 6 godzin) obserwowano również wybitny wzrost aktywności enzymatycznej w postaci obfitego nagromadzenia ziaren produktu reakcji w kapilarach kory mózdzku (ryc. 14).

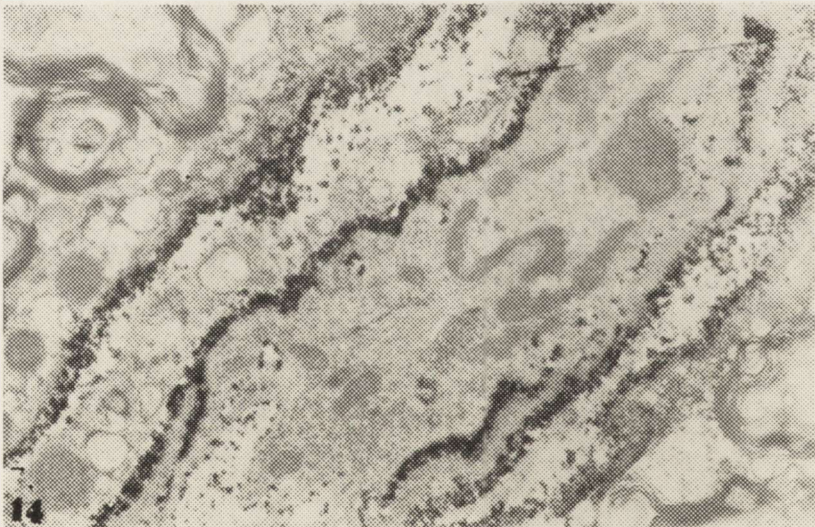
Po 24- i 48-godzinnym przeżyciu zwierząt po niedokrwieniu, uderzającym elementem obrazu mikroskopowo-elektronowego było bardzo znaczne obzromienie cytoplazmy wypustek astrocytów, szczególnie nasilone w bezpośrednim otoczeniu naczyń krwionośnych (ryc. 15). Nie występowało ono po 10-minutowym niedokrwieniu. Obzromiałe astrocyty charakteryzowały się bardzo jasną, rozszerzoną cytoplazmą z nielicznymi, zmienionymi mitochondriami i poszerzonymi kanałami aparatu Golgiego. W cytoplazmie zmienionych astrocytów występowały również ciała gęste o homogennej budowie. W tej grupie doświadczalnej produkty reakcji histochemicznej wyznaczające aktywność ATP-azy, IDP-azy i CTP-azy obserwowano w błonach podstawnych naczyń oraz w błonach przylegających obzromiałych komórek glejowych. Odczyn histochemiczny w błonie podstawnej miał charakter homogeny (ryc. 16) i nie wyznaczał przebiegu całej blaszki, lecz jej pofałdowane fragmenty. Komórki śródbłonka nie zawierały końcowych produktów reakcji histochemicznej. Na podkreślenie zasługuje natomiast pojawienie się w świetle licznych włóścinek — pofałdowania komórek śródbłonka, przez co miejscami widoczne były rodzaje kanałów, przez które złogi produktu reakcji przedstawiały się mogły od światła naczynia do parenchymy lub odwrotnie (ryc. 17).

U zwierząt z dłuższym przeżyciem po niedokrwieniu (5, 7 i 10 dni) aktywność enzymatyczna badanych fosfataz zlokalizowana była w abluminalnej błonie komórkowej i w blaszce podstawnej. Obserwowano ją również na powierzchni komórek śródbłonka i w neuropilu.



Ryc. 13. Półkula niedokrwiona (lewa). 30-min. niedokrwienie. 6 godz. przeżycia. ATP-aza. Produkt reakcji w luminalnej części cytoplazmy śródbłonka. Widoczny nieobloniony pęcherzyk otwarty do światła naczynia. Błona podstawna ujemna. Pow. 39 940 ×.

Fig. 13. Ischemic hemisphere (left). 30-min ischemia. 6 h survival. ATP-ase. Reaction product in the luminal part of endothelial cytoplasm. Non-coated vesicle open towards the lumen. Basal membrane negative. × 39 940.



Ryc. 14. Kora mózdzku. 30-min. niedokrwienie. 6 godz. przeżycia. ATP-aza. Ziarniste złogi produktu reakcji w luminalnej i abluminalnej błonie śródbłonka w blaszce podstawnej oraz w błonie komórkowej przylegającego pericytu. Drobnziarnisty produkt reakcji występuje również w kanałach zespołu Golgiego. Pow. × 20 020

Fig. 14. Cerebellar cortex. 30-min ischemia. 6 h survival. ATP-ase. Granular deposits of reaction product in luminal and abluminal endothelial membrane, in basal membrane and in cell membrane of adjacent pericyte. Fine granular reaction product in the Golgi apparatus channels. × 20 020



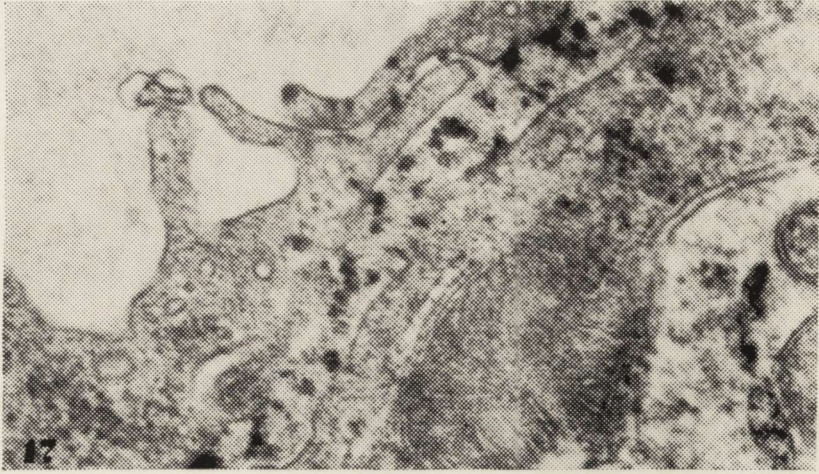
Ryc. 15. Półkula niedokrwiona (lewa). 30-min. niedokrwienie. 48 godz. przeżycia. ATP-aza. Produkt reakcji w odcinkach pofalowanej błony podstawnej. Obrzmienie wokół włosniczki gleju. Komórki śródbłonna ujemne. Pow. 3 950 ×.

Fig. 15. Ischemic hemisphere (left). 30-min ischemia. 48 h survival. ATP-ase. Reaction product in the segments of folded basal membrane. Perivascular swelling of glia. Endothelial cells negative. × 3 950.



Ryc. 16. Półkula niedokrwiona (lewa). 30-min. niedokrwienie. 48 godz. przeżycia. CTP-aza. Homogeny odczyn w odcinkach blaszki podstawnej. Pow. 46 780 ×.

Fig. 16. Ischemic hemisphere (left). 30-min ischemia. 48 h survival. CTP-ase. Homogeneous reaction in segments of basal membrane. × 46 780.



Ryc. 17. Półkula niedokrwiona (lewa). 30-min. niedokrwienie. 48 godz. przeżycia. ATP-aza. Faldy komórek śródbłonka wysunięte w stronę światła naczynia. Ziarnisty odczyn w błonie podstawnej. Widoczny kanał łączący światło naczynia z błazką podstawną, w którym zawarty jest produkt reakcji. Pow. 39 940 ×.

Fig. 17. Ischemic hemisphere (left). 30-min ischemia. 48 h survival. ATP-ase. Endothelial cell folds shifted towards the vascular lumen. Granular reaction in the basal membrane. Visible channel connecting the vessel lumen with basal membrane and containing the reaction product. × 39 940.



Ryc. 18. Lejek. 10-min. niedokrwienie. 6 godz. przeżycia. ATP-aza. Drobnziarniste złogi produktu reakcji w cytoplazmie komórek śródbłonka i ziarna grube na luminalnej błonie komórkowej. Pow. 39 940 ×.

Fig. 18. Infundibulum. 10-min ischemia. 6 h survival. ATP-ase. Fine granular deposits of reaction product in cytoplasm of endothelial cells and coarse granules in luminal cell membrane. × 39 940.

W półkuli przeciwległej (kontrolnej) w naczyniach włosowatych końcowy produkt reakcji enzymatycznej zlokalizowany był zarówno w błonach podstawnych jak i na błonach przylegającego gleju. Czasami występował również w cytoplazmie komórek śródbłonka. Zwracał uwagę brak cech obrzęku oraz zmian zwyrodnieniowych występujących w półkuli niedokrwionej w tym samym okresie przeżycia zwierząt.

Bezbarierowe obszary mózgowia. Zarówno 10- jak i 30-minutowe niedokrwienie powodowało w bezbarierowych obszarach mózgowia podobne nieprawidłowości w umiejscowieniu i nasileniu odczynów histochemicznych wyznaczających aktywność badanych fosfataz, w stosunku do kontroli.

W rejonie lejka, w blaszce podstawnej włóściczek nie obserwowano produktów reakcji enzymatycznych, w żadnej grupie czasowej. Ziarniste złogi reakcji widoczne były wyłącznie w cytoplazmie komórek śródbłonka lub na ich błonach zwróconych do światła naczynia (ryc. 18). W grupie zwierząt z krótkim przeżyciem (1, 6 godzin) produkt reakcji występował w postaci drobnych ziaren w cytoplazmie śródbłonek oraz grubych ziaren na ich błonach luminalnych (ryc. 18). W grupie zwierząt z dłuższym przeżyciem (24 i 48 godzin, jak również 5, 7 i 10 dni) obserwowano wzmożenie aktywności enzymatycznej fosfataz w lejku, czemu towarzyszył wzrost ilości pęcherzyków pinocytarnych w śródbłonekach (ryc. 19). Odczyn histochemiczny występował również w przestrzeniach międzykomórkowych. Obserwowano znaczne różnicowanie nasilenia reakcji w różnych naczyniach.

Nieco odmienną lokalizację enzymów spostrzegano w półku krańcowym. Odmienność ta w porównaniu z lejkiem polegała na występowaniu produktów reakcji trzech badanych fosfataz (głównie ATP-azy) w segmentach blaszki podstawnej włóściczek, w postaci odczynu homogennego, ściśle z nią związanego (ryc. 20). Poza tym, produkt końcowy reakcji histochemicznej widoczny był również w postaci drobnoziarnistej — w cytoplazmie śródbłonek oraz gruboziarnistej na ich błonie luminalnej (ryc. 20). Poza licznymi małymi pęcherzykami pinocytarnymi w cytoplazmie śródbłonek spotykano niekiedy pęcherzyki duże, podobne do wakuoli. Tego typu nieprawidłowości obserwowano w półku krańcowym od 1 godziny do kilku dni po epizodzie niedokrwieniowym.

Nieprawidłowości obrazu elektronowo-mikroskopowego i histochemicznego występujące w mózgu chomika mongolskiego w następstwie jednostronnego podwiązania tętnicy szyjnej wspólnej sprowadzają się do następujących spostrzeżeń:

1. Odmierna lokalizacja aktywności enzymatycznej fosfataz nukleozydowych w warunkach niedokrwienia (śródbłonek) — w porównaniu do kontroli (błona podstawna).

2. Pojawienie się zmian morfologicznych związanych z obrzękiem tkanki, występujące wyłącznie u zwierząt poddanych 30-minutowemu niedokrwieniu



Ryc. 19. Lejek. 30-min. niedokrwienie. 5-dniowe przeżycie. ATP-aza. Liczne ziarnistości w komórkach śródbłonna i na luminalnej błonie komórkowej. Puste, liczne pęcherzyki pinocytarne. Drobnозиarniste złogi w przestrzeniach międzykomórkowych. Pow. 33 730 ×.

Fig. 19. Infundibulum. 30-min ischemia. 5-day survival. ATP-ase. Numerous granules in endothelial cells and in luminal cell membrane. Several empty pinocytotic vesicles. Fine granular deposits in intercellular spaces. × 33 730.



Ryc. 20. Pólko krańcowe. 30-min. niedokrwienie. ATP-aza. 24 godz. przeżycie. Homogeny produkt reakcji w odcinkach blaszki podstawnej oraz jego gruboziarniste złogi na komórkach śródbłonna. Pow. 60 020 ×.

Fig. 20. Terminal area. 30-min ischemia. 24 h survival. ATP-ase. Homogeneous reaction product in segments of basal membrane and coarse granular deposits in endothelial cells. × 60 020.

(głównie w 24 i 48 godzinie przeżycia zwierząt). Następstwem tych zmian wydają się być histochemiczne wykładniki wyrażające się brakiem aktywności enzymatycznej śródbłonek w tej grupie zwierząt.

3. Występowanie różnic w nasileniu i umiejscowieniu aktywności enzymatycznej fosfataz nukleozydowych w poszczególnych naczyniach włosowatych w tej samej grupie zwierząt.

4. Wzrost ilości pęcherzyków pinocytarnych i pojawienie się pęcherzyków oplaszczonych oraz pęcherzyków otwartych do światła naczyń u zwierząt z obu grup doświadczalnych. Pęcherzyki te nie zawierały produktów reakcji.

5. Pojawienie się „kanałów” pomiędzy komórkami śródbłonna stwarzających warunki drożności pomiędzy światłem naczyń a parenchymą mózgu. Prawdopodobnie są one związane z wpuklającymi się do światła naczyń fałdami komórek śródbłonna. Zjawisko to występuje tylko u zwierząt poddanych 30-minutowemu niedokrwieniu.

6. Zmiana struktury produktu końcowego reakcji histochemicznej z postaci ziarnistej w homogenną.

7. Występowanie aktywności enzymatycznej fosfataz nukleozydowych tylko w pewnych odcinkach błony podstawnej naczyń włosowatych zwierząt doświadczalnych.

Odrębnym faktem zasługującym na odnotowanie jest odmienne rozmieszczenie końcowych produktów reakcji histochemicznych w korze mózgu i w bezbarierowych strukturach lejka i półku krańcowym oraz odmienny charakter występujących w nich nieprawidłowości stanowiących następstwo niedokrwienia.

OMÓWIENIE

Zastosowane w przedstawionym cyklu badań niedokrwienie powoduje zmiany w rozmieszczeniu i nasileniu odczynów histochemicznych ujawniających aktywność fosfataz nukleozydowych w złączu naczyniowo-tkankowym OUN chomika mongolskiego.

Badania licznych autorów wykazały, że enzymy występujące w kapilarach mózgowych biorą czynny udział w regulacji ich przepuszczalności związanej ze zjawiskiem bariery krew-mózg (Torack, Barnett 1964; Joó 1969 a; Cervós-Navarro, Iglesias Rozas 1978). a wyniki spostrzeżeń ostatnich lat pozwoliły na przyjęcie poglądu, że śródbłonek małych naczyń mózgowych stanowi strukturalną i funkcjonalną barierę pomiędzy krwią i mózgiem (Bradbury 1979; Vorbrodtt i wsp. 1980; Westergaard 1980). Zaobserwowane przez nas zmiany w rozmieszczeniu produktów końcowych fosfataz nukleozydowych z obszaru blaszki podstawnej i błony abluminalnej do luminalnej powierzchni śródbłonna naczyń, gromadzenie się ziarnistości odczynu w świetle kapilar na luminalnej błonie śródbłonna jako konsekwencja niedokrwienia, wzmo-

żenie pinocytozy, pojawienie się pęcherzyków opłaszczonych, otwarcie kanałów międzykomórkowych w wyniku fałdowania się śródbłonka oraz zmiana odczynowości blaszki podstawnej zdają się świadczyć o zaburzonej transporcie przez ściany naczyń, a tym samym o naruszeniu fizjologicznego stanu bariery.

Wiadomo, że w następstwie doświadczonego uszkodzenia bariery krew-mózg (Joó 1971; Arsenio-Nunes i wsp. 1973; Westergaard 1975, 1980) dochodzi do wzrostu ilości pęcherzyków pinocytarnych w komórkach śródbłonka, co traktowane jest jako jeden z przejawów jej uszkodzenia. Zgodnie z poglądem Westergaarda (1980) morfologicznym wykładnikiem bariery jest w warunkach fizjologicznych „brak wystarczającej ilości pęcherzyków”, których ilość wyraźnie wzrasta w warunkach patologicznych (takich jak: niedokrwienie, nadciśnienie, zranienie czy obrzęk), umożliwiając transport makromolekuł. Według Joó (1971) nie tyle sam wzrost pinocytozy ile pojawienie się pęcherzyków opłaszczonych w kapilarach mózgowych traktowane jest jako jeden z ultrastrukturalnych wykładników funkcjonalnego uszkodzenia bariery. Autor ten wyróżnia 2 typy pęcherzyków opłaszczonych: większe, które powstają z powierzchni luminalnej błony śródbłonka i mniejsze, które tworzą się z wpukleń błony podstawnej. Tym mniejszym pęcherzykom opłaszczonym autor przypisuje możliwości przenoszenia enzymów hydrolitycznych, potwierdzając tym swoją wcześniejszą hipotezę, że enzymy występujące w kapilarach mózgowych biorą czynny udział w regulacji warunków przepuszczalności bariery krew-mózg (Joó 1969 a). Ostatnie badania Westergaarda (1980) potwierdzają obserwacje Joó (1969a, 1971); wyróżnia on jednakże 3 typy pęcherzyków: otwarte do światła naczyń, luźno leżące w cytoplazmie śródbłonka i otwarte do podśródbłonkowej błony podstawnej. Dwa pierwsze rodzaje pęcherzyków są zawsze puste, natomiast trzeci rodzaj zawiera produkt reakcji histochemicznej występujący w błonie podstawnej.

W materiale własnym stwierdzono również wzrost pinocytozy oraz pojawienie się pęcherzyków opłaszczonych jako następstwo niedokrwienia OUN. Większość spostrzeganych pęcherzyków była pusta, nie zawierała produktu reakcji. Wydaje się jednak, że nie można wyłączyć wypłukiwania zawartego w nich materiału w trakcie perfuzji i preparatyki do badań mikroskopowo-elektronowych. Przy użyciu stosowanych metod nie można określić kierunku przemieszczania się pęcherzyków, jak również brak jest dowodów na określenie, z której błony komórkowej dany pęcherzyk został utworzony. Na ile ich związek z procesami transportu wydaje się nie podlegać dyskusji, na tyle zagadnieniem otwartym pozostaje kwestia czy i jaki jest udział enzymów z grupy fosfataz w powstawaniu i ewentualnej degradacji pęcherzyków oraz jaki jest bezpośredni związek między strukturą morfologiczną jaką jest pęcherzyk, a aktywnością enzymu w komórce metabolicznie uszkodzonej.

Stwierdzone w badanym materiale śródbłonka pofaldowania zwrócone ku światłu naczyń i stwarzające możliwość otwarcia drogi między krwią a parenchymą poprzez powstanie kanałów między komórkami śródbłonka, wydają się być kolejnym strukturalnym wykładnikiem zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu bariery krew-mózg. Możliwość tę potwierdzają badania Changa i wsp. (1968), Chernukha i Alexeyeva (1969), Arsenio-Nunes (1973) i innych.

Nie wiadomo natomiast czy transport makromolekularny lub przemieszczanie się enzymów, wyrażające się zmianą rozmieszczenia produktów końcowych reakcji histochemicznych odbywa się przez otwarte połączenie międzyśródbłonkowe. Obserwacje histochemiczne przedstawione w niniejszej pracy sugerują taką możliwość. Należy zwrócić jednakże uwagę, że w opinii Ostendy (1979), która uwidoczniała takie same międzyśródbłonkowe połączenie, powstające w następstwie naświetlania promieniami X, nie mają one wpływu na zachowanie bariery krew-mózg. Pogląd swój opiera ona na fakcie, iż w zastosowanej przez nią technice z peroksydazą chrzanową nie wykazano obecności produktu histochemicznego peroksydazy w tych strukturach. Inni autorzy tacy jak Chang i wsp. (1968), Chernukh i Alexeyev (1969), Arsenio-Nunes (1973), opisując śródnaczyniowe pofaldowania śródbłonka w różnych stanach patologicznych, wiążą je z wokółwłośniczkowym obrzękiem przypisując im rolę „modyfikatorów” przepuszczalności naczyń. Być może powstają one na drodze zaburzeń metabolicznych, poprzez ubytki enzymów z błony abluminalnej lub ich przemieszczenie do części luminalnej komórki śródbłonka. Wydaje się, że przedstawione w tej pracy spostrzeżenia mogą potwierdzać taką hipotezę.

Mimo, że funkcji barierowych nie wiąże się na ogół z błoną podstawną naczyń włosowatych, to jednak szereg poczynionych w niniejszych badaniach obserwacji nakazuje odniesienie się do kilku kwestii. Pierwszą z nich jest trudna do interpretacji zmiana w aktywności błony podstawnej. Dotyczy to zarówno występowania w warunkach normy, jak i ich zaniku w następstwie niedokrwienia i ponownego pojawienia się w okresie cofania się zmian. Z zagadnieniem tym można połączyć następne — dlaczego aktywność trzech badanych fosfataz nukleozydowych w blaszce podstawnej zwierząt, które przeżyły kilka dni po niedokrwieniu — występuje nie w całym jej przebiegu, lecz tylko odcinkowo, oraz dlaczego w okresie nasilenia zmian obrzękowych aktywność badanych enzymów zostaje z nią związana, nie pojawiając się w komórkach śródbłonka, co obserwowano w innych grupach doświadczalnych.

Wiadomo, że budulcem błony podstawnej naczyń są białka kolagenowe oraz węglowodany (głównie kwaśne mukopolisacharydy) i że w warunkach fizjologicznych ma ona budowę jednorodną (Joó 1969b; Kilarski, Jasiński 1976). W strukturze tej wykazano ponadto w warunkach normy — aktyw-

ność fosfataz nukleozydowych (Torack, Barnett 1964; Joó 1969b; Szumańska i wsp. 1976; Ostenda i wsp. 1978; Ostenda, Szumańska 1979; Szumańska, Ostenda 1980). W badaniach nad zmianami w cząsteczkowej organizacji błony podstawnej Joó (1969b) wykazał, że po zahamowaniu aktywności ATP-azy następuje jej strukturalne rozluźnienie i przerost, jak również pojawiają się w niej delikatne, leżące blisko siebie, kolagenopodobne włókienka, nie obserwowane w warunkach fizjologicznych. Zahamowanie aktywności ATP-azy wydaje się odgrywać ważną rolę w mechanizmie powstawania tych włókienek. Pojawiają się one bardzo szybko, w okresie 15 i 30 minut po zadziałaniu inhibitora i znikają gwałtownie po 1—3 godz. Wiadomo też z prac Gardosa i wsp. (1966), że tzw. „shape-maintaining ATP-ase” wykryta w krwinkach powoduje po jej zahamowaniu deformację kształtu krwinek. Na tej podstawie Joó (1969b) przypuszcza, że ATP-aza błony podstawnej może odgrywać równie ważną rolę w utrzymaniu wysokiej molekularnej organizacji zawartych w niej włókien tropokolagenowych, uczestnicząc przez to w regulacji złożonej funkcji bariery krew-mózg. Aktywność ATP-azy w błonie podstawnej nie jest z nią mocno związana. Wymaga to rewizji wcześniejszych poglądów Toracka i Barnetta (1964), którzy enzymy grupy fosfataz nukleozydowych wiązali w sposób stabilny z błoną podstawną.

Przedstawiona wyżej koncepcja pozwala na zrozumienie charakteru zmian histoenzymatycznych w błonie podstawnej naczyń, stanowiących następstwo niedokrwienia, stwierdzonych we własnym materiale i na próbę ich powiązania z zaburzeniami przepuszczalności naczyń.

W zestawieniu z obserwacjami własnymi szczególnie interesujące wydają się badania Betza i Goldsteina (1978, 1980), dotyczące polarności układu bariera krew-mózg. W ich opinii błona luminalna i abluminalna w komórkach śródbłonka stanowią dwa punkty bariery krew-mózg. Wyróżniają oni dwa systemy: sodowo-zależny system „A” i sodowo-niezależny system „L”. System „A” umiejscowiony jest wyłącznie po stronie luminalnej, co może wyjaśnić odpływ substancji niskocząsteczkowych z mózgu do krwi, warunkujący utrzymanie homeostazy w mózgu. System „L” jest prawdopodobnie zlokalizowany na obu błonach śródbłonka — luminalnej i abluminalnej. Przez system „L” odbywa się transport związków wielkocząsteczkowych. Komórki śródbłonka kapilarów mózgowych charakteryzują się więc polarnym rozkładem nośników transportowych. Podobną polarnością charakteryzują się komórki nabłonkowe jelita i nabłonki kanalików nerkowych. Stwierdzono, że ich błona luminalna zawiera fosfatazę zasadową, a błona abluminalna ATP-azę. Cecha ta upodabnia je do śródbłonek włóścińców mózgowych. Z innych badań wiadomo bowiem, że fosfataza zasadowa w warunkach prawidłowych zlokalizowana jest na luminalnej powierzchni komórek śródbłonka włóścińców mózgu (Szumańska, Ostenda 1980). Przyjmując polarny rozkład nośników transportowych i podobieństwo do nabłonków

jelita i nerki, należałoby oczekiwać, że ATP-aza zlokalizowana jest po stronie abluminalnej. Potwierdzeniem są nasze obserwacje dotyczące lokalizacji aktywności fosfataz nukleozydowych w naczyniach włosowatych mózgu w warunkach prawidłowych (błona abluminalna i błona podstawna) oraz zmian w polaryzacji tych enzymów u zwierząt doświadczalnych (błona luminalna). Wydaje się, że jest to morfologiczny wykładnik zmian w polarności komórek śródbłonna, a uszkodzenie mechanizmów barierowych występujące w zastosowanym modelu doświadczalnym (Ostenda, Gadamski 1980) zachodzi prawdopodobnie na drodze depolaryzacji transportu.

Obecnie zakłada się współzestnicstwo wielu mechanizmów w transporcie różnych metabolitów przez barierę krew-mózg (Vorbrodt i wsp. 1980). Jednym z nich jest aktywność swoistych enzymów regulujących transport metabolitów pomiędzy krwią a mózgową parenchymą i odwrotnie (Betz i wsp. 1980). Badania te sugerują, że na powierzchni styku krew-mózg zachodzi intensywny proces defosforylacji, oraz że funkcja enzymów z grupy fosforylaz prawdopodobnie jest zależna od selektywnego transportu pewnych ufosforylowanych metabolitów.

Badania te pozwalają na zrozumienie odmiennej lokalizacji badanych enzymów w bezbarierowych obszarach mózgu, jak również odmienności nasilenia i umiejscowienia aktywności fosfataz nukleozydowych w poszczególnych naczyniach włosowatych w tych samych grupach doświadczalnych.

Г. Шуманьска

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НУКЛЕОЗИДНЫХ ФОСФАТАЗ
В МОЗГЕ МОНГОЛЬСКОГО ХОМЯКА (MERIONES UNGUICULATUS)
ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ ПЕРЕВЯЗКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

Резюме

Были проведены исследования на мозгах монгольских хомяков, которым зажимали левую шейную артерию на 10 и 30 минут. Автор произвела гистохимические реакции проявляющие активность следующих нуклеозидных фосфатаз: инозидодифосфатазы, аденозинотрифосфатазы и цитозинотрифосфатазы. Исследуемый материал происходил от животных убиваемых по истечении 1, 6, 24 и 48 часов (ранние изменения) и по истечении 5, 7 и 10 дней (поздние изменения) после удаления зажима. Контроль составляли здоровые монгольские хомяки не подверженные никаким процедурам.

Автор обнаружила изменения в размещении и интенсивности гистохимических реакций в сосудисто-тканевом соединении центральной нервной системы. К этим изменениям относятся: иная локализация энзиматической активности в условиях ишемии (эндотелий) в сопоставлении с контролем (основная мембрана), появление ультраструктурных изменений в сосудах и изменение химического характера конечных продуктов гистохимических реакций. Кроме того

автор наблюдала разницы в локализации конечного продукта ферментатических реакций в безбарьерных районах головного мозга в сравнении с барьерными, а также появление признаков периваскулярного отека у животных с поздними изменениями.

G. Szumańska

ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON NUCLEOSIDE PHOSPHATASES
IN MONGOLIAN GERBIL (*Meriones unguiculatus*) BRAIN AFTER
UNILATERAL LIGATION OF THE COMMON CAROTID ARTERY

S u m m a r y

The studies were performed on the brains of Mongolian gerbils in which the left common carotid artery was occluded for 10 or 30 minutes. Histochemical tests were carried out for the following nucleoside phosphatases: inosine diphosphatase (IDP-ase) adenosine triphosphatase (ATP-ase) and cytidine triphosphatase (CTP-ase). The material for examination was from animals decapitated 1, 6, 24 and 48 h and 5, 7 and 10 days after release of the occlusion, to evaluate respectively the early and the late changes. The control animals were not subjected to any treatment.

The studies revealed changes in the location and intensity of histochemical reactions in the cerebrovascular junction or the central nervous system. The changes include: a different localization of the enzyme activity during ischemia (endothelium) as compared to control (basal membrane), the appearance of ultrastructural changes in the vessels and the change in the chemical character of the histochemical reaction products. Moreover, differences were observed in the distribution of the reaction products in the barrier-free regions of the cerebrum as compared to the barrier regions, and features of perivascular edema became apparent in the animals with late changes.

PIŚMIENNICTWO

1. Arsénio-Nunes M. L., Hossman K. A., Farkas-Bargeton E.: Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischemia. *Acta neuropath. (Berl.)* 1973, 26, 329—344.
2. Betz A. L., Goldstein G. W.: Polarity of the blood—brain barrier: neutral amino acid transport into isolated brain capillaries. *Science* 1978, 202, 225—226.
3. Betz A. L., Firth J. A., Goldstein G. W.: Polarity of the blood — brain barrier: distribution of enzymes between the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells. *Brain Res.* 1980, 192, 17—28.
4. Bradbury M.: The concept of a blood brain barrier. *J. Wiley and Sons. New York, Toronto* 1979, 60—83.
5. Cervós Navarro J., Iglesias Rozas J.: The arteriole as a site of metabolic exchange. *Advances in Neurology. Pathology of cerebrospinal microcirculation.* Raven Press, New York, 1978, 20, 17—24.
6. Chang J., Kowada M., Ames A., Wright R., Majno G.: Cerebral ischemia — III. Vascular changes. *Amer. J. Path.* 1968, 52, 455—476.
7. Chernukh A. M., Alexeyev O. V.: Vesiculatory processes in endothelium of blood capillaries under normal and pathological conditions. *Bibl. anat. (Basel)* 1969, 10, 256—260.
8. Ehrlich P.: Zur therapeutischen Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe. *Therapeutische Monatshefte.* 1887, 1, 88—90.

9. Gárdos G., Szász I., Arky I.: Structure and function of erythrocytes: I. Relation and function of energy metabolism and the maintenance of biconcave shape of human erythrocytes. *Acta Biochem. Biophys. Acad. Hung.* 1966, 1, 253.
10. Jasiński A., Kilariski W.: Ultrastruktura naczyń włosowatych kręgowców. Morfologiczne podstawy mikrokrążenia i przepuszczalności. *Post. Biol. Kom.* 1976, 3, 393—503.
11. Joó F.: Electron histochemical structure of capillaries in the rat brain. *Acta Biol. Szeged* 1969a, 15, 79—88.
12. Joó F.: Changes in the molecular organization of the basement membrane after inhibition of adenosine triphosphatase activity in the rat brain capillaries. *Cytobios.* 1969b, 3, 289—301.
13. Joó F.: Increased production of coated vesicles in the brain capillaries during enhanced permeability of the blood-brain barrier, *Br. J. exp. Path.* 1971, 52, 646—649.
14. Kahn K.: The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil. *Neurology* 1972, 22, 510—515.
15. Mossakowski M. J., Gadamski R.: Wczesne zmiany niedokrwienne w mózgu chomika mongolskiego (*Meriones unguiculatus*) po jednostronnym podwiązaniu tętnicy wspólnej. *Neuropat. Pol.* 1977, 15, 501—513.
16. Ostenda M., Szumańska G., Gadamski R.: Specific hydrolase activity in blood vessels of rabbit brain after circulatory hypoxia. W: *Proc. Intern. Symp. „Pathophysiological, biochemical and morphological aspects of cerebral ischemia and arterial hypertension”*. Warszawa 1975. Red. M. J. Mossakowski, I. B. Zelman, H. Kroh, PZWL, Warszawa 1978.
17. Ostenda M.: The gliovascular interphase in irradiated brain tissue. *Acta Physiol. Pol.* 1979, 30, 455—468.
18. Ostenda M., Szumańska G.: The gliovascular interphase in irradiated brain tissue. *Acta Physiol. Pol.* 1979, 30, 469—478.
19. Ostenda M., Gadamski R.: Permeability of cerebral vessels for horseradish peroxidase in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) after unilateral ligation of the common carotid artery. II. Comparison of early and late changes. *Neuropat. Pol.* 1980, 18, 631—639.
20. Szumańska G., Ostenda M., Mossakowski M. J.: Aktywność nukleozydo- dwu- i trójfosfataz w mózgu szczura w ostrym zatruciu tlenkiem węgla. *Neuropat. Pol.* 1976, 14, 197—207.
21. Szumańska G., Ostenda M.: Histochemical changes of tissue vascular junction in the rat brain as a result of hypoxic hypoxia. *Neuropat. Pol.* 1980, 18, 601—618.
22. Torack R. M., Barnett R. J.: The fine structural localization of nucleoside phosphatase activity in the blood-brain barrier. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1964, 20, 46—59.
23. Vorbrodth A. W., Lossinsky A. S., Wiśniewski H. M., Moretz R. C., Iwanowski L.: Ultrastructural cytochemical studies of cerebral microvasculature in serapie infected mice. *Amer. Assoc. of Neuropath. Meeting. New Orleans, June 12—15, 1980.*
24. Wachstein M., Meisel E.: Histochemistry of hepatic phosphatases of physiologic pH. *Am. J. Clin. Path.* 1957, 27, 13—23.
25. Westergaard E.: Enhanced vesicular transport of exogenous peroxidase across cerebral vessels, induced by serotonin. *Acta neuropath. (Berl.)* 1975, 32, 27—42.
26. Westergaard E.: Transport of micropoxidase across segments of cerebral arterioles under normal conditions. *Neuropat. appl. Neurobiol.* 1980, 6, 267—277.

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

JERZY JURKIEWICZ, BARBARA GAJKOWSKA

WPLYW HEMODILUCJI NA OBRAZ MIKROSKOPOWO- ELEKTRONOWY DOŚWIADCZALNEGO OBRZĘKU MÓZGU

Zespół Neurochirurgii Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik: doc. dr E. Mempel

Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik: prof. dr J. W. Borowicz

Ucisk mózgu balonikiem nadciężnościowym powoduje powstanie i rozwój obrzęku mózgu (Ishii i wsp. 1959). Rozległość obrzęku i stopień uszkodzenia tkanki mózgowej są zależne od czasu trwania czynnika obrzękorodnego. Już po 2 godzinach ucisku można stwierdzić, że stopniowemu wzrostowi ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) towarzyszą dyskretne zaburzenia metabolizmu komórki nerwowej (Gromek i wsp. 1973). Pojawiają się także zmiany w obrazie mikroskopowo-elektronowym w postaci nagromadzenia się ziaren glikogenu w części poszerzonych wypustek glejowych oraz zatarcia budowy niektórych blaszek mielinowych (Jurkiewicz, Borowicz 1973). Przedłużenie czasu trwania ucisku do 6 godzin powoduje narastanie ICP, wyraźny spadek wartości przepływu mózgowego (Jurkiewicz 1978; Jurkiewicz, Koźniewska 1978) oraz zaawansowane zmiany neuropatologiczne, biochemiczne i histochemiczne (Zelman i wsp. 1974; Szumańska i wsp. 1974). Bariera krew-mózg była uszkodzona, przy czym charakter, rozległość i umiejscowienie zmian barierowych były zależne od czasu działania czynnika uszkadzającego. Istotny wpływ na ujawnianie się cech uszkodzenia bariery krew-mózg wywierała wysokość układowego ciśnienia tętniczego (Gadamski i wsp. 1974). Podobnie jak u innych autorów (Hirano i wsp. 1965) wyniki naszych badań mikroskopowo-elektronowych wykazały zmiany patologiczne przede wszystkim w zakresie komórek i wypustek astrogleju okołonaczyniowego (Jurkiewicz, Borowicz 1973). Należy przy tym zaznaczyć, że intensywność obserwowanych zmian ultrastruktury była zróżnicowana. Można było znaleźć miejsca z względnie dobrze zachowanymi komórkami i wypustkami glejowymi, aż do stanów zupełnej dezintegracji struktury tkanki nerwowej. Najbardziej

zaawansowane zmiany obserwowano w okolicach leżących najbliżej źródła ischemii tkanki mózgowej, czyli w pobliżu uciskającego balonika (Jurkiewicz, Borowicz 1973).

Następnym etapem naszych doświadczeń było zbadanie wpływu hemodilucji normowolemicznej na opisany wyżej model obrzęku mózgu. Stwierdziliśmy, że obniżenie hematokrytu poniżej 30% przy pomocy dextranu 60 powoduje opóźnienie przyrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (Jurkiewicz 1978). Hemodilucja wykonana przed rozpoczęciem ucisku powoduje znaczny wzrost przepływu mózgowego. Obserwowany w miarę trwania ucisku spadek przepływu mózgowego (CBF) jest znacznie mniejszy niż w grupie bez hemodilucji. Po 6 godzinach ucisku wartość CBF w grupie po hemodilucji była o prawie 50% wyższa niż w grupie bez hemodilucji (Jurkiewicz, Koźniewska 1978). Obserwacje te zgodne są z wynikami prac innych autorów (Gottstein i wsp. 1972; Heiss i wsp. 1972; Sunder-Plassman i wsp. 1976). W sposób wyraźny zmniejsza się także rozległość uszkodzenia bariery krew-mózg (Jurkiewicz, Koźniewska 1978). Celem naszych obecnych badań było przebadanie wpływu hemodilucji na obraz mikroskopowo-elektronowy obrzęku mózgu wywołanego uciskiem tkanki mózgowej przez balonik nadtwardówkowy

MATERIAL I METODY

Metoda wywoływania obrzęku mózgu przy pomocy ucisku balonikiem nadtwardówkowym została szczegółowo opisana w poprzednich doniesieniach (Jurkiewicz 1978; Jurkiewicz, Koźniewska 1978).

Wycinki do mikroskopu elektronowego pobierano zawsze z tego samego miejsca, znajdującego się w lewej okolicy ciemieniowej, leżącego około 1 cm do przodu od otworu trepanacyjnego, przez który wykonywano ucisk. Wycinki utrwalano w 3% roztworze glutaraldehydu w buforze Milloniga o pH 7,3 i w 2% roztworze czterotlenku osmu w tym samym buforze. Wycinki odwadniano w alkoholu etylowym o wzrastających stężeniach i zatapiano w Eponie 812. Ultracienkie skrawki skrawano na ultramikrotomie Reichert Om U-2 i kontrastowano w octanie uranylu i odczynniku Reynoldsa. Zdjęcia wykonywano w mikroskopie elektronowym JEM 7 A na kliszach ORWO EU-2.

WYNIKI

Zmiany mikroskopowo-elektronowe wywołane 6-godzinnym uciskiem przy pomocy balonika nadtwardówkowego występowały w neuronach i astrocytach kory mózgu. Ocena ultrastrukturalna tych komórek ujawniła różnice w budowie szorstkiej siatki śródplazmatycznej i mitochondriów w porównaniu z normą.

W niektórych komórkach nerwowych (ryc. 1, 2) występowały balonowate rozszerzenia błon siatki śródplazmatycznej szorstkiej, o różnym nasileniu. Aparat Golgiego był raczej miernie rozwinięty. Jądra komórek nerwowych zawierały równomiernie rozproszoną chromatynę, która niekiedy skupiała się nieregularnie wzdłuż wewnętrznej błony jądrowej. W niektórych jądrach występowało jąderko o dużej gęstości elektronowej. W wielu neuronach oprócz normalnych, występowały mitochondria obrzmiałe, z jasną macierzą i skróconymi lub fragmentarycznymi grzebieniami.

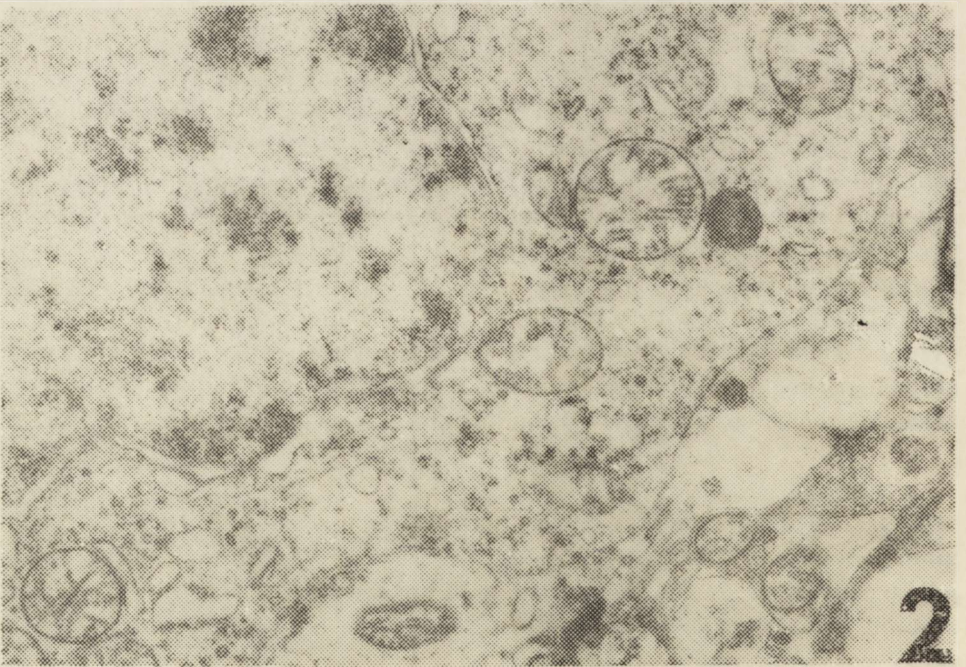
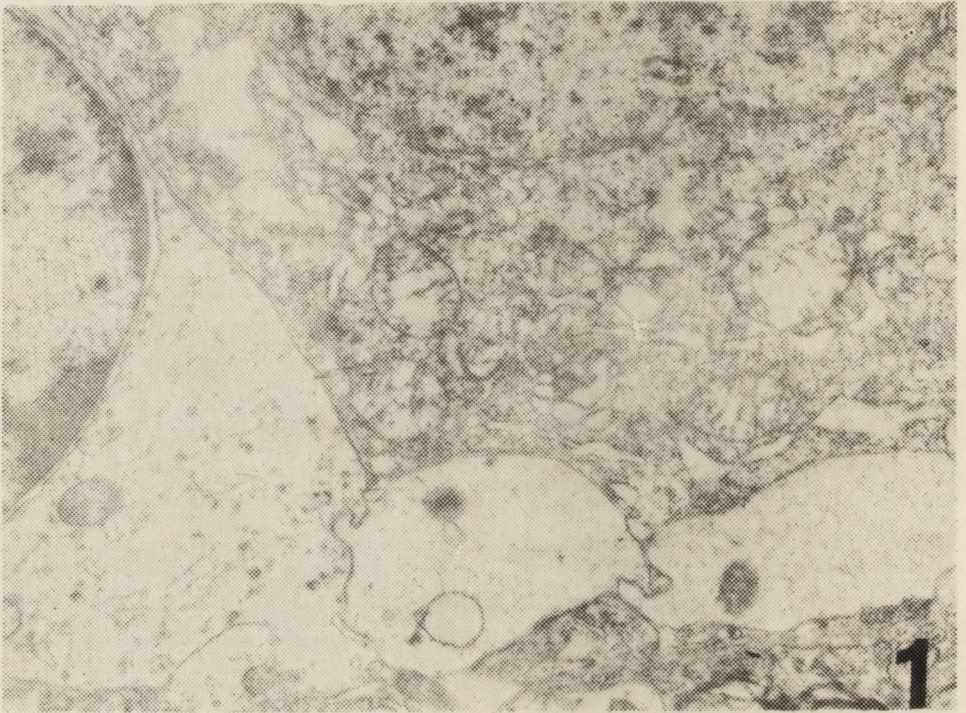
Astrocyty (ryc. 1, 3) były z reguły obrzmiałe, a ich cytoplazma była opuszczała. W jej obrębie spotykano pojedyncze mitochondria o różnym stopniu uszkodzenia i drobne struktury siatki śródplazmatycznej szorstkiej lub gładkiej, oraz niekiedy również ciała gęste. W rozdętych wypustkach astrocytarnych (ryc. 4), przylegających do naczyń krwionośnych, występowały pojedyncze, małe mitochondria i fragmenty struktur siatki gładkiej lub szorstkiej. Niekiedy obecny był tylko materiał klaczkowaty o małej gęstości elektronowej.

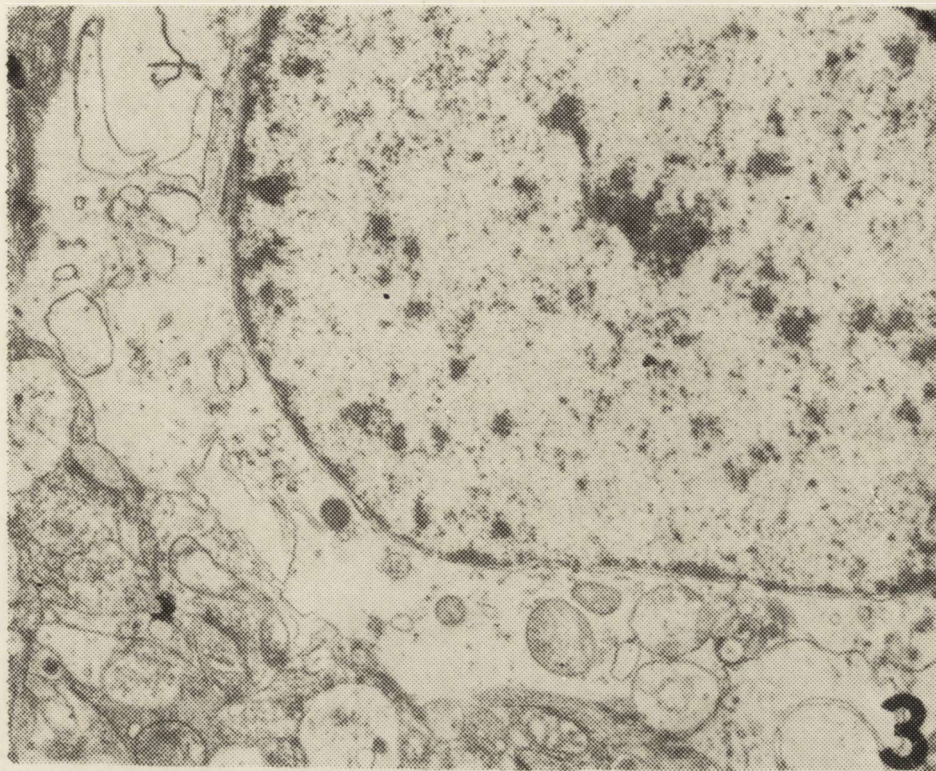
Dość duże zmiany obserwowano również w budowie naczyń krwionośnych (ryc. 4). Dotyczyły one komórek śródbłonka, błony podstawnej oraz otaczających naczyń wypustek astrocytarnych. Cytoplazma komórek śródbłonka była znacznie rozrzedzona. Większość mitochondriów wykazywała cechy obrzmienia; jedynie nieliczne miały normalną budowę. Błona podstawna naczyń zwykle wyraźnie zaznaczona, niekiedy ulegała poszerzeniu i rozmyciu.

Zastosowanie hemodilucji jednocześnie z rozpoczęciem ucisku przez balonik nadtwardówkowy, spowodowało dość znaczną poprawę w budowie ultrastrukturalnej neuronów i komórek śródbłonka naczyń. Nie stwierdzono natomiast wyraźnej poprawy ultrastruktury astrocytów. W neuronach (ryc. 5) obserwowano dobrze rozwinięty aparat Golgiego, normalnie wykształconą lub z nieco rozdętymi kanałami siatkę śródplazmatyczną szorstką, liczne drobne mitochondria o prawidłowej budowie i dość dużą ilość ciałek gęstych wielopęcherzykowych i neurotubul. Wypustki astrocytarne niektórych naczyń krwionośnych wykazywały zmiany o cechach obrzęku, przy czym nasilenie zmian było różne. Astrocyty (ryc. 6) były na ogół obrzmiałe, zawierały „jasną” cytoplazmę, a niektóre mitochondria wykazywały cechy obrzmienia. Jednakże stopień uszkodzenia był mniejszy niż w grupie bez hemodilucji. Spotykano także astrocyty o prawidłowej budowie ultrastrukturalnej.

OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie hemodilucji spowodowało zmniejszenie rozległości uszkodzeń ultrastruktury tkanki mózgowej, szczególnie neuronów i komórek śródbłonka naczyniowego, w mniejszym zaś stopniu astrocytów i ich wypustek. Te ostatnie wykazywały w większości cechy różnie zaawansowanego obrzęku.





Ryc. 3. Kora mózgu — 6 godzin ucisku. Fragment astrocyta z dużym jądrem komórkowym o ubogiej chromatynie, w cytoplazmie szczątkowe organelle; nieliczne mitochondria o prawidłowej budowie. Pow. 9 950 ×.

Fig. 3. Cerebral cortex. 6-h compression. Fragment of astrocyte with a large cell nucleus poor in chromatin, residual organelles in cytoplasm, only a few mitochondria showing normal structure. × 9 950.

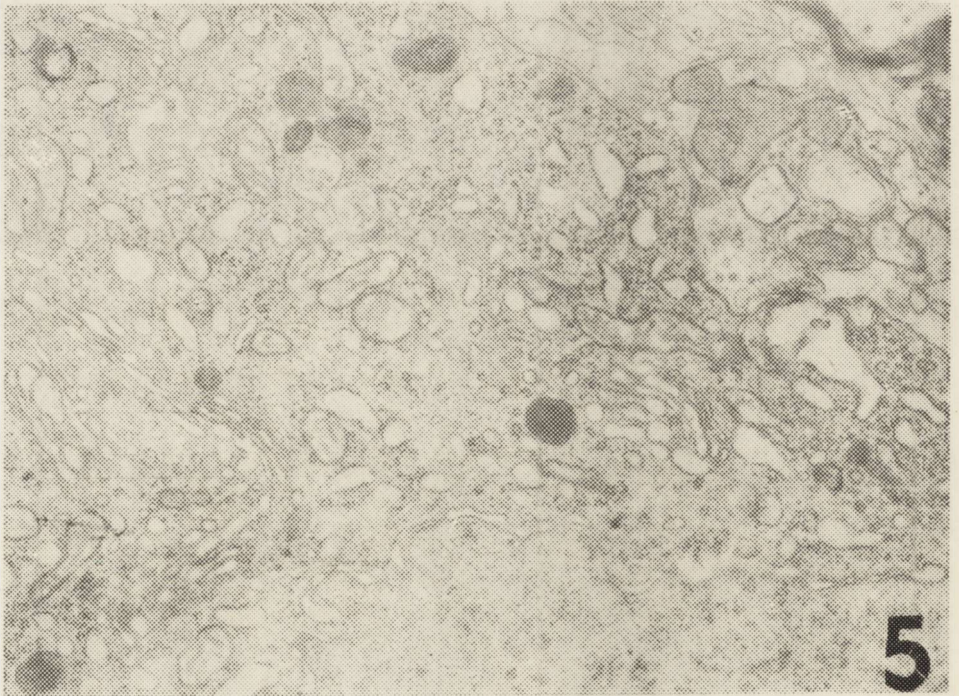
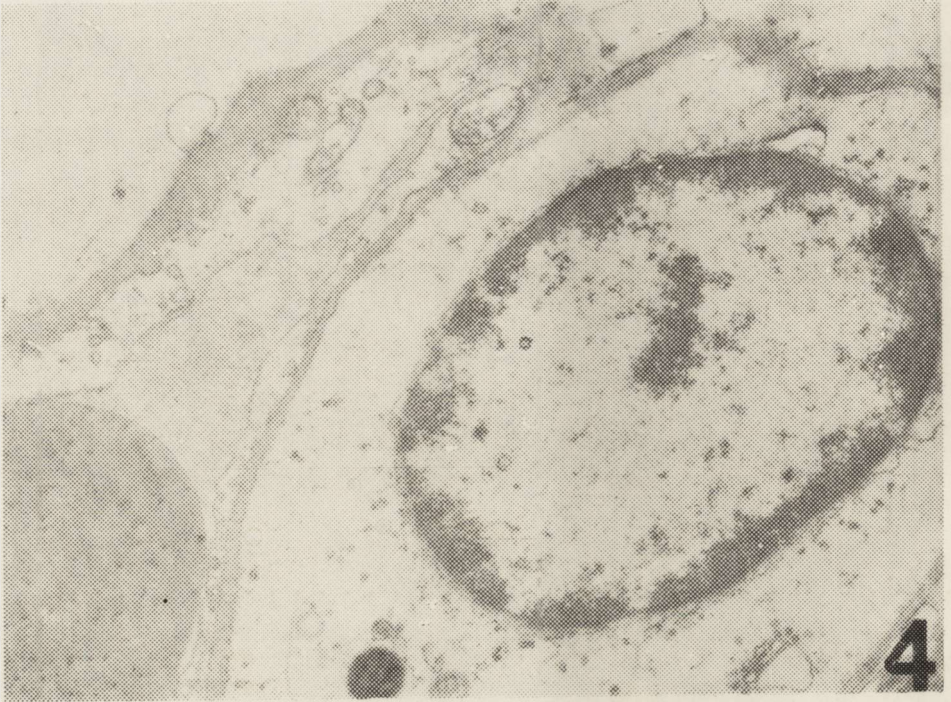
Mechanizm powstawania zmian, w stosowanym przez nas modelu, wydaje się być ściśle związany z doświadczalnie wywołanymi warunkami ciasnoty wewnątrzczaszkowej. Umieszczone nadtwardówkowo balonik o objętości 1 ml stanowi znaczący przyrost zawartości jamy czaszkowej ($\pm 1/30$). W

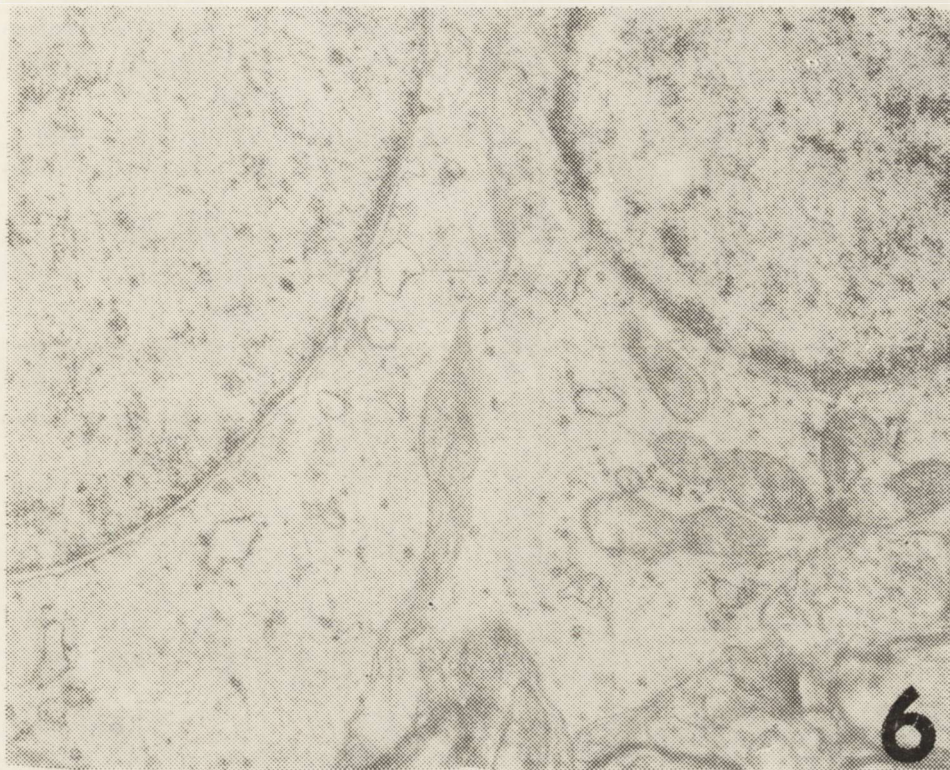
Ryc. 1. Kora mózgu — 6 godzin ucisku. Fragment komórki nerwowej z siatką śródplazmatyczną szorstką o poszerzonych balonowato kanałach i z obrzmiałymi mitochondriami. Obok fragment astrocyta z obrzmiałą wypustką. Pow. 11 625 ×.

Fig. 1. Cerebral cortex. 6-h compression. Nerve cell fragment with dilated, balloon-like rough endoplasmic reticulum channels and swollen mitochondria. In close vicinity — astrocyte fragment with swollen process. × 11 625.

Ryc. 2. Kora mózgu — 6 godzin ucisku. W komórce nerwowej niektóre kanały siatki śródplazmatycznej szorstkiej nieco poszerzone. Większość mitochondriów o budowie prawidłowej. Pow. 11 625 ×.

Fig. 2. Cerebral cortex. 6-h compression. Some rough endoplasmic reticulum channels in the nerve cells slightly dilated. Most mitochondria structurally unchanged. × 11 625.





Ryc. 6. Kora mózgu — hemodilucja + 6 godzin ucisku. Fragmenty dwóch astrocytów o „jasnej” cytoplazmie z niewielką ilością organelli. Pow. 11 625.

Fig. 6. Cerebral cortex. Hemodilution + 6-h compression. Fragment of 2 astrocytes with „light” cytoplasm and small number of organelles. $\times 11\ 625$.

miejsu bezpośredniego działania ucisku i w najbliższej okolicy nieuchronnie dochodzi do niedokrwienia tkanki mózgowej. W konsekwencji musi dojść do zaburzeń metabolizmu komórkowego oraz strukturalnych i funkcjonalnych zmian tkanki nerwowej w tej okolicy. Rozwija się obrzęk, pojawiają się

Ryc. 4. Kora mózgu — 6 godzin ucisku. Fragment naczynia krwionośnego. W komórce śródbłonna „jasna” cytoplazma; obrzmiały perikarion i wypustka astrocyta, pozbawione prawie zupełnie organelli. Pow. 11 125 \times .

Fig. 4. Cerebral cortex. 6-h compression. Blood vessel fragment. „Light” cytoplasm in the endothelial cell. Swollen astrocyte perikaryon and process, almost completely depleted of organelles. $\times 11\ 125$.

Ryc. 5. Kora mózgu. Hemodilucja + 6 godzin ucisku. Fragment komórki nerwowej z bogato rozwiniętą siatką śródplazmatyczną szorstką i aparatem Golgiego. Widoczne liczne ciała gęste, wielopęcherzykowe i neurotubule. Pow. 11 625.

Fig. 5. Cerebral cortex. Hemodilution + 6-h compression. Nerve cell fragment with well developed rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. Numerous dense bodies, multi-vesicular bodies and neurotubules. $\times 11\ 625$.

zaburzenia bariery krew-mózg. Z drugiej strony wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego prowadzi do uogólnionych zaburzeń hemodynamicznych (spadek CBF), które upośledzając ukrwienie tkanki mózgowej również mogą prowadzić do uszkodzeń strukturalnych w odległych nawet od ucisku okolicach. Łatwość narastania cianoty wewnątrzczaszkowej u kota wynika dodatkowo ze specyficznych stosunków anatomicznych, związanych z istnieniem skostniałej przegrody dzielącej jamę czaszki na dwie odrębne niejako przestrzenie (Gadamski i wsp. 1974; Zelman i wsp. 1974).

Rozcieńczenie krwi do poziomu poniżej 30% powoduje uruchomienie całego szeregu zjawisk modyfikujących patomechanizm powstawania obrzęku mózgu w opisywanym modelu (Mead i wsp. 1970; Jurkiewicz 1978; Jurkiewicz, Koźniewska 1978). Poprzez obniżenie lepkości krwi i jej rozrzedzenie następuje zmniejszenie oporów naczyniowych dla przepływającej krwi. Zapobiega się bardzo niekorzystnemu zjawisku agregacji i rulonizacji krwinek w naczyniach włosowatych (Merril i wsp. 1963; Messmer i wsp. 1975). Przy podwyższonym przepływie mózgowym z dostatecznym, mimo rozcieńczenia krwi, dowozie tlenu, zostają stworzone znacznie lepsze warunki dla utrzymania odpowiedniego stanu energetycznego komórki i wydalania z niej produktów metabolizmu (Messmer i wsp. 1973; Johansson, Sesjö 1974). Z kolei obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego stwarza warunki do poprawy sytuacji hemodynamicznej w obrębie czaszki, co zapobiega rozwojowi i rozprzestrzenianiu się uszkodzeń bariery krew-mózg (Jurkiewicz, Koźniewska 1978). Wszystko to sprawia, że zostają stworzone warunki do zachowania integracji struktury tkanki mózgowej mimo działania czynnika obrzękorodnego. Potwierdzeniem tego mogą być opisane wyniki badań mikroskopowo-elektronowych.

Е. Юркевич, В. Гайковска

ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИЛЮЦИИ НА ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПНУЮ КАРТИНУ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме

Авторы исследовали влияние нормоволемической гемодилюции на электронно-микроскопическую картину отека головного мозга вызванного нажимом воздушного шарика помещенного эпидурально на мозговую ткань. Гемодилюция вызвала уменьшение протяженности повреждений мозговой ткани вызванных действием эдематогенного фактора. Авторы наблюдали значительное улучшение в ультраструктурном строении нервных клеток и клеток эндотелия и в меньшей степени в астроцитах и в их отростках.

Можно предполагать, что применение гемодилюции может предупреждать развитие и распространение повреждений гемато-энцефалического барьера.

J. Jurkiewicz, B. Gajkowska

EFFECT OF HEMODILUTION ON THE ELECTRON MICROSCOPIC
PICTURE OF EXPERIMENTAL BRAIN EDEMA

Summary

The study deals with the effect of normovolemic hemodilution on the electron microscopic picture of brain edema produced by compression of the tissue with a balloon placed supradurally. Hemodilution was observed to lead to a decrease of the extension of the cerebral tissue damage produced by the edemogenic factor. A marked improvement was observed as to the ultrastructure of neurons and endothelial cells and to a lesser degree of astrocytes and their processes. Application of hemodilution may be considered to be effective in preventing the development and spreading of the blood-brain barrier damage.

PIŚMIENICTWO

1. Gademski R., Jurkiewicz J., Czernicki Z.: Studies on the blood-brain barrier permeability in cats in early experimental edema. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 435—445.
2. Gottstein U., Held K., Seldmeyer J.: Cerebral and peripheral blood flow as affected by induced haemodilution. W: *Haemodilution. Theoretical basis and clinical application.* Red. K. Messmer, H. Schmidt-Shonbeing, Karger Basel 1972, 105—122.
3. Gromek A., Czajkowska D., Czernicki Z., Jurkiewicz J., Kunicki A.: Biochemical disturbances in experimental brain edema. W: *Brain edema. Cerebello pontine angle tumors.* Red. K. Schurman, M. Brock, K. J. Reulen, O. Voth, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973, 28—33.
4. Heiss W. D., Prosenz P., Tschabitscher H., Lasek C., Herles H., J. Effect of low molecular dextran on total cerebral blood flow within ischemic brain lesions. *Europ. Neurol.* 1972, 8, 129—133.
5. Hirano A., Zimmermann H. M., Levine S.: Fine structure of cerebral fluid accumulation. *Arch. Neurol.* 1965, 12, 189—196.
6. Ishii S. R., Hayner R., Kelly W. A., Evans J. P.: Studies on cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J. Neurosurg.* 1959, 16, 152—166.
7. Johansson H., Siesjö B. K.: Blood flow and oxygen consumption in the rat brain in dilutional anemia. *Acta Physiol. Scand.* 1974, 91, 136—138.
8. Jurkiewicz J.: Effect of haemodilution on experimental cerebral oedema in cats. *Resuscitation* 1978, 6, 197—206.
9. Jurkiewicz J., Borowicz J. W.: Electron microscopic studies of experimental brain edema. *Folia Histochem. Cytochem.* 1973, 11, 3—4.
10. Jurkiewicz J., Koźniewska E.: Effect of haemodilution on the cerebral blood flow and blood-brain barrier in experimental cerebral oedema in cats. *Resuscitation* 1978, 6, 227—233.
11. Mead C. O., Moody R. A., Raumsuke S., Mullan S.: Effect of isovolemic haemodilution on cerebral blood flow following experimental head injury. *J. Neurosurg.* 1970, 32, 40—50.
12. Merrill E., Gilliland E. R., Cokelet G., Shin H., Britten A., Wells R. E.: Rheology of blood and flow in the microcirculation. *J. appl. Physiol.* 1963, 18, 225—260.
13. Messmer K., Kessler M., Krumme B. A., Höper J., Strehlau R., Briggs O., Schmedec P., Spetzler R.: Microcirculatory changes during normovolemic haemodilution. *Arzneim. Forsch.* 1975, 25, 1666—1679.

14. Messmer K., Görnandt L., Hesch F., Sinagovitz E., Sunder-Plassman L., Kessler M.: Oxygen transport and tissue oxygenation during haemodilution with dextran. W: Oxygen transport to tissue. Red. O. F. Bruley, H. J. Bicher. Plenum Press, New York 1973, 669—680.
15. Sunder-Plassman L., Klövekorn W. P., Messmer K.: Praoperative Haemodilution: Grundlagen, Adaptation Mechanismen und Grenzen Klinischer Anwendung. *Anaesthetist* 1976, 25, 124—130.
16. Szumańska G., Gadamski R., Czernicki Z., Jurkiewicz J., Teżycka J.: Histochemical changes in cat brain in experimental supradural compression. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 447—459.
17. Zelman I. B., Szewczykowski J., Czernicki Z., Jurkiewicz J.: Pathomorphology in experimental brain edema produced by compression of the cat brain. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 427—436.

Adres autorów: Zespół Neurochirurgii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Białobrzaska 58, 02-325 Warszawa

GEORGE I. MCHEDLISHVILI, MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

SYSTEMIC ANALYSIS OF THE PROBLEM
„PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF
DEVELOPMENT OF BRAIN EDEMA”

Laboratory of Physiology and Pathology of the Cerebral Circulation,
Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi
Head of the Laboratory: Prof. dr G. I. Mchedlishvili
Department of Neuropathology, Medical Research Center,
Polish Academy of Sciences, Warszawa
Head of the Department: Prof. dr M. J. Mossakowski

The problem of pathophysiological mechanisms of the development of brain edema, as is probably the case with every modern biomedical problem, has become very complicated. The study of these mechanisms entails accounting for a great variety of processes, which requires the application of a spectrum of quite different methods pertaining to different fields of biomedical science. Furthermore, this field of research, as the modern biomedical science in general, is characterized by a progressive compartmentalization of interests of individual researchers whose topics of study are getting more and more specific and who become experts in gradually narrower areas. Consequently, the world's scientific periodicals each year bring an enormous amount of specialized information and fragmentary data, and it is becoming more and more difficult, even for experienced scientist, to digest and properly synthesize all the accruing knowledge.

Obviously, various mechanisms and processes of the development of brain edema actually do not operate independently of each other. After being artificially separated and fractioned for legitimate reasons of scientific analysis, they have therefore, to be eventually synthesized. Individual researchers have certainly to keep in mind that the mechanisms and processes under discussion are interrelated, even though they may belong to different fields of biomedical science. Remembering this obvious truth will, for sure, facilitate a better understanding of both a particular problem under investigation and factors that may affect the processes involved under natural conditions.

The situation becomes even more difficult when investigation of particular phenomena involved in the mechanism of the development of brain edema

requires the application of different methods belonging to different fields of biomedical research, making it necessary to seek information and contribution from many laboratories that may happen to be located at different institutions situated in different cities, countries, or even continents. To solve the problem of brain edema, and any other modern biomedical problem for that matter, efficient coordination of research is therefore needed.

For elucidation of complicated processes in living organisms functional diagrams began to be used by researchers already long ago. In functional diagrams both individual processes and their interconnections are shown. However, they are very often not well accounted for and thus there is usually a great variety of opinions concerning them, so it is difficult to design functional diagrams which would command an agreement among the majority of researchers. Thus, attempts to apply such diagrams for consideration of a given scientific problem as a whole frequently become futile.

The situation may be improved and research organization difficulties overcome if a systemic analysis is applied to the problem at hand and further used for gaining insight into its nature. Systemic analysis in this case means finding out all the subproblems making up the whole problem and attained in order that the subproblem can be solved. Finding connections among the topics at issue should not prove difficult, for in our case they are not likely to coincide with the already determined links functioning under present conditions. Furthermore, it would be much easier in this way to understand to which subproblems or objectives the topic under investigation belongs. In addition, on the basis of systemic analysis it would be easier to determine what studies are to be carried out for a better understanding of the most important points of the problem under investigation.

The authors intend to carry out the systemic analysis of the problem of pathophysiological mechanisms of the development of brain edema using the experience already accumulated by one of them, over the last five years as a result of analyzing in this way mechanisms of cerebral ischemia and mechanisms of regulation of the cerebral blood supply (Mchedlishvili, 1977; Mchedlishvili, Babunashvili, 1978).

At the initial stage a general graph of the problem under consideration has been plotted to specify all of its main constituents (i.e. the subproblems) to be elucidated for the solution of the whole problem (Fig. 1). The problem we are considering, i.e. pathophysiological mechanisms of the development of brain edema, is indicated in the upper block. In the other blocks placed below (1,0, 2,0 and 3,0) the subordinated constitutive problems (subproblems) are listed. The arrows show subproblems to be settled to reach the overall solution of the problem as a whole. The specification of the subproblems is primarily based on the following principles: a) anatomical point, i.e. the localization of the processes in the physiological system of the organism,

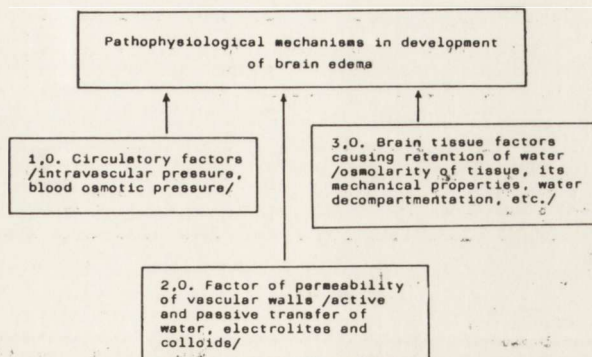


Fig. 1. Graph of the problem „Pathophysiological mechanisms in development of brain edema”.

Ryc. 1. Wykres do problemu „Mechanizmy patofizjologiczne w rozwoju obrzęku mózgu”.

b) functional point, i.e. the character of the processes and, in particular, the specificity of methods to be used for their study

The graph of the problem could be certainly detailed to a considerable extent. However, this has to be done rationally. Superfluously detailed graphs of problems are unnecessary since excessive fractionation of subproblems hinders the advancement in better understanding, discussing, as well as carrying out further research

Graphs of problems are in principle similar to decision graphs of problems. Graphs of problems bear similarity to functional diagrams which are often designed for a visual representation of interrelations which, for example, determine regulation of functions in the organism, or development of some pathological processes. However, there is a substantial difference between the two. Though, in both cases, there are arrows showing the cause and effect relations, in graphs of problems they indicate only the subproblems to be investigated to reach the solution of the respective problems, or subproblems of the upper level. In addition, in graphs of problems, unlike functional diagrams, the sequence of the links functioning under real conditions, i.e. the order in which individual subproblems are to be studied, is insignificant.

A further stage of the systemic analysis of the problem under discussion consists in plotting the graphs of objectives for each subproblem where the individual objectives are enumerated which are to be settled for the solution of the respective subproblems (Figs, 2, 3, 4). When plotting such graphs it has to be ignored how the objectives should be settled and particularly what methods are to be used for their solution, and the like. It should be sufficient at this stage to enumerate a possibly complete set of the objectives for each subproblem.

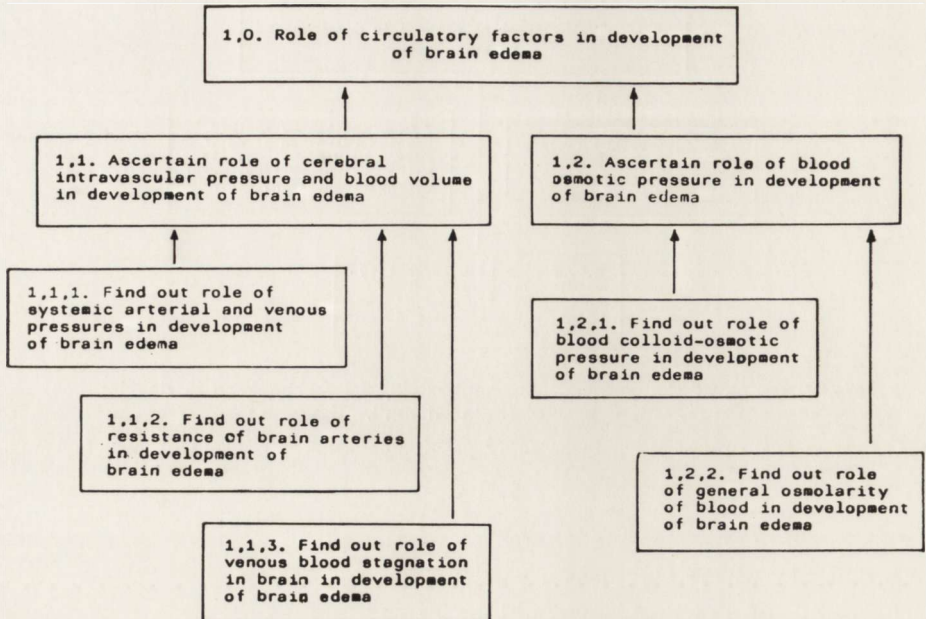


Fig. 2. Graph of the objectives for subproblem 1,0 „Role of circulatory factors in the development of brain edema”.

Ryc. 2. Wykres zadań w podproblemie 1,0 „Rola czynników krążeniowych w rozwoju obrzęku mózgu”.

In the following stages of the investigation of the problem under consideration and accumulation of the data for further specification of the graphs will certainly be required; this too, will entail program corrections. For this purpose systematic contact among the coordinators of the investigation are necessary, as well as their contact with other experts who would appraise how the research is carried out.

As soon as the graphs of the problem and the objectives have been considered proper and accepted as an outline for further research, graphs of tasks are to be composed for each objective separately. These graphs should include all the tasks which are to be carried out, but, unlike graphs of problems and graphs of objectives, they should show the sequence of performing the tasks in question. They should contain the following information (adequately detailed): a) what methods are to be used and what experiments are to be carried out; b) what equipment and what number of experimental animals are needed; c) how many and what kind of researchers should participate in the experiments.

Graphs of tasks make it possible to determine personnel, finances and material required for the intended investigations.

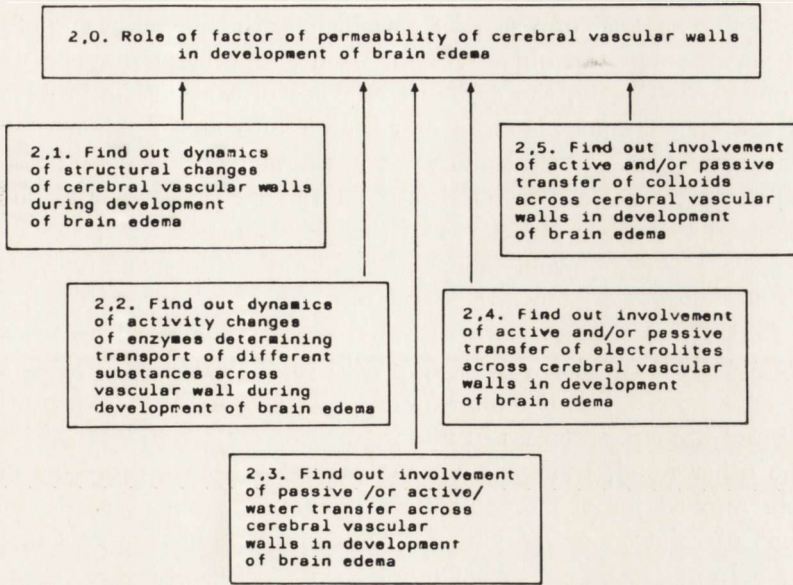


Fig. 3. Graph of objectives for the subproblem 2,0 „Role of the factor of permeability of the cerebral vascular walls in the development of brain edema”.

Ryc. 3. Wykres zadań w podproblemie 2,0 „Rola czynnika przepuszczalności ścian naczyń mózgowych w rozwoju obrzęku mózgu”.

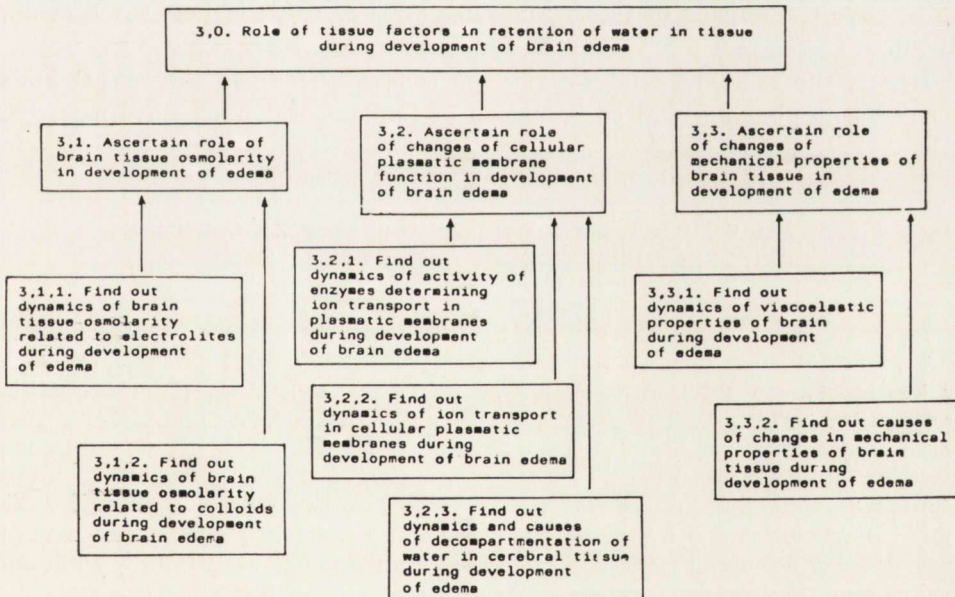


Fig. 4. Graph of objectives for subproblem 3,0 „Role of the tissue factors in the retention of water in brain during the development of edema”.

Ryc. 4. Wykres zadań w podproblemie 3,0 „Rola czynników tkankowych związanych z zatrzymaniem wody w mózgu w rozwoju obrzęku mózgu”.

The systemic analysis of a scientific problem with the composing of graphs of the problems and the objectives for each subproblem may be used for several purposes: Firstly, the systemic analysis of a scientific problem may be used for an efficient planning of research into any fundamental problems. The graphs help to find out what has actually been done before and, thus, which objectives are to be chosen for further research, and how they are related to the other objectives of the problem. Secondly, the systemic analysis of a scientific problem may be helpful in determining where the interests of individual laboratories and researchers converge. Thus, it may help to find where a joint work may be conducted and where research is to be coordinated. In this way it may help to eliminate replicating studies by researchers in different laboratories, to prevent futile expenditure of financial and human resources in research.

On the other hand, the systemic analysis of scientific problems may be efficiently applied for the organization of symposia aimed at determining the extent of solution of individual fundamental problems. This may considerably help in determining what questions constituting the research objectives have been already answered and hence no longer need any further investigation: this in its turn will help to obtain future research goals. On this basis, the fourth Tbilisi Symposium on the problem of mechanisms of regulation of cerebral blood flow was organized.* This helped considerably to achieve the objects of the Symposium (Waltz, 1978; Mchedlishvili et al., 1980).

Hence, the systemic analysis may be considered as the theoretical basis for efficient planning and coordination of fundamental biomedical research.

G. J. Mchedlishvili, M. J. Mossakowski

ANALIZA SYSTEMOWA PROBLEMU „PATOLOGICZNE
MECHANIZMY ROZWOJU OBRZĘKU MÓZGU”

Streszczenie

Analiza problemu składała się z dwóch etapów. Wykreślono schemat problemu, określając jego podstawowe składowe (podproblemy) wymagające wyjaśnienia dla rozstrzygnięcia problemu jako całości. Następne stadium stanowiło określenie schematu poszczególnych podproblemów, wyznaczające cele szczegółowe, których realizacja jest niezbędna dla rozwiązania każdego z podproblemów. Tego typu systemowa analiza problemów naukowych może być użyteczna dla efektywnego planowania badań, w szczególności dla określenia zbieżnych punktów zainteresowań poszczególnych laboratoriów i grup badaczy. Z drugiej strony może ona znaleźć zastosowanie w organizacji konferencji naukowych, mającej na celu określenie zasięgu zamierzonych rozstrzygnięć.

* The problem of the physiological mechanisms of the development of brain edema is planned to be the topic of the next (the 5th) Tbilisi Symposium to be held in 1982—1983.

Г. И. Мхедлишвили, М. Я. Моссаковски

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ „ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА”

Резюме

Анализ проблемы состоял из двух этапов. Авторы вычертили схемы проблемы, определяющую ей основные составные части (подпроблемы), требующие выяснения для решения проблемы, как целого. Следующей стадией было определение схемы отдельных подпроблем, устанавливающее детальные цели, осуществление которых необходимо для разрешения каждой подпроблемы. Этого рода системный анализ научных проблем может быть полезен для эффективного планирования исследований, особенно для определения сходящихся заинтересованностей отдельных лабораторий и групп исследователей. С другой стороны он может найти применение в организации научных конференций, целью которых является определение предела намеренных решений.

REFERENCES

1. Mehedlishvili G. I.: The systems' approach in planning for a complex biomedical problem. Vest. Akad. Nauk SSSR, 1977, 5, 89—93.
2. Mehedlishvili G. I., Babunashvili M. K.: On the use of the systems' analysis approach to organization and coordination of complex biomedical research. Vest. Akad. Med. Nauk SSSR 1978, 9, 44—50.
3. Mehedlishvili G. I., Purves M. J., Kováč A. G. B. (eds.): Regulation of cerebral circulation. Akadémiai Kiadó, Budapest 1979.
4. Waltz A. G.: 4th Tbilisi Symposium on Brain Blood Supply. Stroke 1978, 9, 440—442.

Authors' address: Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, 14, Gothua str., 380060 Tbilisi, USSR.

MIECZYSLAW WENDER, JAN MULAREK, JACEK WENCEL,
JERZY MARCINKOWSKI

UWAGI NA TEMAT WARTOŚCI DIAGNOSTYKI
NEUROPATOLOGICZNEJ DLA KLINIKI CHORÓB
UKŁADU NERWOWEGO

Instytut Chorób Układu Nerwowego AM w Poznaniu
Dyrektor: prof. dr M. Wender

Badania przyczyn zgonów z powodu chorób układu nerwowego w województwie poznańskim (Wender i wsp. 1980) nasunęły nam uwagi na temat stanu diagnostyki neuropatologicznej na tym terenie. Sądzymy, że omówienie zagadnienia zgodności rozpoznań klinicznych i neuropatologicznych umożliwi obiektywną ocenę znaczenia diagnostyki anatomopatologicznej dla kliniki chorób układu nerwowego.

Badania przeprowadzono na terenie województwa poznańskiego. liczącego 1201,4 tys. mieszkańców, w tym 578,5 tys. mężczyzn i 622,9 tys. kobiet. Wstępną informację o zmarłych w okresie jednego roku uzyskano na podstawie wglądu zespołu badawczego w materiały znajdujące się w GUS w Warszawie. Następnie przeanalizowano wszystkie karty sekcyjne zakładów anatomopatologicznych na terenie województwa. Z materiałów tych wybrano wszystkie przypadki, w których rozpoznanie kliniczne lub patologiczne podało chorobę układu nerwowego jako przyczynę zgonu, po czym poddano analizie i porównano oba rozpoznania.

Dane przedstawione w tabeli 1 wykazują, że na ogólną liczbę 11.505 zgonów, zarejestrowanych w ciągu badanego roku na terenie województwa, wykonano 2108 badań autopsyjnych, to jest w 18% zgonów. Odmiennie przedstawia się jedynie sytuacja w grupie dzieci poniżej 1 roku życia, w której na 290 zgonów, sekcje wykonano w 199 przypadkach, tj. w 69%.

Podobnie wygląda stan diagnostyki neuropatologicznej, bowiem na 2829 zgonów z powodu chorób układu nerwowego, sekcje przeprowadzono tylko w 743 przypadkach (26%).

Zestawienie zbiorcze różnic między rozpoznaniem klinicznym i neuropatologicznym wykazało, że w 129 przypadkach (6,1% wszystkich autopsji) patologicznie stwierdzono chorobę układu nerwowego, jako podstawową

Tabela 1. Charakterystyka analizowanego materiału zgonów na terenie woj. poznańskiego w ciągu jednego roku

Table 1. Characteristics of death cases registered in the region of Poznań country during the period of one year

Ogólna liczba zgonów	Ogólna liczba sekcji	Ogólna liczba zgonów z powodu chorób układu nerwowego	Ogólna liczba sekcji w przypadkach zgonów z przyczyn neurologicznych*	Ogólna liczba zgonów z przyczyn neurologicznych dzieci poniżej 1 roku życia	Ogólna liczba sekcji dzieci poniżej 1 roku życia zmarłych z przyczyn neurologicznych
Total number of death cases	Total number of autopsies	Total number of death cases resulting from diseases of the nervous system	Total number of autopsies in neurological cases*	Total number of children aged less than 1 year which died because of diseases of the nervous system	Total number of autopsied corps of children aged less than 1 year, which died because of disease of the nervous system
11 505	2108	2829	743	290	199

* z wyłączeniem sekcji sądowo-lekarskich
exclusive medico-legal autopsies

przyczynę śmierci, podczas gdy w rozpoznaniu klinicznym występowały choroby nieneurologiczne. Odwrotny błąd diagnostyczny, to jest rozpoznanie kliniczne choroby neurologicznej, nie potwierdzonej sekcyjnie, było zjawiskiem rzadszym, bo stwierdzonym w 27 przypadkach (1,3% autopsji). W 20 przypadkach (0,9% autopsji) stwierdzono patologicznie nie rozpoznane przyżyciowo poważne powikłania neurologiczne choroby podstawowej, prowadzące do zgonu lub mające istotny wpływ na niepomyślny przebieg choroby.

W dużym odsetku wszystkich autopsji wykonanych w przypadkach zgonów z przyczyn neurologicznych (97 przypadków — 13,1%) stwierdzono zasadniczą różnicę pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a neuropatologicznym. Wyszczególnienie charakteru błędów rozpoznawczych w chorobach układu nerwowego przedstawiono w tabeli 3.

Stan diagnostyki patologicznej w zakresie neurologii i neurochirurgii przedstawia się w omawianym regionie niezadowalająco. Przeważająca liczba zgonów z powodu chorób układu nerwowego (ponad 80%) nie podlega weryfikacji anatomopatologicznej. W grupie tej spotyka się również i takie rozpoznania jak „śmierć nagła mózgową, przyczyna nieustalona”. Stąd też ocena zakresu różnic pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a patologicznym, będąca miernikiem znaczenia badania neuropatologicznego dla weryfikacji

Tabela 2. Zestawienie zbiorcze różnic między rozpoznaniem klinicznym a neuropatologicznym w materiale zgonów na terenie woj. poznańskiego w ciągu jednego roku

Table 2. Comparison of clinical and neuropathological diagnoses in the material of deceased persons from the region of Poznań county covering a period of one year

Rozpoznanie	Liczba przypadków	Odsetek ogólnej liczby sekcji
Diagnoses	Number of cases	Percentage of total number of autopsies
Klinicznie choroba podstawowa nieneurologiczna		
Patologicznie choroba podstawowa neurologiczna	129	6,1
Clinically a non-neurological disease		
Pathologically a neurological disease		
Klinicznie choroba podstawowa neurologiczna		
Patologicznie choroba podstawowa nieneurologiczna	27	1,3
Clinically a neurological disease		
Pathologically a non-neurological disease		
Zasadnicza różnica pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a patologicznym w chorobach układu nerwowego	97	13,1*
Evident differences between the clinical and pathological diagnoses in diseases of the nervous system		
Klinicznie choroba podstawowa i powikłania nieneurologiczne		
Patologicznie poważne powikłania neurologiczne	20	0,9
Clinically the principal disease and its complications—non-neurological		
Pathologically — severe neurological complications		

* Odsetek ogólnej liczby sekcji w przypadkach zgonów z powodu chorób układu nerwowego
Percentage of total number of autopsies in death cases caused by a neurological disease.

trafności rozpoznań przyżyciowych, jest możliwa tylko w oparciu o materiał wyselekcjonowany, pochodzący ze specjalistycznych ośrodków klinicznych i szpitalnych, w których wykonuje się więcej badań sekcyjnych. W zestawieniu uderza szczególnie duża różnorodność i ilość błędów w chorobach naczyniowych mózgu. Spotyka się tu nawet tak poważne błędy, z punktu widzenia praktyki lekarskiej, jak rozpoznanie udaru mózgu w przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, czy guza mózgu. Największa liczba błędów przypada jednak na diagnostykę różnicową udarów mózgu, na odróżnienie rozmiękania od krwotoku. Zagadnienie to, jak wynika z naszych poprzednich badań (Wender, Kozik 1960) nastęrcza dużo trudności w diagnos-

Tabela 3. Wyszczególnienie przypadków wykazujących zasadnicze różnice pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a patologicznym choroby układu nerwowego

Table 3. Characteristics of cases demonstrating evident differences between the clinical and pathological diagnoses in diseases of the nervous system

Rozpoznanie kliniczne Clinical diagnosis	Rozpoznanie patologiczne Pathological diagnosis	Liczba przypadków Number of cases
1	2	3
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	Krwotok mózgu Cerebral hemorrhage	35
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	Guz mózgu Cerebral tumor	3
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	Zanik mózgu Cerebral atrophy	1
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	1
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	Krwiak podtwardówkowy Subdural hematoma	1
Krwotok mózgu Cerebral hemorrhage	Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	33
Krwotok mózgu Cerebral hemorrhage	Wady rozwojowe mózgu Cerebral malformations	1
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	6
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	Krwotok podpajęczynówkowy Subarachnoidal bleeding	1
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	Guz mózgu Cerebral tumor	1
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	Ropień mózgu Cerebral abscess	1
Krwotok podpajęczynówkowy Subarachnoidal bleeding	Krwiak podtwardówkowy Subdural hematoma	1

c.d. tabeli 3

1	2	3
Guz mózgu Cerebral tumor	Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	2
Guz mózgu Cerebral tumor	Krwotok mózgu Cerebral hemorrhage	2
Ropień mózgu Cerebral abscess	Krwiak podtwardówkowy Subdural hematoma	1
Wodogłowie wewnętrzne Internal hydrocephalus	Naczyniak Hemangioma	1
Uraz czaszkowo-mózgowy Cranio-cerebral trauma	Krwiak podtwardówkowy Subdural hematoma	1
Wady rozwojowe mózgu Cerebral malformations	Krwiak podtwardówkowy Subdural hematoma	1
Zespół psychoorganiczny Psychoorganic syndrom	Guz mózgu Cerebral tumor	1
Zatrucie lekami Drug intoxication	Guz mózgu Cerebral tumor	1
Stwardnienie rozsiane Multiple sclerosis	Zanik mózgu Cerebral atrophy	1
Stwardnienie boczne zanikowe Lateral amyotrophic sclerosis	Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	1
	razem total	97

tyce klinicznej. Wydaje się, że dla celów badań epidemiologicznych nie jest właściwe odróżnianie krwotoków od zawału mózgu bez dokumentacji neuropatologicznej.

W omawianym materiale sekeyjnym 313 przypadków udaru mózgu stwierdziliśmy nieznacznie większą częstość udarów niedokrwiennych (174 przypadki) niż krwotoków mózgu (131 przypadki). Różnice odsetkowe są niewielkie (58% i 42% całości udarów — tabela 4). Jest to zgodne z danymi opartymi na badaniach epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych, odbiega natomiast wyraźnie od sytuacji w Japonii, gdzie znacznie większa jest umieralność z powodu krwotoków mózgu (Berkson, Stamler 1965). Interesująca analiza Yatesa (1964) oraz Kruegera i wsp. (1967) wykazała,

Tabela 4. Zestawienie rozpoznań neuropatologicznych w przypadkach zgonów osób dorosłych na terenie województwa poznańskiego w ciągu jednego roku (bez sekcji medyczno-sądowych)

Table 4. Death cases in the adult population of the region of Poznań county pertaining to a period of one year listed according to neuropathological diagnosis (medico-legal section excluded)

Rozpoznanie Diagnosis	Liczba przypadków Number of cases
Udar mózgu (razem) Cerebral stroke (total)	313
Krwotok mózgu Cerebral hemorrhage	131
Rozmiękanie mózgu Cerebral softening	174
Guzy mózgu pierwotne Primary brain tumors	54
Urazy mózgu Cerebral trauma	10
Guzy mózgu przerzutowe Metastatic brain tumors	16
Miażdżyca mózgu Cerebral arteriosclerosis	31
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych Meningitis	15
Zapalenie mózgu Encephalitis	12
Inne choroby układu nerwowego Other diseases of the nervous system	93
	razem total
	544

że w latach 1920—1960 w krajach anglosaskich malał odsetek krwotoków mózgu, a wzrastał udarów niedokrwiennych.

Opracowanie podobnych zagadnień epidemiologicznych w naszym regionie, istotnych dla zrozumienia niektórych aspektów patogenezy chorób układu nerwowego podobnie jak i pełniejsza niż dotychczas ocena przyczyn umieralności z przyczyn neurologicznych, będzie możliwa dopiero po wydatnym rozwoju diagnostyki neuropatologicznej.

M. Вендер, Я. Мулярек, Я. Венцель, Я. Марцинковски

ZAMĘCZANIA KASAJĘCIE SIĘ ZNACZIMOŚCI NEUROPATHOLOGICZESKOJ
DIAGNOSTYKI DLA KLINIКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Резюме

Ocenivalośь состояние neuropatologiczеской diagnostyki w poznańskim wojewodstwie. Było найдено, что на общее число 2829 исходов из-за заболеваний нервной системы, зарегистрированных в течение исследованного года, аутопсийные исследования проводились в 26%. Дальше обнаружено, что в 6,1% всех аутопсий заболевание нервной системы было установлено патологически в случаях клинического диагноза ненейрологического заболевания. Обратная диагностическая ошибка обнаружена была в 1,3% случаев. В 13,1% аутопсий, проведенных в случае исходов по нейрологическим причинам обнаруживалась основная разница между клиническим и патологическим диагнозом. Особенно часто встречаются ошибки по поводу мозгового инсульта. Отсюда следует, что только прсверенные вскрытием случаи можно сопоставлять в эпидемиологических сопоставлениях в качестве определенного типа острого сосудистого заболевания мозга.

M. Wender, J. Mularek, J. Wencel, J. Marcinkowski

REMARKS ON THE SIGNIFICANCE OF NEUROPATHOLOGICAL
DIAGNOSTICS FOR A NEUROLOGICAL CLINIC

Summary

The present state of neuropathological diagnostics in the Poznań voievodship (district) has been evaluated. Autopsy examinations were performed in 26% of 2829 cases of patients who died because of neurological disorders.

In 6.1% of all autopsies, anatomopathological examination allowed to diagnose a neurological disease, previously considered nonneurological on the clinical basis. Reverse diagnostic error was stated in 1.3% of cases. In 13.1% of autopsies made in cases of deaths caused by neurological diseases, an essential difference was found between the clinical and anatomopathological diagnosis. The most frequent errors are encountered in the diagnostics of cerebral stroke. Hence, only the cases verified by autopsy may be considered in epidemiological elaborations as a definite type of acute cerebral vascular disease.

PIŚMIENICTWO

1. Berkson D., Stamler J.: Epidemiological findings on cerebrovascular disease and their implications. *J. Atheroscler. Res.* 1965, 5, 189—202.
2. Krueger D., Williams J., Paffenberger R.: Trends in death rates from cerebrovascular diseases in Memphis, Tennessee, 1920—1960. *J. Chron. Dis.* 1967, 20, 129—137.
3. Wender M., Kozik M.: Zagadnienie diagnostyki różnicowej udarów mózgu w świetle materiałów Kliniki Neurologicznej AM w Poznaniu. *Pol. Tyg. Lek.* 1960, 15, 385—387.
4. Wender M., Mularek J., Wencel J., Marcinkowski J.: Analiza zgonów z powodu chorób układu nerwowego na terenie jednego z województw Polski. *Zdrowie Publ.* 1980, 82—97.
5. Yates P.: A change in the pattern of cerebrovascular disease. *Lancet* 1964, 7324, 65—69.

Adres autorów: Instytut Chorób Układu Nerwowego i Narządów Zmysłów AM, ul. Przybyszewskiego 49, 60-335 Poznań.

LUBOMIRA DYDYK

WPLYW NORMOBARYCZNEJ HIPEROKSJI NA KORE MÓZGU W OKRESIE JEJ ROZWOJU Z UWZGLĘDNIENIEM ZMIAN PŁUCNYCH

STRESZCZENIE PRACY HABILITACYJNEJ

Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Ubogie piśmiennictwo na temat wpływu normobarycznej hiperoksji (ONP) na ustrój żywy i prawie całkowity brak publikacji poświęconych jej wpływowi na niedojrzały ośrodkowy układ nerwowy, w zestawieniu z częstym stosowaniem tlenoterapii w klinikach dziecięcych, skłania do podjęcia badań nad wpływem ONP na mózg w okresie jego rozwoju. Opracowanie tego zagadnienia w oparciu o badanie kory mózgu, jako struktury najbardziej wrażliwej na zmiany ciśnienia cząstkowego tlenu, stanowi bezpośredni cel niniejszej pracy.

Biorąc pod uwagę, że zmiany patologiczne we krwi i płucach wywierają duży wpływ na stan czynnościowy i metaboliczny mózgu oraz jego strukturę, postanowiono wykonać badania również tych narządów. Przypuszczano, że w oparciu o ich wyniki będzie można częściowo wyjaśnić patomechanizm zmian w korze mózgu młodych królików poddanych działaniu ONP.

MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia prowadzono na królikach w 1 i 20 dniu życia. Do badań używano komory, której perforowane dno zapobiegało gromadzeniu się dwutlenku węgla, a przezroczyste ściany umożliwiały obserwację królików. Zwierzęta użyte do doświadczeń umieszczano w komorze z ciągłym przepływem tlenu i poddawano działaniu hiperoksji przez 6 godzin w I i przez 24 godziny w II grupie. Ciśnienie w komorze odpowiadało ciśnieniu barometrycznemu i wynosiło 101,08—101,76 kPa. Ciśnienie cząstkowe tlenu wahało się około 91,5 kPa. Ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla wynosiło średnio 0,1 kPa. Temperatura wahała się w granicach 25—27°C. Zwierzęta grupy

kontrolnej umieszczano odpowiednio na 6 i 24 godziny w komorze z ciągłym przepływem powietrza. III grupę stanowiły zwierzęta przebywające w warunkach hodowlanych, których nie poddawano żadnym zabiegom (norma). Zabiegi chirurgiczne i pobieranie materiału do badań wykonywano w narkozie eterowej,

Badania gazometryczne

Krew do badań gazometrycznych pobierano od zwierząt grupy doświadczalnej bezpośrednio po 6-godzinnej i 24-godzinnej hiperoksji, od zwierząt grupy kontrolnej po 6 i 24 godzinach przebywania w komorze z ciągłym przepływem powietrza i od zwierząt z grupy określonej jako norma, w 1, 2, 20 i 21 dniu życia. Krew aspirowano z tętnicy udowej. Badania wykonywano według metody opisanej przez Astrupa. Wartości BHCO_3 odczytywano z normogramu według Sigaarda-Andersena. Uzyskane wyniki badań poddawano analizie statystycznej posługując się testem t-Studenta.

Badania biochemiczne

Korę mózgu do badania poziomu katecholamin pobierano bezpośrednio po doświadczeniu. Oznaczanie noradrenaliny (NA), adrenaliny (A) i dopaminy (DA) wykonywano według metody opracowanej przez Changa (1964).

Dla sprawdzenia wpływu, jaki wywiera wzrost zawartości katecholamin we krwi tętniczej na ich poziom w korze mózgu młodych królików, wykonano dodatkowe badania poziomu katecholamin w korze mózgu, po uprzednim upuszczeniu około 1/3 objętości krwi krążącej. W oparciu o własne obserwacje, które wykazały, że noworodki królika bardzo źle znoszą tak duże wykrwawienie i giną po upływie kilkunastu minut, czas trwania wstrząsu hipowolemicznego ograniczono do 10 minut. Skojarzone działanie normobarycznej hiperoksji i wstrząsu hipowolemicznego badano po wykonaniu upustu krwi u królików poddanych uprzednio 6- lub 24-godzinnej hiperoksji.

Korę mózgu do badania zawartości glikogenu pobierano przyżyciowo, od królików grup doświadczalnych bezpośrednio po hiperoksji oraz od królików grup kontrolnych i przebywających w warunkach hodowlanych. Badania prowadzono według metody opisanej przez Krisman (1962).

Wyniki badań poddawano analizie statystycznej przy użyciu testu t-Studenta.

Badania histochemiczne

Obecność glikogenu w półkulach i pniu mózgu wykrywano przy pomocy odczynu PAS-dimedon według metody opisanej przez Bulmera (1959).

Badania histologiczne

Skrawki kory mózgu barwiono hematoksyliną-eozyną i fioletem krezyłu. Skrawki płuc barwiono hematoksyliną-eozyną, metodą Van Giesona na włókna kolagenowe i metodą Weigerta na włókna sprężyste.

Badania mikroskopowo-elektronowe

Do badania w mikroskopie elektronowym pobierano korę mózgu i płuca bezpośrednio po doświadczeniach w 1 i 20 dniu życia oraz po 4-dniowym i 16-dniowym przeżyciu. Pobierano również korę mózgu i płuca od królików w 1, 4, 16, 20, 24 i 36 dniu życia w warunkach hodowlanych. Wycinki z płuc utrwalano imersyjnie. Wycinki z kory mózgu pobierano po perfuzji wykonanej przez lewą komorę serca. Materiał przeprowadzano i kontrastowano w sposób rutynowy. Zdjęcia wykonywano w mikroskopie elektronowym Tesla BS 500 i JEM 7A.

Badanie bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i bariery krew-mózg prowadzono na królikach w 20 dniu życia w warunkach hodowlanych oraz na królikach poddanych w 20 dniu życia 6-godzinnej i 24-godzinnej normobarycznej hiperoksji. Zwierzęta poddawano narkozie eterowej i wykonywano laparotomię. Pięćdziesiąt miligramów peroksydazy chrzanowej (HRP) rozpuszczano w 1,25 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i wstrzykiwano do aorty brzusznej, w ilości 25—30 mg na 100 g ciężaru ciała. Po 15 minutach otwierano klatkę piersiową, wprowadzano kaniulę do lewej komory serca i wykonywano perfuzję. Jako płynu perfuzyjnego używano roztworu 3% aldehydu glutarowego w 0,1 M buforze kakodylanowym o pH 7,3. Po perfuzji mózgi wyjmowano w całości i pozostawiano w płynie perfuzyjnym na 16 godzin, w temperaturze 4°C. Utrwalone mózgi krojono w płaszczyźnie czołowej na bloki grubości 0,5—1,0 cm. Z bloków tych pobierano wycinki zawierające splot naczyńiówkowy i ruchową korę mózgu, płukano je w buforze, a następnie inkubowano w następujący sposób: wycinki wkładano do buforu Tris-HCl, zawierającego w 100 ml 0,4 ml oksydazy glukozy i przez jedną godzinę wytrząsano na wytrząsarce w temperaturze pokojowej. Następnie umieszczano je w buforze o tym samym składzie, do którego na 100 ml dodawano 50 ml DAB(3,3'-czterochlorowodorek dwuaminobenzyny) i 36 mg odwodnionej glukozy i pozostawiano przez 3 godziny w temperaturze 4°C. Po inkubacji, wycinki umieszczano na 2 godziny w 1% roztworze czterotlenku osmu rozpuszczonego w 0,1 M buforze kakodylanowym o pH 7,3. Poddawano je następnie kontrastowaniu octanem uranylu, odwadniano w roztworach etanolu o wzrastającym stężeniu i zatapiano w Eponie 812. Materiał skrawano na ultramikrotomie LKB. Półcienkie skrawki barwiono błękitem toluidyny i oglądano w mikroskopie świetlnym. Ultracienkie skrawki kontrastowano

octanem uranylu przez 30 minut i cytrynianem ołowiu przez 1 minutę. Materiał oglądano i zdjęcia wykonywano w mikroskopie elektronowym Tesla BS 500.

WYNIKI

Badania gazometryczne

Ciśnienie cząstkowe tlenu we krwi tętniczej noworodków króliczych i królików 20-dniowych, poddanych 6-godzinnej hiperoksji, wzrastało około 5-krotnie w stosunku do normy. Po 24-godzinnej hiperoksji, u noworodków utrzymywało się na tym samym poziomie, natomiast u królików 20-dniowych obniżało się do około 1/3 wartości stwierdzanej po 6-godzinnym doświadczeniu.

Ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla ulegało niewielkiemu obniżeniu w stosunku do normy. Jedynie we krwi królików 20-dniowych, poddanych 6-godzinnej hiperoksji, stwierdzono wzrost ciśnienia, ale był on statystycznie nieznamienny.

Poziom standardowego zasobu dwuwęglanów we krwi tętniczej zarówno noworodków króliczych, jak i królików 20-dniowych, zmieniał się równorzędnie do zmian ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla.

We wszystkich grupach zwierząt doświadczalnych, pH krwi tętniczej utrzymywało się w prawidłowych granicach.

Badania biochemiczne

W korze mózgu noworodków króliczych, poziom noradrenaliny porównywany z normą, podnosił się o 100% po 6-godzinnej i o 150% po 24-godzinnej hiperoksji. Po upuszczeniu krwi i 6-godzinnym doświadczeniu poziom noradrenaliny wzrastał o 500% w stosunku do normy. Po upuszczeniu krwi i 24-godzinnym doświadczeniu był wyższy od normy o 400%.

W korze mózgu królików 20-dniowych, poddanych zarówno 6- jak i 24-godzinnej hiperoksji, poziom noradrenaliny wykazywał niewielkie i statystycznie nieznamienne obniżenie. Po upuszczeniu krwi skojarzonym z 6- lub 24-godzinną hiperoksją, poziom noradrenaliny ulegał nieco większemu i statystycznie znamiennej obniżeniu.

Adrenalina pojawiała się jedynie w korze mózgu noworodków króliczych poddanych 24-godzinnej hiperoksji. Po upuszczeniu krwi i 24-godzinnej hiperoksji, poziom adrenaliny podnosił się o 150% w stosunku do poziomu po 24-godzinnej hiperoksji bez upustu krwi.

Po 6-godzinnej hiperoksji, poziom dopaminy wzrastał o 400% zarówno w korze mózgu noworodków króliczych jak i królików 20-dniowych. Po 24-godzinnej hiperoksji, wzrastał o 500% u noworodków i o 600% u królików 20-dniowych. Po upuszczeniu krwi, dopamina występowała jedynie w korze

mózgu noworodków króliczych poddanych 24-godzinnemu doświadczeniu, a jej poziom, w porównaniu z normą, podnosił się o 600%.

Zawartość glikogenu w korze mózgu noworodków króliczych poddanych 6-godzinnej hiperoksji wzrastała o 50%, natomiast po 24-godzinnym doświadczeniu obniżała się o 50% w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych.

Zawartość glikogenu w korze mózgu królików 20-dniowych poddanych 6-godzinnemu doświadczeniu obniżała się o 60%, a po 24-godzinnym doświadczeniu, przy porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych wykazywała obniżenie o 70%.

Badania histochemiczne

W mózgu noworodków króliczych i królików 20-dniowych glikogen gromadził się zarówno w półkulach, jak i w pniu i niezależnie od wieku badanych zwierząt występował w tych samych strukturach. U królików 20-dniowych, we wszystkich grupach porównywanych z odpowiednimi grupami noworodków, w neuropilu kory mózgu obserwowano większe gromadzenie złogów glikogenu.

Badania histologiczne

Po 6-godzinnej hiperoksji, zarówno w korze mózgu noworodków, jak i królików starszych, zmian nie stwierdzono. W 4 i 16 dniu po 24-godzinnym doświadczeniu, w korze mózgu królików obserwowano ubytki komórek nerwowych.

W płucach barwionych hematoksyliną-eozyną, w 4 dniu po 24-godzinnej hiperoksji, w świetle pęcherzyków widoczny był płyn białkowy i krwinki, a w 16 dniu po 24-godzinnym doświadczeniu obserwowano okolonaczyniowe wylewy krwawe z rozplemem tkanki łącznej oraz przerost błony środkowej małych tętniczek. Zarówno po 6- jak i 24-godzinnej hiperoksji, w barwieniu metodą Van Giesona stwierdzano uwielokrotnienie włókien kolagenowych w ścianie naczyń, natomiast w barwieniu metodą Weigerta rozplem włókien sprężystych w przegrodach pęcherzykowych.

Badania mikroskopowo-elektronowe

W korze mózgu królików poddanych doświadczalnej hiperoksji stwierdzono zmiany w perikarionach i wypustkach zarówno komórek glejowych, jak i nerwowych. Obserwowano liczne obrzmiałe mitochondria, poszerzone kanały siatki śródplazmatycznej ziarnistej i gładkiej, szerokie cysterny układu Golgiego, poszerzone przestrzenie pomiędzy błonami otoczki jądra i ogniskowe lub jednolite przejaśnienia cytoplazmy. Ponadto spotykano struktury wakuolarne, ciała wielopęcherzykowe i ciała gęste oraz pojedyncze komórki nerwowe i glejowe, które uległy martwicy.

Jako pierwsze pojawiały się zmiany w komórkach glejowych. W tych samych warunkach doświadczalnych, nieprawidłowości były większe i występowały wcześniej u królików starszych. Po 6-godzinym doświadczeniu obserwowano ich ustępowanie, natomiast po 24-godzinnej hiperoksji dochodziło do ciężkich uszkodzeń zarówno komórek nerwowych, jak i glejowych. Do 16 dnia po doświadczeniu, rozwój elementów strukturalnych kory mózgu przebiegał prawidłowo.

W płucach królików poddanych 6-godzinnej hiperoksji w 1 dniu życia zmian nie stwierdzono. W 4 dniu po 24-godzinym doświadczeniu, cytoplazma komórek śródbłonka naczyńniowego wykazywała cechy znacznego obrzęknięcia. Występowały w niej liczne pęcherzyki pinocytarne. W świetle pęcherzyków płucnych obserwowano płyn surowiczy i wydzielone struktury lamelarne. W 16 dniu po 24-godzinym doświadczeniu, w przegrodach pęcherzykowych występowały liczne komórki tkanki łącznej, których cytoplazma zawierała kule lipidowe i struktury wodniczkowe po wypłukanych tłuszczach. Ponadto, w przegrodach pęcherzykowych, a także w przestrzeniach pośrednich obecne były bardzo liczne włókna kolagenowe oraz fibroblasty.

W płucach królików poddanych 6-godzinnej hiperoksji w 20 dniu życia, zmiany stwierdzone w 4 dniu po doświadczeniu odpowiadały opisanym u królików poddanych 24-godzinnej hiperoksji w 1 dniu życia. W 16 dniu po 6-godzinym doświadczeniu, w cytoplazmie pneumocytów ziarnistych obserwowano liczne opustoszałe struktury lamelarne. Często spotykano makrofagi oddzielające się od przegrody i wnikaające do światła pęcherzyka. Niekiedy pod błoną podstawną komórek nabłonka gromadziły się bardzo liczne włókna kolagenowe, tworzące grubą warstwę. W 4 dniu po 24-godzinnej hiperoksji, obrzęknięta cytoplazma komórek śródbłonka naczyńniowego zawierała pojedyncze pęcherzyki pinocytarne. W przegrodach pęcherzykowych obserwowano bardzo liczne fibroblasty, włókna kolagenowe i włókna elastyczne. Włókna kolagenowe obecne były również w przestrzeni pośredniej. W 16 dniu po 24-godzinym doświadczeniu, w świetle pęcherzyków płucnych występowały liczne makrofagi z kulami lipidowymi i strukturami wakuolarnymi w cytoplazmie. W przegrodach pęcherzykowych widoczne były bardzo liczne komórki tkanki łącznej, szerokie pasma włókien kolagenowych i bardzo szerokie błony podstawne komórek śródbłonka i nabłonka. Liczne włókna kolagenowe występowały również w przestrzeni pośredniej.

Badanie mikroskopowo-elektronowe kosmka naczyńniowego u królika 20-dniowego przebywającego w warunkach hodowlanych, w 15 minucie po donacyniowym podaniu peroksydazy chrzanowej wykazało, że znacznik wnika do połączeń między komórkami śródbłonka, do przestrzeni i szczelin między komórkami nabłonka oraz jest widoczny w świetle śródcytoplazmatycznych pęcherzyków pinocytarnych kosmka.

Po doświadczalnej hiperoksji peroksydaza występowała nie tylko w połączeniach między komórkami śródbłonka i w śródcytoplazmatycznych pęcherzykach pinocytarnych tych komórek, lecz również w kanałkach stwierdzanych w ich cytoplazmie. Ponadto wypełniała podobne kanaliki znajdujące się w cytoplazmie komórek tkanki łącznej kosmka. W komórkach nabłonkowych, znacznik był widoczny w kanałach siatki śródplazmatycznej, w zbiornikach oraz pęcherzykach układu Golgiego, a także na wewnętrznej powierzchni błony podstawnej komórek nabłonkowych i niekiedy na powierzchni mikrokosmków. Ponadto występował w śródcytoplazmatycznych pęcherzykach pinocytarnych komórek nabłonkowych i w szczelinach między tymi komórkami, natomiast nie stwierdzano go w przestrzeniach międzykomórkowych.

Badanie mikroskopowo-elektronowe kory mózgu królika 20-dniowego przebywającego w warunkach hodowlanych, w 15 minut po donaczyniowym podaniu peroksydazy wykazało, że znacznik wnika do połączeń między komórkami śródbłonka i zatrzymuje się na granicy połączeń ścisłych oraz jest widoczny w przestrzeniach międzykomórkowych i w śródcytoplazmatycznych pęcherzykach pinocytarnych komórek nerwowych i glejowych kory.

Po doświadczalnej hiperoksji, peroksydaza umiejscawiała się w korze mózgu, podobnie jak w grupie zwierząt przebywających w warunkach hodowlanych, ale nie występowała w przestrzeniach międzykomórkowych. Wypełniała natomiast kanaliki leżące w cytoplazmie komórek śródbłonka naczyń, była widoczna na wewnętrznej powierzchni kanałów ziarnistej siatki śródplazmatycznej w pericytach i wypełniała pojedyncze pęcherzyki układu Golgiego w komórkach nerwowych i glejowych.

OMÓWIENIE

Znaczny wzrost ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej, zwiększający zdolność przechodzenia hemoglobiny zredukowanej w utlenowaną i doprowadzający do wysycenia tlenem krwi tętniczej prawie w 100% oraz obniżone ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla we krwi tętniczej, zmniejszające zdolność oksyhemoglobiny do oddawania tlenu, doprowadzają do maksymalnego wysycenia tlenem zarówno hemoglobiny, jak i krwi tętniczej. W tych warunkach we włośniczkach tkankowych występuje zjawisko zmniejszonej dysocjacji oksyhemoglobiny, w związku z czym tlenowe zapotrzebowanie tkanek pokrywane jest głównie przez tlen rozpuszczony fizycznie w osoczu, a transport dwutlenku węgla ulega zmniejszeniu. Bezpośrednim tego następstwem jest niedotlenienie tkanek i zaleganie w nich dwutlenku węgla. Słuszność tego rozumowania potwierdzają badania, w których w mózgu zwierząt poddanych działaniu hiperbarycznej hiperoksji wykazano wzrost ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla (Bean 1931; Bean, Leatherman 1969) oraz

obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu (Bean i wsp. 1972; Torbati i wsp. 1976).

Wzrost ciśnienia cząstkowego tlenu i obniżenie ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla we krwi tętniczej powodują ponadto zwężenie tętniczek mózgowych i związane z tym zmniejszenie przepływu krwi przez mózg (Meyer, Gotoh 1969). W ten sposób w mózgu rozwija się stan niedokrwienia, który odgrywa ważną rolę w powstawaniu dalszych zmian stwierdzanych w warunkach normobarycznej hiperoksji.

Równorzędne zmiany poziomów ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla i standardowego zasobu dwuwęglanów we krwi tętniczej sprawiają, że stężenie jonów wodorowych nie ulega zmianie, a pH krwi tętniczej utrzymuje się w prawidłowych granicach.

Wyniki badań poziomu katecholamin w korze mózgu noworodków króliczych i królików 20-dniowych poddanych normobarycznej hiperoksji, wykazują duże różnice zależne najprawdopodobniej od stopnia wykształcenia bariery krew-mózg.

Duży wzrost poziomu noradrenaliny stwierdzany w warunkach normobarycznej hiperoksji w korze mózgu noworodków króliczych (które nie mają wykształconych mechanizmów barierowych), powiększający się u tych zwierząt w warunkach skojarzonego działania hiperoksji i wstrząsu, w zestawieniu z obniżonym poziomem noradrenaliny w korze mózgu królików 20-dniowych (u których bariera krew-mózg jest w pełni wykształcona), nasuwa przypuszczenie, że normobaryczna hiperoksja powoduje wzrost poziomu noradrenaliny we krwi. Słuszność tego przypuszczenia mogą potwierdzać prace sugerujące wstrząsoporodne działanie hiperoksji (Gershman i wsp. 1954; Bean, Johnson 1955; Bean 1955; Taylor 1958).

Duży wzrost poziomu dopaminy w korze mózgu noworodków i królików 20-dniowych poddanych doświadczalnej hiperoksji można wiązać ze znacznym wzrostem przemian metabolicznych noradrenaliny. Za taką interpretacją przemawiają wyniki badań Neffa i Costa (1967) oraz Diaza i wsp. (1968), którzy zarówno w warunkach hiperoksji hiperbarycznej, jak i normobarycznej stwierdzili wzrost przemian noradrenaliny. W związku z tym, występowanie zerowych poziomów dopaminy w korze mózgu noworodków i królików 20-dniowych poddanych skojarzonemu działaniu hiperoksji i wstrząsu, może być traktowane jako wykładnik zaburzeń przebiegu tych przemian.

Obniżony poziom noradrenaliny stwierdzony w korze mózgu królików 20-dniowych w warunkach skojarzonego działania normobarycznej hiperoksji i wstrząsu hipowolemicznego (w którym dochodzi do znacznego wzrostu noradrenaliny we krwi), świadczy o sprawnym działaniu bariery krew-mózg. Wydaje się, że w tych warunkach poziom noradrenaliny w korze mózgu zależy od jej syntezy i przemian metabolicznych. Zerowy poziom dopaminy w korze mózgu królików 20-dniowych poddanych skojarzonemu działaniu

hiperoksji i wstrząsu, wyklucza wpływ przemian metabolicznych noradrenaliny na obniżenie jej poziomu. W związku z tym można przyjąć, że poziom noradrenaliny w korze mózgu tych zwierząt zależy wyłącznie od jej syntezy. W oparciu o prace Browna i wsp. (1974), Chikwaidze i Melitauri (1974) oraz Gadamskiego i wsp. (1976), które wykazały hamujący wpływ niedokrwienia mózgu na syntezę katecholamin, nieznaczne, postępujące obniżenie poziomu noradrenaliny w korze mózgu królików 20-dniowych poddanych hiperoksji, można tłumaczyć wpływem utrzymującego się niedokrwienia mózgu spowodowanego przez działanie wysokiego ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej. Natomiast duże, postępujące obniżenie poziomu noradrenaliny, które występuje w korze mózgu tych zwierząt w warunkach skojarzonego działania hiperoksji i wstrząsu, jest zależne od wpływu utrzymującego się niedokrwienia mózgu, uwarunkowanego łącznie przez wysokie ciśnienie cząstkowe tlenu we krwi tętniczej oraz przez stan hipowolemii z oligocytemią.

W warunkach normobarycznej hiperoksji, w korze mózgu noworodków króliczych poddanych 6-godzinemu doświadczeniu występuje wzrost zawartości glikogenu. W oparciu o wyniki badań Longa i wsp. (1972), Mossakowskiego i wsp. (1973), Sikorskiej i Smiałka (1974) oraz Mrsulji i wsp. (1975), zjawisko to można tłumaczyć wpływem umiarkowanego niedokrwienia, wywołanego przez skurcz tętniczek mózgowych. W warunkach 24-godzinnego doświadczenia, utrzymujący się stan niedokrwienia mózgu powoduje obniżenie zawartości glikogenu w korze mózgu zarówno noworodków, jak i królików 20-dniowych.

Odmienne wyniki badań zawartości glikogenu w korze mózgu noworodków króliczych i królików 20-dniowych, poddanych 6-godzinnej hiperoksji, najprawdopodobniej są wyrazem różnej dynamiki zmian zawartości glikogenu, w zależności od stopnia dojrzałości mózgu. Badania Mossakowskiego i wsp. (1973) nad wpływem umiarkowanego, częściowego niedokrwienia na poziom glikogenu w mózгах młodych szczurów, wykazały u zwierząt 1, 2 i 3-tygodniowych szczytowy przyrost glikogenu między 12 i 48 godziną doświadczenia, natomiast u zwierząt 6-tygodniowych — między 6 i 12 godziną doświadczenia. Gercken i Preuss (1969) badając wpływ czystego tlenu podawanego pod ciśnieniem 1 atmosfery na zawartość glikogenu w mózгах młodych szczurów, stwierdzili wzrost poziomu glikogenu już po 2 godzinach trwania doświadczenia. W oparciu o powyższe spostrzeżenia można przypuszczać, że w grupie królików 20-dniowych wzrost poziomu glikogenu występuje we wczesnych fazach doświadczenia (wcześniejszych niż wykonanie jego oznaczeń), a następnie w warunkach utrzymującego się niedokrwienia mózgu ulega obniżeniu. U noworodków wzrost ten występuje później i dzięki temu jest stwierdzany po 6-godzinnym doświadczeniu.

Charakter zmian stwierdzanych w obrazach mikroskopowo-elektronowych kory mózgu królików poddanych doświadczałnej hiperoksji może wskazywać

na uszkodzenie struktur błoniastych. Patomechanizm tego uszkodzenia jest nie wyjaśniony. Istnieją sugestie, że przepuszczalność błony komórkowej zmienia się pod wpływem tlenków lipidów (Roubal, Tappel 1966), które powstają w warunkach hiperbarycznej hiperoksji (Becker, Galvin 1962; Zirkle i wsp. 1965). Można więc przypuszczać, że uszkodzenie struktur błoniastych jest wynikiem toksycznego działania tlenu. Należy jednak uwzględnić wpływ ischemicznego niedotlenienia mózgu, które znosząc działanie pompy sodowej zmienia przepuszczalność błon komórkowych i w ten sposób stwarza warunki do zmian strukturalnych i czynnościowych w błonach wewnątrzkomórkowych.

We wszystkich badanych grupach zwierząt doświadczalnych, zmiany w korze mózgu królików poddanych hiperoksji w 20 dniu życia występują wcześniej i są większe od stwierdzanych u królików poddanych doświadczeniu w 1 dniu życia. Wydaje się, że zjawiska te uwarunkowane są większą reaktywnością elementów strukturalnych mózgu zwierząt starszych oraz większą wytrzymałością na niedobór tlenu mózgu noworodka (Jilek i wsp. 1964).

Po 24-godzinnej hiperoksji, zmiany komórek glejowych i nerwowych kory mózgu, porównywane z obserwowanymi po 6-godzinnym doświadczeniu są większe, niezależnie od wieku badanych królików.

W płucach królików poddanych działaniu hiperoksji zarówno w 1, jak i 20 dniu życia, jako pierwsze pojawiają się zmiany w komórkach śródbłonna naczyń. Obrzmienie cytoplazmy tych komórek powoduje wzrost dyfuzyjnej oporności błony pęcherzykowo-włośniczkowej i w ten sposób zmniejsza szybkość dyfuzji tlenu i dwutlenku węgla.

Pustoszenie struktur lamelarnych w pneumocytach ziarnistych, prowadzi do niedoboru surfaktantu, który pełni rolę czynnika nie tylko przeciwniedomowego, lecz również przeciwobrzękowego. W związku z tym rozwija się zespół zmian określany jako przewlekły obrzęk płuc. Patomechanizm tego stanu w warunkach normobarycznej hiperoksji wydaje się być następujący. W oparciu o badania, które wykazały, że wysokie ciśnienie cząstkowe tlenu we krwi tętniczej zwalnia przepływ krwi nie tylko w mózgu, lecz również w sercu (Mc Bride i wsp. 1970; Winter i wsp. 1970), a także w kończynach (Bergovsky, Bertun 1966; Hahnlosser i wsp. 1966), można przypuszczać, że podobne zjawisko występuje we wszystkich tętnicach dużego krążenia. Zwolniony przepływ krwi przez tętnice oskrzelowe powoduje niedotlenienie typu ischemicznego ściany oskrzeli. Badania Lauwerynsa i Peuskensa (1972) oraz Lauwerynsa i wsp. (1972) prowadzone na płucach zwierząt i ludzi, wykazały w ścianie oskrzelików pęcherzykowych tzw. ciała neuroepitelialne (NEB). Stwierdzono, że zawierają one serotoninę (Lauweryns, Cokelaere 1973 a, b), którą w warunkach niedotlenienia wydzielają do krwi (Lauweryns i wsp. 1974; Lauweryns, Goddeeris 1975; Lauweryns i wsp. 1977). Wydzie-

lona do krwi serotoninina powoduje skurcz tętniczek płucnych ze zmniejszeniem przepływu krwi. Rozwijające się niedotlenienie typu ischemicznego prowadzi do pustoszenia struktur lamelarnych w pneumocytach ziarnistych i niedoboru surfaktanta (Groniowski 1974).

W obrazach mikroskopowo-elektronowych płuc królików 16-dniowych poddanych działaniu 24-godzinnej hiperoksji w 1 dniu życia występują cechy włóknienia płuc. Wzrost liczby komórek tkanki łącznej w przegrodach pęcherzykowych stanowi I fazę włóknienia. Druga faza rozpoczyna się w momencie pojawienia się kolagenu w przestrzeni pośredniej. Obie fazy włóknienia płuc upośledzają zarówno wentylację, jak i perfuzję.

W płucach królików poddanych 6- lub 24-godzinnej hiperoksji w 20 dniu życia, oprócz dużego obrzmienia cytoplazmy komórek śródbłonka naczyń i bardzo dużej liczby włókien kolagenowych spotykanych zarówno w przegrodach pęcherzykowych, jak i w przestrzeni pośredniej, stwierdza się znaczne pogrubienie błon podstawnych komórek śródbłonka i nabłonka. Zmiany te coraz bardziej upośledzają zarówno wentylację, jak i perfuzję oraz prowadzą do bloku z wtórną przewlekłą niewydolnością oddechową i hipoksemią. Wyrazem tego jest, występujące u królików 20-dniowych poddanych 24-godzinnej hiperoksji, obniżenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej do 1/3 wartości stwierdzanej po 6-godzinnym doświadczeniu.

W przedstawionych wynikach badań transportu peroksydazy przez spłot naczyniówkowy i korę mózgu, zwracają uwagę różnice w umiejscowieniu peroksydazy u zwierząt przebywających w warunkach hodowlanych i poddanych normobarycznej hiperoksji, przy jednakowo przebiegającym transporcie pinocytarnym.

Po doświadczalnej hiperoksji peroksydaza wypełnia kanaliki znajdujące się w komórkach śródbłonka naczyń spłotu naczyniówkowego i kory mózgu oraz w komórkach tkanki łącznej leżących w przestrzeni okołonaczyniowej kosmka. Badania Hirano i wsp. (1969), Brightmana (1977), Naga i wsp. (1977), oraz Lossinskiego i wsp. (1979) wykazały śródbłonkowy układ kanałów w stanie niedokrwienia, a Beggs i Weggner (1976) zwrócili uwagę na ich ułożenie równoległe do długiej osi naczynia, usprawniające transport białka w warunkach niedokrwienia.

W splocie naczyniówkowym, w warunkach normobarycznej hiperoksji, peroksydaza występuje w tych organellach cytoplazmatycznych, które za pośrednictwem wąskiego przewodu łączą się z przestrzenią zewnątrzkomórkową. Zjawisko to w zestawieniu z niewystępowaniem peroksydazy w przestrzeniach międzykomórkowych, może wskazywać na jej przemieszczanie się z przestrzeni międzykomórkowych do wnętrza komórki, bez współudziału pęcherzyków pinocytarnych.

Z badań Davisa i Milhorata (1975) wynika, że pinocytarny transport znaczników białkowych przez komórki nabłonka spłotu naczyniówkowego kończy

się w obrębie cytoplazmatycznych struktur lizosomalnych, które zatrzymując i rozpuszczając znacznik zapobiegają jego wnikaniu do płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie do tkanki nerwowej. Obecność zatem pęcherzyków pinocytarnych u podstawy i w ścianie mikrokosmków oraz odkładanie się peroksydazy na ich powierzchni sugeruje wzrost przepuszczalności bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy w następstwie uszkadzającego działania normobarycznej hiperoksji.

Wyniki badań mikroskopowo-elektronowych kory mózgu królików 20-dniowych poddanych normobarycznej hiperoksji, które prowadzono po donaczyniowym podaniu peroksydazy, w zestawieniu z wynikami badań prowadzonych bez użycia znacznika, a także w oparciu o klasyfikację obrzęku mózgu według Klatzo (1967), sugerują cytotoksyczny obrzęk kory mózgu. Nie stwierdza się natomiast cech naczyniopochodnego jej obrzęku. Można jednak przypuszczać, że w warunkach dłużej działającej ONP, w następstwie otwarcia kanalików występujących w cytoplazmie komórek śródblonka, dochodzi do nadmiernego gromadzenia się płynu i białka w przestrzeniach okołonaczyniowych i międzykomórkowych.

W patogenezie obrzęku mózgu w warunkach normobarycznej hiperoksji podobnie jak w patogenezie przewlekłego obrzęku płuc decydującą rolę odgrywa wzrost ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej. Jego działanie powoduje skurcz prekapilarów mózgowych oraz hamuje dysocjację oksyhemoglobiny we krwi włosniczek mózgu.

Skurcz prekapilarów mózgowych prowadzi do ischemicznego niedotlenienia tkanki nerwowej otaczającej włosniczki, które hamuje działanie pompy sodowej. Dalszym następstwem tego jest wzrost zawartości wody w cytoplazmie komórek nerwowych i glejowych, stwierdzany w badaniu mikroskopowo-elektronowym kory mózgu. Jak wspomniano uprzednio, obrazy te w zestawieniu z wynikami badań po donaczyniowym podaniu peroksydazy mogą być wyrazem cytotoksycznego obrzęku mózgu.

Stan skurczu prekapilarów mózgowych zwiększa opór naczyniowy i zmniejsza w ten sposób przepływ krwi przez mózg. Wzrost gradientu mózgowego ciśnienia tętniczego i żylnego, zwiększa ciśnienie perfuzyjne. Badania Kałuży (1971) wykazały, że skurcz naczyń przedwłosowatych wywołany działaniem serotoniny powoduje otwarcie się złącz śródblonkowych w naczyniach włosowatych. W warunkach normobarycznej hiperoksji stwierdza się otwarcie kanalików leżących w cytoplazmie komórek śródblonka naczyń włosowatych w korze mózgu. W ten sposób zwiększa się przenikanie płynu zawierającego białko do przestrzeni okołonaczyniowych i międzykomórkowych. Można to uważać za początek rozwijającego się obrzęku naczyniopochodnego.

Przy utrzymującym się długotrwałym działaniu ONP, wysokie ciśnienie cząstkowe tlenu we krwi tętniczek mózgowych hamuje dysocjację oksy-

hemoglobiny i w ten sposób doprowadza do wzrostu ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla oraz do obniżenia ciśnienia cząstkowego tlenu w otaczającej tkance nerwowej. Następstwem tego jest rozszerzenie prekapilarów mózgowych powodujące wzrost objętości krwi w układzie żylnym. Towarzyszący temu wzrost ciśnienia żylnego prowadzi do dalszego rozwoju obrzęku mózgu (Bakay 1967; Klatzo 1967; Kunicki 1975; Kapuściński i wsp. 1977).

WNIOSKI

1. Normobaryczna hiperoksja prowadzi do zmian w metabolizmie niedojrzalej kory mózgu królika oraz do jej uszkodzeń ultrastrukturalnych, którym towarzyszą nieprawidłowości w obrazie mikroskopowo-elektronowym płuc.

2. Uszkodzenia niedojrzalej kory mózgu i płuc wywołane przez normobaryczną hiperoksję uwarunkowane są wzrostem ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej.

3. W mechanizmie patogenetycznym uszkodzeń niedojrzalej kory mózgu i płuc rozwijających się w następstwie normobarycznej hiperoksji podstawową rolę odgrywa wtórne niedokrwienie tych narządów.

4. Stopień uszkodzeń niedojrzalej kory mózgu i płuc królika stanowiących następstwo normobarycznej hiperoksji, zależy od wieku zwierzęcia i czasu trwania nadtlwienia, natomiast dynamika zmian w obu narządach wiąże się z wiekiem królika.

5. Zmiany w płucach królika przy dłuższej trwającej normobarycznej hiperoksji znacznie upośledzają wymianę gazową i pogłębiają wtórnie uszkodzenia niedojrzalej kory mózgu, stanowiące następstwo niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

6. Obrzęk mózgu rozwijający się w warunkach normobarycznej hiperoksji ma pierwotnie cechy obrzęku cytotoksycznego.

297 pozycji piśmiennictwa u autorki.

Adres autorki: Pracownia Ultrastruktury Układu Nerwowego Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa

JANUSZ ALWASIAK

WSPÓLZALEŻNOŚĆ MIĘDZY CECHAMI MORFOLOGICZNYMI
I KLINICZNYMI W GWIAŹDZIAKACH
I SKĄPODRZEWIAKACH NADNAMIOTOWYCH MÓZGU*

STRESZCZENIE PRACY HABILITACYJNEJ

Zakład Onkologii Akademii Medycznej, Łódź

Kierownik: prof. dr L. Woźniak

Glejaki niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej, wykazują naciekający typ wzrostu. Szerokość strefy naciekania jest różna w guzach tego samego rodzaju, a nawet w różnych miejscach tego samego nowotworu (Calvo 1971; Russel i wsp. 1971). Szczególną cechą nowotworów OUN jest obecność w tkankach otaczających, przed główną masą guza, komórek nowotworowych skupionych wokół neuronów, naczyń krwionośnych, w powierzchownych warstwach kory i pod wyściółką oraz w otoczeniu lub między włóknami nerwowymi istoty białej. Są to tzw. struktury wtórne, opisane przez Scherera (1939, 1940). Kunicki (1965) w obwodowej części glejaków wyróżnił linię frontu inwazyjnego oraz strefę niepewną (*zona incerta*), w której obecne są nieliczne komórki nietypowe, podejrzane o transformację nowotworową. Wzrostowi guza towarzyszy często żywy odczyn obronny ze strony gospodarza. Miernikiem odczynu skierowanego przeciwko nowotworowi jest nacieczenie jego tkanki komórkami limfoidalnymi. Obecność takich nacieków stwierdzano od dawna w utkanii guzów zwierzęcych i ludzkich. Jednak dopiero po wyjaśnieniu roli limfocytów w mechanizmach odpornościowych zaczęto rozważać ich obecność w odniesieniu do wzrostu guza i dalszego losu pacjenta. Wykazano znaczenie rokownicze nacieczenia limfocyтарnego w nowotworach wielu narządów. Podobne badania przeprowadzano również w grupie guzów układu nerwowego. Prac tych jest niewiele a wnioski niejednoznaczne i dyskusyjne.

Celem moich badań było:

* Praca była subsydiowana w ramach tematu 0401 PR6.

- 1) Określenie typu wzrostu dwóch podstawowych glejopochodnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego: gwiaździaków i skąpodrzewiaków oraz ich stosunku do tkanek otaczających.
- 2) Scharakteryzowanie nacieków zapalnych w tkance nowotworowej i otoczeniu tych guzów.
- 3) Zbadanie histoklinicznej korelacji czynników mogących mieć znaczenie rokownicze w zbadanych grupach glejaków.

MATERIAŁ I METODY

Materiał stanowiło 185 guzów: 102 gwiaździaki i 83 skąpodrzewiaki. W obydwu typach nowotworów osobno rozpatrywałem grupę guzów dojrzałych: *astrocytoma* (A) i *oligodendroglioma* (O) oraz anaplastycznych: *astrocytoma anaplasticum* (Aan) i *oligodendroglioma anaplasticum* (Oan).

Dla scharakteryzowania nacieków zapalnych i typu guza stosowałem następujące metody barwienia preparatów: H+E, PTAH, PAS, Sudan III, błękit astra, pironina, srebrzenie wg Gordon Sweet z dobarwianiem azanem, impregnację wg Cajala na astroglej, wg Rio Hortegi (modyfikacja Scharenberg) i wg Kelemena na mikroglej, wg Grinyo na komórki szeregu oligodendroglejowego. W części guzów (46 przyp.) oznaczałem immunoglobuliny w komórkach, używając przeciwciał skonjugowanych z immunoperoksydazą wg Taylora i Burnsa (1974).

Do badań wykorzystałem wycinki z materiału biopsyjnego o rozmiarach co najmniej $1 \times 0,5$ cm, a w przypadkach guzów nieoperowanych skrawki pobrane w czasie sekcji mózgu. Oceniałem odczyny komórkowe w 4 strefach: centralnej (I), pośredniej (II) i obwodowej (III) części nowotworu oraz w tkankach otaczających (IV). Nasilenie odczynów komórkowych określałem 4 stopniami: pierwszy (0) — brak odczynu, drugi (+) — obecność sporadycznych komórek, trzeci (++) — umiarkowana liczba komórek lub formowanie muf z 1—2 rzędów komórek wokół naczyń krwionośnych, czwarty (+++) — obecność gęstych nacieków komórkowych bądź formowanie muf okołonacyniowych z 3 lub więcej rzędów komórek.

Analiza statystyczna

Dla określenia prawdopodobieństwa istotności różnic w analizie statystycznej zbadanego materiału stosowałem test niezależności chi kwadrat.

W ocenie średnich przeżycia zrezygnowałem z powszechnie przyjmowanych wartości średniej arytmetycznej a zastosowałem średnią geometryczną. Średnia arytmetyczna jest bowiem dobrym wykładnikiem czasu przeżyć przy rozkładach symetrycznych. Jako przeciętna klasyczna podlega ona bardzo silnym wpływom pomiarów skrajnych i dlatego też w analizie zmiennych o rozkładach typowo asymetrycznych daje wartości zawyżone (w przy-

padkach asymetrii prawostronnej) lub wartości zaniżone (przy asymetrii lewostronnej). W moim zestawieniu przeżycia pacjentów wykazywały zdecydowaną asymetrię prawostronną (dużo zgonów w pierwszych miesiącach od operacji, a więc rozkład zbliżony do rozkładu logarytmiczno-normalnego). Dlatego w ocenie przeciętnego poziomu przeżyć uważałem za słuszne zastosować średnią geometryczną, zbliżoną do wartości mediany. Dla jej obliczenia zestawiałem w tabeli liczbę osób, które przeżyły określone liczby miesięcy oraz obliczałem wartości frakcji, jaką te osoby stanowiły. Otrzymane wartości nanosiłem następnie na siatkę logarytmiczno-normalną i wykreślałem krzywe. Otrzymane krzywe służyły dla oszacowania parametrów statystycznych oceniających rozkład przeżyć oraz dla porównania przeżyć w poszczególnych grupach pacjentów. Pozwalały one na obliczanie:

1. X_{50} — wartość na osi odciętych, odpowiadająca 50% przypadków przeżyć,

2. odchylenie standardowe Sg z wzoru:

$$Sg = \frac{1}{2} \left(\frac{X_{50}}{X_{84}} + \frac{X_{16}}{X_{50}} \right)$$

X_{16} — wartości na osi odciętych w punkcie przecięcia krzywej z linią dla 16% przypadków przeżyć

X_{84} — wartości na osi odciętych w punkcie przecięcia krzywej z linią, odpowiadające 84% przypadków przeżyć

3. wartość M ze wzoru: $M = \lg X_{50}$

4. wartość sigma σ — odchylenie standardowe logarytmu X

$$\sigma = \lg Sg$$

5. istotności różnic między średnimi przeżyciami badanych grup ze wzoru:

$$U = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

n_1 i n_2 — oznaczają liczebność porównywanych grup. Hipotezę o istotności różnic przyjmowałem, jeżeli wartości U na poziomie 0,05 przewyższały $U = 1,96$, a na poziomie 0,01 $U = 2,58$.

WYNIKI

Płeć i wiek

Płeć i wiek pacjentów zestawione są w tabeli 1.

Tabela 1. Wiek i płeć chorych
 Table 1. Age and sex of patients

Wiek chorych od—do Age of patients from—to	A	Aan	O	Oan	Razem Total
0—10	1	—	1	—	2
	—	—	1	—	1
11—20	3	—	8	—	11
	1	—	2	1	4
21—30	1	3	5	1	10
	5	3	2	1	11
31—40	10	3	6	6	25
	7	—	4	1	12
41—45	3	4	5	1	13
	1	2	6	1	10
45—50	10	2	4	—	16
	6	3	5	—	14
51—60	4	6	4	7	21
	6	2	2	2	12
61—70	6	1	2	—	9
	1	5	2	2	10
70	—	1	—	1	2
	2	—	—	—	2
Razem Total	38	20	35	16	109
	29	15	24	8	76
Ogółem Total	67	35	59	24	185

A — *Astrocytoma*

Aan — *Astrocytoma anaplasticum*

O — *Oligodendroglioma*

Oan — *Oligodendroglioma anaplasticum*

Z zestawienia wynika, że w ogólnej liczbie przypadków udział mężczyzn jest większy niż kobiet: wartości liczbowe w grupie *astrocytoma* wynoszą odpowiednio 59:43, w *oligodendroglioma* 51:32. Różnice te nie są jednak znamienne statystycznie.

Nie stwierdzono również istotnych różnic występowania guzów dojrzałych i anaplastycznych u mężczyzn i kobiet zarówno w grupie gwiaździków jak i skąpodrzewiaków. Łącznie glejaki dojrzałe (A+O) obserwowałem u 73 mężczyzn i 53 kobiet, niedojrzałe (Aan+Oan) u 37 mężczyzn i 22 kobiet.

Średni wiek pacjentów wynosił 42,64 lat, mediana 44,2, a moda 45,6 lat. W grupie gwiaździków średni wiek pacjentów był wyższy i wynosił 45 lat (43,62 dla gwiaździków dojrzałych i 47,62 dla anaplastycznych), natomiast w grupie skąpodrzewiaków 39,74 lat (w guzach dojrzałych 37,56, w anaplastycznych 45,12).

Przeżycia pacjentów

Typ guza i stopień anaplazji. Przeżycia 149 pacjentów operowanych ujęto w tabeli 2. Wynika z niej, że żaden z pacjentów z guzami anaplastycznymi nie przeżył okresu dłuższego niż 42 miesiące. Przeżycia 5-letnie dotyczą tylko guzów dojrzałych, przy czym chorzy ze skąpodrzewiakami stanowią tu liczniejszą grupę (10 przypadków z przeżyciami 60, 60, 60, 61, 69, 70, 72, 114, 120 i 151 miesięcy) w porównaniu z pacjentami z gwiaździkami (4 przypadki z przeżyciami: 60, 60, 84 i 96 miesięcy).

Tabela 2. Okresy przeżycia 149 chorych operowanych

Table 2. Survival of 149 patients after surgery

Rodzaj guza Type of tumor	Liczba chorych, którzy przeżyli określony czas (w miesiącach) Number of patients and months of survival																				Razem Total	
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57		
A	10	6	5	3	5	2	6	4	2	3	1	1	1				3			4	56	
Aan	5	3	7	2	2	3		1	1	1				1							26	
A + Aan	15	9	12	5	7	5	6	5	2	4	2	1	1	1	3				4		82	
O	10	3	6	3	4	3		1	2	1	3				3				2	10	51	
Oan	3	3	4	2	2					1		1									16	
O + Oan	13	6	10	5	6	3		1	2	2	3		1	3					2	10	67	

Średnie geometryczne przeżyć w poszczególnych rodzajach glejaków obliczałem z krzywych zestawionych w tabeli 3.

Średnie przeżycie w grupie 149 operowanych pacjentów wyniosło $12 \pm 3,33$ miesięcy (tab. 4). W grupie gwiaździków wyniosło $11 \pm 2,55$ (dla gwiaź-

Tabela 3. Krzywe dla obliczania średniej geometrycznej przeżyć.
Table 3. Curves used for establishing geometric means.

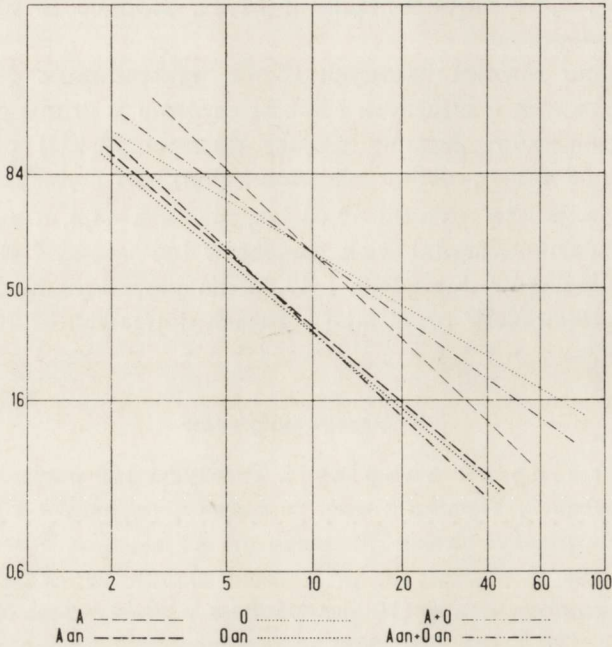


Tabela 4. Średnie przeżycia pooperacyjne
Table 4. Mean postoperative survival

Rodzaj guza Type of tumor	Liczba chorych No. of patients	Przeżycia (w miesiącach) Survival (months)	
		Średnia geometryczna Geometric mean	Średnia arytmetyczna Arithmetic mean
A	56	$13 \pm 2,53$	19
Aan	26	$7 \pm 2,82$	11
A + Aan	82	$11 \pm 2,55$	16
O	51	$16 \pm 4,43$	29
Oan	16	$6,7 \pm 2,87$	10
O + Oan	67	$13 \pm 4,43$	24
A + O	107	$15 \pm 3,45$	23
Aan + Oan	42	$7 \pm 2,58$	10
A + Aan + Oan	149	$12 \pm 3,33$	20

dziaków dojrzałych $13 \pm 2,53$, dla anaplastycznych $7 \pm 2,82$). W grupie skąpodrzewiaków było wyższe: $13 \pm 3,33$ miesięcy ($16 \pm 4,43$ dla postaci dojrzałych i $6,7 \pm 2,87$ dla anaplastycznych). W tej samej tabeli przedstawiłem

dla porównania średnie arytmetyczne, które były wyższe i wynosiły dla gwiazdziaków 16 miesięcy (A — 19, Aan — 11), dla skąpodrzewiaków 24 (O — 29, Oan — 10 miesięcy) a dla całego materiału 20 miesięcy.

Dla glejaków dojrzałych (A+O) średnie geometryczne przeżycia wynosiły 15 miesięcy, dla anaplastycznych (Aan+Oan) 7 miesięcy (średnie arytmetyczne odpowiednio 23 i 10 miesięcy).

Z analizy istotności różnic w średnich przeżyciach pacjentów poszczególnych grup glejaków wynika, że przeżycia w grupie glejaków dojrzałych (A, O, A+O) są istotnie wyższe ($p < 0,01$) od przeżyć w grupie guzów anaplastycznych (Aan, Oan, Aan+Oan). Natomiast różnice między przeżyciami w grupie gwiazdziaków i skąpodrzewiaków nie mają cech istotności.

Lokalizacja guza. Zależność przeżyć od lokalizacji guza rozpatrywaliśmy w grupie guzów o lokalizacji jedноплатowej, wielоплатowej i z zajęciem jąder kresomózgowia. Liczby pacjentów z poszczególnymi typami guzów w odniesieniu do wymienionych 3 grup lokalizacyjnych i wartości średnich przeżyć przedstawia tab. 5. Z tabeli wynika, że lokalizacja jedноплатowa rokuje lepiej niż wielоплатowa. Różnice przeżycia w grupie gwiazdziaków są tutaj

Tabela 5. Przeżycia pacjentów zależnie od lokalizacji guza
Table 5. Postoperative survival in relation to tumor location

Typ guza Type of tumor	Lokalizacja jedno-płatowa Monolobar tumors		Średnie przeżycia Mean survival	Lokalizacja wielo-płatowa Multilobar tumors		Średnie przeżycie Mean survival	Zajęcie kreso-mózgo-wia Telencephalic involvement		Średnie przeżycie Mean survival
		%			%			%	
A	38	68	15±2,6	11	20	14±2,6	7	12	1,6±1,1
Aan	16	62	10±2,1	5	19	5±5,1	5	19	4,1±4,1
A + Aan	54	66	14±2,3	16	19	11±2,9	12	15	1,7±4,5
O	36	70	21±5,9	10	20	11±2,7	5	10	X
Oan	8	50	7,8±2,8	6	38	7,4±2,3	2	12	XX
O + Oan	44	66	18±5,1	16	24	10±2,8	7	10	2,4±5,1
A + O	74	69	18±3,3	21	20	13±2,4	12	11	
Aan + Oan	24	57	9,5±2,3	11	26	7±2,6	7	17	5,1±2,5
A + Aan + + O + Oan	98	66	15±3,4	32	21	11±2,3	19	13	2,5±2,4

X 5 przypadków o przeżyciach 1,1,1,2 i 16 mies. } rozrzut nie pozwalał ocenić
XX 2 przypadki o przeżyciach 5 i 8 mies. } średniej geometrycznej

X 5 cases with survival 1, 1, 1, 2 and 16 months } dispersion precluded the calculation of
XX 2 cases with survival 5 and 8 months } geometric mean

niewielkie — średnio 3 miesiące — w grupie skąpodrzewiaków większe (średnio 8 miesięcy), jednak nie mają cech istotności statystycznej. Znamienność różnic ujawnia się dopiero przy porównywaniu przeżyć w guzach zajmujących jeden lub więcej płatów z guzami zajmującymi jądra kresomózgowia. Takich guzów było łącznie 19 (13%), a średnie przeżycia wyniosły w tej grupie 2,5 miesiąca. Istotność różnic można było wykazać w grupie gwiazdziaków dojrzałych (A), w łącznej grupie gwiazdziaków (A+Aan) i skąpodrzewiaków (O+Oan) oraz w grupie łącznej wszystkich guzów (A+Aan+O+Oan).

Sposób wzrostu glejaków. Na złośliwość guzów mózgu istotny wpływ mają ponadto: typ wzrostu nowotworu, stosunek guza do tkanek otaczających oraz odpowiedź ze strony gospodarza, w organizmie którego nowotwór wzrasta.

W moim materiale wszystkie gwiazdziaکی nieostro odgraniczały się od tkanek otaczających, w sposób rozlany naciekały istotę białą i korę, szerzyły się po oponach i podwyściółkowo. Wyjątkiem były tu nacieki powierzchni kory sięgające opon miękkich, odcinające się ostrą linią od graniczącego z tkanką nowotworową jeszcze nie nacieczonego zawoju.

Skąpodrzewiakі na ogół lepiej odgraniczały się od otoczenia w porównaniu z gwiazdziakami. Jednak w każdym guzie o dość dobrze zarysowanych granicach były miejsca z naciekaniem tkanek sąsiadujących.

Naciekający charakter zbadanych glejaków znalazł potwierdzenie w badaniach mikroskopowych*.

Nacieki zapalne. Po wstępnym przejrzeniu serii badanych guzów przekonałem się, że w składzie nacieków okołonaczyniowych dominują limfocyty. Liczba komórek plazmatycznych i makrofagów była niewielka. Dlatego w dalszej części pracy nacieki te będę określał jako limfocytarne. W analizie zależności odczynu zapalnego i przeżyć pomijałem obecność komórek mikrogulejowych, najliczniejszych w strefie III i IV oraz nacieki z granulocytów i makrofagów w sąsiedztwie ognisk martwicy lub w tkankach martwych.

Intensywne nacieki limfocytarne (skala +++ i ++) stwierdziłem w 55 spośród zbadanych glejaków. W grupie gwiazdziaków w większości (19 przypadków) występowały one w odmianie gemistocytarnej, w dalszej kolejności dotyczyły odmiany protoplazmatycznej (5 przypadków), włókienkowej (4 przypadki) i włosieniowej (1 przypadek). Przewaga postaci gemistocytarnej była wyraźniejsza przy analizie odczynów najintensywniejszych (+++): wśród 10 przypadków było 8 gwiazdziaków gemistocytarnych.

Okołonaczyniowe skupienia limfocytów znajdowałem zwykle w bezpośrednim otoczeniu i obwodowych częściach rosnącego guza (strefa IV i III). W mniejszym nasileniu (++ i +) spotykałem je również w części pośredniej i obwodowej (strefa II i III).

* Dokładne opisy obrazu obwodowych części nowotworów i ich otoczenia wraz z mikrografiami zawarto w oryginale pracy.

W oponach nad zawojami zajętych przez nowotwór odczyn limfocytny był na ogół o jedną lub o dwie skale intensywniejszy niż w samym guzie. Do analizy statystycznej brałem jednak nasilenie odczynów tylko w nowotworze i otaczającej tkance mózgowej. W g w i a ź d z i a k a c h a n a p l a s t y c z n y c h intensywne odczyny limfocytarne wokół naczyń obserwowałem w 15 przypadkach: w 5 były to odczyny określone +++, w 10 ++. W 12 przypadkach tego typu nacieki obserwowałem w strefie IV i III, w dalszych trzech również w strefie II. Warto podkreślić, że wśród operowanych 27 gwiazdziaków anaplastycznych 15 było reoperowanych (w tym 3 nowotwory dwukrotnie). Przy ocenie materiału z następnych zabiegów zwracała uwagę obecność w strefie I i II rozproszonych ognisk martwicy palisadowatej oraz większych ognisk martwicy, otoczonych dużą ilością włóknistej tkanki łącznej i rozrośniętych naczyń krwionośnych oraz naciekami leukocytno-makrofagowymi i mikroglejowymi. Natomiast nasilenie odczynu limfocytnego w strefie III i IV pozostawało bez zmian.

W s k ą p o d r z e w i a k a c h okołonaczyniowe większe skupiska limfocytów spotkałem tylko w 9 przypadkach (15%), przy czym odczyn określony +++, tylko w 4 przypadkach. W pozostałych 50 przypadkach (85%) odczyn był skąpy lub nie było go wcale.

W s k ą p o d r z e w i a k a c h a n a p l a s t y c z n y c h odczyn limfocytny w częściach obwodowych guzów i ich otoczeniu był słaby. W całym materiale tylko w 2 przypadkach oceniłem go jako intensywny (jeden +++ i jeden ++). Pozostałe 22 przypadki okazywały odczyn słaby (11 przyp.) lub jego brak (11 przyp.).

Stopień nasilenia odczynów limfocytnych w poszczególnych t y p a c h g l e j a k ó w zestawiony jest w tabeli 6.

Tabela 6. Nasilenie odczynu limfocytnego

Table. 6. Intensity of lymphocytic reaction

Rodzaj guza Type of tumor	Liczba przypadków i stopień odczynu Number of cases and intensity of reaction				Razem Total
	+++	++	+	0	
<i>Astrocytoma</i>	10	19	31	7	67
<i>Astrocytoma anaplasticum</i>	5	10	17	3	35
<i>Oligodendroglioma</i>	4	5	34	16	59
<i>Oligodendroglioma anaplasticum</i>	1	1	11	11	24

W ocenie statystyczne przypadki ze stopniem +++ i ++ łączyłem w grupę z „odczynami intensywnymi”, a z odczynem + i 0 w grupę z „odczynami słabymi”. Z tabeli wynika, że odczyny intensywne stwierdziłem

w 44 (43%) gwiaźdzakiach (A+Aan) i 11 (13%) skąpodrzewiakach (O+Oan). Częstsze występowanie intensywnych odczynów w grupie gwiaźdzaków ma cechy znamienności statystycznej (χ^2 z poprawką Yatesa = 18,15; $p < 0,01$).

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania intensywnych odczynów limfocytarnych w gwiaźdzakiach dojrzałych w porównaniu z gwiaźdzakami anaplastycznymi ($\chi^2 = 0,0017$) oraz glejaków dojrzałych (A+O) w porównaniu z anaplastycznymi (Aan+Oan) ($\chi^2 = 0,0348$).

Odczyny słabe obserwowałem w 88 guzach dojrzałych (A+O) i 42 przypadkach guzów anaplastycznych (Aan+Oan). Różnica ta nie jest znamienna statystycznie ($\chi^2 = 0,4524665$).

Nasilenie odczynu zapalnego w poszczególnych grupach wiekowych zestawione jest w tabeli 7.

Tabela 7. Odczyny limfocytarne i wiek chorych
Table 7. Lymphocytic reactions and age of patients

Wiek Age	Odczyn intensywny Intensive reaction		Odczyn słaby Weak reaction		Razem Total
	liczba number	%	liczba number	%	
Do 45 roku życia To 45 years	27	27	72	73	99
Powyżej 45 roku życia Above 45 years	28	33	58	67	86

Częstość występowania guzów z odczynami intensywnymi w grupie pacjentów młodszych (27 przypadków) była podobna jak w grupie starszych (28 przypadków). Odczyny słabe częściej obserwowałem u ludzi do 45 roku życia (72 w stosunku do 58 przypadków u pacjentów powyżej 45 roku życia). Różnica ta nie ma jednak cech znamienności ($\chi^2 = 0,61$). Podobnie nie stwierdziłem istotnych różnic w częstości występowania nacieków słabych i intensywnych wśród ludzi „młodych” i „starszych” w grupie *astrocytoma*, *astrocytoma anaplasticum*, *oligodendroglioma*, *oligodendroglioma anaplasticum* czy też łącznie w grupie gwiaźdzaków (A+Aan) i skąpodrzewiaków (O+Oan).

Średnie przeżycia pacjentów z poszczególnymi typami glejaków i różną intensywnością odczynu limfocytarnego zestawione są w tabeli 8. Tylko w jednej grupie — skąpodrzewiakach — stwierdziłem różnicę istotną statystycznie na poziomie $p < 0,01$: chorzy ze skąpodrzewiakami wykazują-

Tabela 8. Odczyn limfocytny i średnie przeżycie (w miesiącach)

Table 8. Lymphocytic reaction and mean survival (months)

Rodzaj guza Type of tumor	Odczyn intensywny Intensive reaction			Odczyn słaby Weak reaction			Razem Total	
	liczba przyp. No. of cases	%	średnie przeżycie mean survival	liczba przyp. No. of cases	%	średnie przeżycie mean survival	liczba przyp. No. of cases	średnie przeżycie mean survival
A	24	43	16 ± 2,03	32	57	10 ± 3,6	56	13 ± 2,53
Aan	9	34	10 ± 2,65	17	66	7 ± 2,37	26	7 ± 2,82
A + Aan	33	40	14 ± 2,14	49	60	9,1 ± 3,16	82	11 ± 2,55
O	8	16	43 ± 2,83	43	84	14 ± 3,82	51	16 ± 4,43
Oan	1	6	8	15	94	6,7 ± 2,68	16	6,7 ± 2,87
O + Oan	9	13	40 ± 3,29	58	87	11 ± 3,86	67	13 ± 4,43
A + O	32	30	17 ± 3,53	75	70	11,7 ± 4,01	107	15 ± 3,45
Aan + Oan	10	24	9,5 ± 2,49	32	76	7 ± 2,34	42	7 ± 2,58
A + Aan + O + Oan	42	28	15,6 ± 13	107	72	10,7 ± 3,36	149	12 ± 3,33

cymi intensywny odczyn limfocytny (O^{+++}) mieli średnią przeżycia o 29 miesięcy dłuższą w porównaniu z chorymi z odczynami słabymi (O^+). Dwie dalsze porównywane grupy ujawniły różnice w przeżyciach istotne na poziomie $p < 0,05$. Były to gwiazdziaki z odczynami intensywnymi w porównaniu z gwiazdziakami z odczynami słabymi ($A + Aan^{+++} - A + Aan^+$) i podobnie porównywane skąpodrzewiaki ($O + Oan^{+++} - O + Oan^+$).

Odczyny zapalne, lokalizacja i przeżycie. W dalszej części pracy zbadałem średnie przeżycie pacjentów analizowanych w poprzednim rozdziale ale z wyłączeniem 19 przypadków, w których glejaki naciekały jądra kresomózgowia. Analiza statystyczna otrzymanych wartości wykazała, że tylko w dojrzałych skąpodrzewiakach (O) średnie przeżycia w przypadkach guzów z intensywnym odczynem limfocytnym są znamienne wyższe w porównaniu z guzami z odczynem słabym. Istotność różnic jest tu nieco mniejsza ($U > U 0,05$ ale $< U 0,01$) niż w analizie nie uwzględniającej lokalizacji ($U > U 0,01$).

DYSKUSJA

Niezależnie od grupy wiekowej najliczniej reprezentowaną grupą guzów śródczaszkowych są glejaki. Stanowią one 38—50% (Tooth 1912 — 49,2%; Cushing 1932 — 43,2%; Zülch 1957 — 43,3%; Olivecrona 1958 — 50,1%; Bloom 1978 — 45%; Green i wsp. 1976 — 38,3%).

Neurochirurdzy o dużym doświadczeniu uzależniają uleczalność i rokowanie w glejakach w pierwszym rzędzie od doszczętności zabiegu (Earnest i wsp. 1950; Kunicki 1965; Bettag 1965; Gullota i wsp. 1973; Ransohoff, Lieberman 1978; Chin i wsp. 1980). Z drugiej strony podkreślają, że ich całkowite wycięcie jest rzadko możliwe (Hitchcock i wsp. 1964). W badaniach moich nie analizowałem tego czynnika rokowniczego. Określenie operującego, że guz został całkowicie wycięty, bez poparcia tego badaniem mikroskopowym wycinków z brzegu jamy operacyjnej, jest bardzo względne i nie można na nim opierać dalszych dociekań naukowych. W swojej praktyce neuroonkologicznej wielokrotnie miałem możność o tym się przekonać, wykonując sekcje chorych zmarłych w krótkim czasie od „totalnego” wycięcia glejaka.

Niepowodzenia w leczeniu glejaków związane są m.in. z naciekającym charakterem glejaków, który widać w większości przypadków już makroskopowo. Czasami oglądane wzrokiem wydają się dobrze odgraniczone, jednak i w takich przypadkach badanie mikroskopowe okazuje naciekanie tkanek otaczających i to w stopniu większym, niż można było przypuszczać (Russel, Rubinstein 1977). Podobne spostrzeżenia dotyczące różnic w ocenie granic guza makroskopowo i mikroskopowo podali Ravens i wsp. 1955; Matsukado i wsp. 1961; Bromowicz i wsp. 1966). Dlatego całkowita resekcja nawet małych guzów — bez względu na ich potencjalną złośliwość — nie wyklucza wznowy. I rzeczywiście, wznowy w glejakach są raczej regułą niż wyjątkiem (Finkemeyer i wsp. 1964; Chou i wsp. 1979).

W ocenie inwazyjności materiał mój stanowił grupę jednorodną: wszystkie zbadane guzy okazywały naciekający wzrost. Dlatego nie analizowałem tego czynnika w korelacji z przeżyciami. Zaistniała natomiast potrzeba dokonania analizy statystycznej zależności pomiędzy złośliwością kliniczną glejaków (mierzoną długością czasu przeżycia pooperacyjnego), a takimi parametrami jak płeć i wiek chorych, stopień anaplazji i typ guza, jego lokalizacja oraz obecność odczynu zapalnego.

Płeć i wiek chorych a czas przeżycia pooperacyjnego

Według Percy i wsp. (1972) glejaki występują z jednakową częstością u obu płci. W dużej grupie 237 gwiaździaków Zülch (1958) obserwował częstsze ich występowanie wśród mężczyzn (166:107). Podobne spostrzeżenie odnośnie grupy gwiaździaków I i II° podał Gol (1961).

W ogólnej liczbie moich przypadków — zarówno w guzach dojrzałych jak i anaplastycznych — udział mężczyzn jest większy niż kobiet, jednak różnice te nie są znamienne statystycznie. Glejaki występują w każdym wieku. Szczyt występowania gwiaździaków wg Gola (1961) przypada na

4—5 dekadę, wg innych autorów na 3—5 dekadę życia (Levy i wsp. 1956). Skąpodrzewiaki najczęściej występują w wieku 30—40 lat (Popp, Horton 1980). W moim materiale średni wiek chorych wynosił 42,64 lata; dla gwiazdziaków był wyższy — 45 lat, dla skąpodrzewiaków — 39,74. U chorych starszych formy anaplastyczne glejaków cechujące się przeżyciami krótszymi występowały częściej.

*Typ guza i stopień anaplazji a czas przeżycia
pooperacyjnego*

Gwiazdziaki i skąpodrzewiaki rozpatrywałem w grupach łącznych oraz w podgrupach: dojrzałych i anaplastycznych. Formy pośrednie jak *astroblastoma* czy *astro-oligodendroglioma* wyłączałem z moich badań.

Oдноśnie grupy gwiazdziaków od lat panowały zgodne opinie, że przebieg tych guzów zależy od stopnia histologicznej złośliwości. Powszechnie używany był system stopniowania według Kernohana (1949).

Skąpodrzewiaki traktowano początkowo jako guzy łagodne (Bailey i wsp. 1926; 1929), otoczone w pewnych przypadkach włóknistą torebką rzekomą (Kwan i wsp. 1931) lub włóknistą barierą neuroglejową, utworzoną z włókien glejowych oraz hyperplastycznych lub hypertroficzných astrocytów (Ravens i wsp. 1955). Mnożyły się jednak doniesienia o możliwości ich złego przebiegu (Martin 1931; Cushing 1932) czy też uzłośliwienia (Barnard 1968) i konieczności wyodrębnienia postaci bardziej agresywnych. W klasyfikacji WHO (1979) skąpodrzewiaki anaplastyczne są wyodrębnione. Pomiędzy nimi a guzami dojrzałymi umieszczono glejaki mieszane, *astro-oligodendroglioma*. Cechują się one rozlanym rozrostem (Zülch 1955; Głuszczyk 1963) względnie szybkimi nawrotami oraz wzrostem histologicznej złośliwości w badaniach wtórnych (Alwasiak 1969; 1970).

Szereg autorów podkreśla, że o biologicznych właściwościach glejaków nieodróżnicowanych, a zwłaszcza o skłonności do rozprzestrzeniania decydują ogniska z komórkami różnicującymi się w kierunku oligodendrogleju (Eade i wsp. 1971; Laughlin 1976). Podobne spostrzeżenia dotyczące gwiazdziaków o mieszanym składzie komórkowym przedstawił Gabryel i wsp. (1978), Kunicki natomiast (1963) sugeruje poprawę rokowania w miarę wzmagania się udziału oligodendrogleju w guzach mieszanych.

W zbadanym przeze mnie materiale 149 operowanych chorych średnie przeżycia w grupie skąpodrzewiaków i gwiazdziaków nie różnią się w sposób statystycznie znamienne. Z analizy istotności różnic w przeżyciach pacjentów poszczególnych podgrup wynika, że przeżycia w grupie glejaków dojrzałych (A, O, A+O) są istotnie wyższe ($p < 0,01$) od przeżyć w grupach guzów anaplastycznych.

Lokalizacja guza a czas przeżycia pooperacyjnego

W guzach nadnamiotowych ważnym czynnikiem rokowniczym jest wielkość guza, która wiąże się z rozległością nacieku nowotworowego. W moich badaniach nie rozpatrywałem rozmiarów guza odrębnie. W opisach operacji często (pomijano to zagadnienie bądź określano ogólnikowo wielkość nowotworu „duży”, „olbrzymi” itp.). Nieostre ich odgraniczenie nie pozwala dokładnie ocenić ich rozmiarów w czasie operacji. Dlatego skoncentrowałem wysiłki na możliwie dokładnym określeniu umiejscowienia zbadanych guzów w jednym czy kilku płatach oraz naciekania jąder kresomózgowia. W grupie 194 operowanych gwiaździaków procent chorych żyjących w momencie opracowania materiału wynosił przy zajęciu jednego płata 22—24%, natomiast przy zajęciu dwu i więcej płatów tylko 9% (Gol 1961). W grupie glejaków złośliwych nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciach chorych z zajęciem jednego lub dwóch płatów; natomiast zajęcie trzech płatów wpływało znacznie niekorzystniej (Roth, Elvidge 1960; Hitchcock i wsp. 1964), podobnie jak penetracja guzów w zwoje kresomózgowia i wzgórze, bądź w kierunku drugiej półkuli (Davis i wsp. 1949; Ravens i wsp. 1955; Szapiro i wsp. 1981).

Moje obserwacje potwierdzają powszechnie przyjęty pogląd, że lokalizacja jednopłatowa rokuje lepiej niż wielopłatowa: różnice przeżycia w grupie gwiaździaków są tutaj niewielkie — średnio 3 miesiące, w grupie skąpodrzewiaków większe — średnio 8 miesięcy, jednak nie mają cech istotności statystycznej. Znamienność różnic ujawniła się dopiero przy porównywaniu przeżyć w guzach zajmujących jeden lub więcej płatów z guzami zajmującymi jądra kresomózgowia. Takich guzów było łącznie 19 (13%), a średnie przeżycie wyniosło w tej grupie 2,5 miesiąca.

Odczyny zapalne w glejakach a czas przeżycia pooperacyjnego

Okolonaczyniowe nacieki zapalne spotyka się w wielu sprawach chorobowych OUN. Ich znaczenie w guzach mózgu nie jest w pełni wyjaśnione. Wykazano znaczenie rokownicze nacieczenia limfocytarnego w nowotworach złośliwych wielu narządów. Bertrand i wsp. (1969) nie przywiązywali istotnego znaczenia do nacieków limfocytarnych w gwiaździakach. Ridley i wsp. (1971) w materiale 93 glejaków (w tym aż 86 gwiaździaków) stwierdzili w 30% przypadków intensywne nacieki limfocytarne, w 28% słabo nasilone, a w 42% brak nacieków. Schiffer i wsp. (1974) stwierdzili okolonaczyniowe nacieki w 98 z serii wycinków biopsyjnych 190 glejaków, przy czym najczęściej znajdowali je w anaplastycznych gwiaździakach (32 przypadki z serii 52, tj. 64%). Podobnie połowa glejaków w materiale Maunoury i wsp. (1975) wykazywała obecność nacieków limfocytarnych (wśród 100 guzów w 25 odczynny były intensywne, w 26 słabe). Takeuchi i Barnard (1976) stwier-

dzili obecność limfocytów, w postaci mankietów wokół naczyń, głównie w gwiaździałkach gemistocytarnych. Stavrou i wsp. (1977) metodą pośredniej immunofluorescencji wykazali, że głównym składnikiem okołonaczyniowego nacieku zapalnego są limfocyty T, stanowiące w glejakach ludzkich około 50% populacji komórkowej, a w glejakach doświadczalnych blisko 100%. Upoważniło to do traktowania tych nacieków jako pośredni dowód obecności swoistego antygeny (TSA) i/lub antygenów towarzyszących (TAA) w komórkach nowotworowych. Palma i wsp. (1977) oraz Di Lorenzo i wsp. (1978) analizowali nacieki limfocytarne w 200 wybranych przypadkach glejaków wielopostaciowych. Grupa z intensywnymi naciekami (grupa A — 11,5%) miała znamienne dłuższe czasy trwania objawów przedoperacyjnych i przeżycia pooperacyjnego, niż grupa ze słabymi odczynami (grupa B — 23%), bądź bez odczynów (grupa C — 65%). W zbadanych 149 guzach neuroektodermalnych Brooks i wsp. (1978) stwierdzili okołonaczyniowe nacieki zapalne w 65 przypadkach (43,6%) najczęściej w glejakach wielopostaciowych (54,1%) i anaplastycznych gwiaździałkach (22,5%). Pacjenci ze złośliwymi glejakami zawierającymi nacieki okołonaczyniowe żyli do 4 miesięcy dłużej w porównaniu z chorymi bez takiego odczynu.

W piśmiennictwie polskim obecność nacieków zapalnych w glejakach podkreślali Głuszczyk (1963), Mossakowski (1965), Sosiński (1973), Borowska-Lehman (1978; 1980) oraz Imieliński (1981). Nikt jednak nie analizował ich znaczenia prognostycznego.

W moim materiale intensywne odczyny limfocytarne znamienne częściej występowały w grupie gwiaździałków (43%) w porównaniu ze skąpodrzewiakami (13%). Stopień anaplazji nowotworu nie miał istotnego wpływu na częstość odczynów intensywnych. Podobnie było z wiekiem chorych. Odczyny intensywne stwierdziłem u 27% chorych do 45 roku życia i 33% chorych starszych, odczyny słabe odpowiednio u 73% i 67% chorych.

Z analizy różnic w średnich przeżyciach pacjentów z poszczególnymi typami glejaków i różną intensywnością odczynu limfocyтарnego wynika, że niezależnie od lokalizacji guza w grupie skąpodrzewiaków z odczynami intensywnymi średnie przeżycia były o 29 miesięcy dłuższe, w porównaniu z grupą skąpodrzewiaków z odczynami słabymi ($p < 0,01$). Podobne korelacje wykazano w grupie łącznej skąpodrzewiaków (O+Oan) — różnica 29 miesięcy oraz w grupie łącznej gwiaździałków (A+Aan) — różnica 4,9 miesiąca (w obydwu $p < 0,05$).

Ponieważ zajęcie jąder kresomózgowia wpływa istotnie na przeżycie, w dalszej części pracy poddałem analizie przeżycia w poszczególnych typach glejaków i różnej intensywności odczynu zapalnego w grupie 130 chorych, u których nowotwory nie naciekały jąder kresomózgowia. Korelacja intensywności odczynu limfocyтарnego i przeżycia chorych dotyczyły tylko grupy skąpodrzewiaków dojrziałych ($p < 0,05$),

Odnosnie częstszego występowania nacieków limfocytarnych w gwiaździażkach wyniki moich badań zgodne są z wynikami badań innych autorów (Ridley i wsp. 1971; Schiffer i wsp. 1974; Maunoury i wsp. 1975; Takeuchi i wsp. 1976; Brooks i wsp. 1978). Natomiast korzystne znaczenie rokownicze intensywnych nacieków dotyczyło w moim materiale przede wszystkim skąpodrzewiaków dojrzałych (w grupie niezależnej od lokalizacji $p < 0,01$, w grupie z wyłączeniem lokalizacji w jądrach kresomózgowia $p < 0,05$) w mniejszym stopniu wszystkich badanych glejaków (O+Oan i A+Aan).

WNIOSKI

1. Nadnamiotowe gwiaździażki i skąpodrzewiażki niezależnie od stopnia dojrzałości cechowały się naciekającym wzrostem i złym rokowaniem. Średnia geometryczna przeżyć w grupie 149 operowanych chorych wynosiła 12 miesięcy.

2. W zbadanych guzach głównym składnikiem okołonaczyniowych nacieków zapalnych, znajdujących się w bezpośrednim otoczeniu i obwodowych częściach rosnącego guza były limfocyty. Nie wykazano zależności między częstością odczynów zapalnych a stopniem dojrzałości guzów oraz wiekiem chorych. Natomiast w grupie gwiaździażków odczyny te występowały znamienne częściej w porównaniu do skąpodrzewiaków.

3. Wykazano statystycznie znamienne korelacje pomiędzy długością przeżycia pooperacyjnego a stopniem dojrzałości guza, jego lokalizacją oraz intensywnością nacieków zapalnych w guzie i tkankach otaczających:

— średnie przeżycia w grupie guzów dojrzałych były istotnie wyższe od średnich przeżyć w guzach anaplastycznych. Przeżycia 5-letnie dotyczyły w zbadanym materiale tylko chorych z guzami dojrzałymi,

— zajęcie jąder kresomózgowia przez nowotwór pogarsza rokowanie w sposób znamieny. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic długości okresu przeżycia pooperacyjnego w przypadkach o lokalizacji jednopłatowej i wielopłatowej,

— niezależnie od lokalizacji guza skąpodrzewiażki i gwiaździażki z intensywnymi odczynami zapalnymi kojarzyły się z dłuższym okresem przeżycia pooperacyjnego; dotyczyło to zwłaszcza skąpodrzewiaków dojrzałych.

160 pozycji piśmiennictwa u autora.

Adres autora: Zakład Onkologii Akademii Medycznej, ul. Gagarina 4, 93-509 Łódź

T R E Ś Ć

A. Taraszewska, I. B. Zelman: Charakterystyka topografii zmian w mózgu królika pt w okresie rozwoju objawów klinicznych i w przewlekłym przebiegu choroby	441
P. B. Kozłowski: Uszkodzenia okołokomorowej istoty białej mózgu noworodka a zespół wykrzepiania śródnaczyniowego	461
B. Gajkowska, J. W. Borowicz: Wpływ egzogennej wazopresyny na układ podwzgórzowo-przysadkowy mózgu szczura	473
A. Loesch: Badania mikroskopowo-elektronowe neuronów sekrecyjnych jądra nadwzrokowego i przykomorowego szczura pozbawionego wody do picia	487
J. Wigowska-Sowińska: Morfologia zmian neuronalnych i glejowych w jądrach wzgórza szczura po intoksykacji fungicydami rtęciowo-organicznymi	511
L. J. Maziarz: Zmiany neuronalne w mózgu szczura spowodowane zatruciem Cynkotoxem	537
G. Szumańska: Badania ultrastrukturalne fosfataz nukleozydowych w mózgu chomika mongolskiego (<i>Meriones unguiculatus</i>) po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej	551
J. Jurkiewicz, B. Gajkowska: Wpływ hemodilucji na obraz mikroskopowo-elektronowy doświadczonego obrzęku mózgu	575
G. I. Mehedlishvili, M. J. Mossakowski: Analiza systemowa problemu „Patofizjologiczne mechanizmy rozwoju obrzęku mózgu”	585
M. Wender, J. Mularek, J. Wencel, J. Marcinkowski: Uwagi na temat wartości diagnostyki neuropatologicznej dla kliniki chorób układu nerwowego	593
L. Dydyk: Wpływ normobarycznej hiperoksji na korę mózgu w okresie jej rozwoju z uwzględnieniem zmian płucnych (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	601
J. Alwasiak: Współzależność między cechami morfologicznymi i klinicznymi w gwiazdziakach i skąpodrzewiakach nadnamiotowych mózgu (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	615

СО Д Е Р Ж А Н И Е

А. Тарашевска, И. Б. Зельман: Характеристика топографии изменений в мозге кролика <i>pt</i> в периоде развития клинических симптомов и в хроническом течении болезни	441
П. Б. Козловски: Повреждения околожелудочкового белого вещества головного мозга новорожденного и синдром средисосудистого свертывания	461
Б. Гайковска, Е. Борович: Влияние экзогенного вазопрессина на гипоталамо-гипофизарную систему мозга крысы	473
А. Леш: Электронно-микроскопные исследования секреторных нейронов надзрительного и околожелудочкового ядра крысы лишенной питьевой воды	487
Я. Виговска-Совиньска: Морфология нейрональных и глиозных изменений в ядрах таламуса крысы после интоксикации ртутно-органическими фунгицидами	511
Л. Мазяж: Нейрональные изменения в мозге крысы вызванные отравлением цинкотоксом	537
Г. Шуманьска: Ультраструктурные исследования нуклеозидных фосфатаз в мозге монгольского хомяка (<i>Meriones unguiculatus</i>) после однократной перевязки общей сонной артерии	551
Е. Юркевич, Б. Гайковска: Влияние гемодилюции на электронно-микроскопную картину экспериментального отека головного мозга	575
Г. И. Мхедлишвили, М. Моссаковски: Системный анализ проблемы „Патофизиологические механизмы развития отека головного мозга”	585
М. Вендер, Я. Мулярек, Я. Венцель, Я. Марцинковски: Замечания касающиеся значимости нейропатологической диагностики для клиники заболеваний нервной системы	593
Л. Дыдык: Влияние нормобарической гипероксии на кору головного мозга в периоде ей развития с учетом легочных изменений (Резюме диссертации на звание доцента)	601
И. Альвасяк: Взаимозависимость между морфологическими и клиническими признаками в надпалаточных астроцитах и олигодендроглиомах головного мозга (Резюме диссертации на звание доцента)	615

CONTENTS

A. Taraszewska, I. B. Zelman: Characteristics of the topography of changes in pt rabbit brain during development of the clinical symptoms and in the chronic course of the disease	441
P. B. Kozłowski: Impairments of periventricular white matter in newborn brain and intravascular clotting syndrome	461
B. Gajkowska, J. W. Borowicz: Effect of exogenous vasopressin on the hypothalamo-hypophyseal system of the rat brain	473
A. Loesch: An electron-microscopic study of the secretory neurons of the supraoptic and paraventricular nuclei in water deprived rats	487
J. Wigowska-Sowińska: The morphology of neuronal and glial changes in thalamic nuclei of rat brain following intoxication with mercury organic fungicides	511
L. J. Maziarz: Neuronal changes in rat brain following intoxication with „Cynkotox”	537
G. Szumańska: Ultrastructural studies on nucleoside phosphatases in Mongolian gerbil (<i>Meriones unguiculatus</i>) brain after unilateral ligation of the common carotid artery	551
J. Jurkiewicz, B. Gajkowska: Effect of hemodilution on the electron microscopic picture of experimental brain edema	575
G. I. Mehedlishvili, M. J. Mossakowski: Systemic analysis of the problem „Pathophysiological mechanisms of development of brain edema”	585
M. Wender, J. Mularek, J. Wencel, J. Marcinkowski: Remarks on the significance of neuropathological diagnostics for a neurological clinic	593
L. Dydyk: Effect of normobaric hyperoxia on the cerebral cortex during development with the consideration of pulmonary changes (Summary of the Ph. D. Thesis)	601
J. Alwasiak: A correlation between morphological and clinical features in supratentorial astrocytomas and oligodendrogliomas (Summary of the Ph. D. Thesis)	615

SPIS PRAC
ZAMIESZCZONYCH W KWARTALNIKU
NEUROATOLOGIA POLSKA
TOM XIX — 1981

J. Alwasiak: Współzależność między cechami morfologicznymi i klinicznymi w gwiazdziakach i skąpodrzewiakach nadnamiotowych mózgu (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	615
L. Dydyk, M. Justyna: Wpływ enfluranu na synapsy w korze ruchowej królika w okresie rozwoju. Badania mikroskopowo-elektronowe metodą rutynową i po impregnacji ZIO	175
L. Dydyk, J. Borowicz, M. Klonowska, B. Schmidt-Sidor: Ultrastruktura rdzeniaka u dzieci	415
L. Dydyk: Wpływ normobarycznej hiperoksji na korę mózgu w okresie jej rozwoju z uwzględnieniem zmian płucnych (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	601
A. Fidziańska, I. Niebrój-Dobosz, J. Rafałowska, B. Ryniewicz: Correlative morphological and biochemical studies in a case of subacute progressive panencephalomyelitis caused by paramyxovirus	293
B. Gajkowska: Badania ultrastrukturalne układu podwzgórzowo-przysadkowego mózgu szczura w stresie hipotermicznym	21
B. Gajkowska, J. W. Borowicz: Wpływ egzogennej wazopresyny na układ podwzgórzowo-przysadkowy mózgu szczura	473
A. Godlewski: Zmiany morfologiczne i histoenzymatyczne neurogleju w mózgu szczura pod wpływem wysokich dawek cynkotoxu	389
W. Hilgier: Zawartość glutaminy oraz aktywność aminotransferazy glutaminowej w mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej	67
W. Hilgier: Zawartość amoniaku oraz aktywność syntetazy glutaminowej i glutaminazy w mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej	351
J. Jurkiewicz, B. Gajkowska: Wpływ hemodilucji na obraz mikroskopowo-elektronowy doświadczalnego obrzęku mózgu	575
P. B. Kozłowski: Uszkodzenie okołokomorowej istoty białej mózgu noworodka a zespół wykrępania śródnaczyniowego	461
S. Krajewski: Badania immunomorfologiczne ośrodkowego układu nerwowego w mocznicy u ludzi	49
Z. Kraśnicka, B. Gajkowska: Obraz histologiczny i ultrastrukturalny organotypowej hodowli tkanki nerwowej po działaniu metylonitrozomocznika	75
H. Kroh: Mielina w skąpodrzewiakach mózgu myszy	429
K. Kucharska-Demczuk, H. Majchrowicz, A. Polewska-Jeske: Zmiany cyto logiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w przebiegu przewlekłych i przewlekających się zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	243
A. Loesch: The pituicytes in the normal and dehydrated rats: an electron-microscope study including ZIO-impregnation	1
A. Loesch: ZIO-Impregnated boutons in neuropile of supraoptic and paraventricular nuclei of the rat	157
A. Loesch: Badania mikroskopowo-elektronowe neuronów sekrecyjnych jądra nadwzrokowego i przykomorowego szczura pozbawionego wody do picia	487
T. Majdecki: Zanik warstwy ziarnistej mózdzku w przypadku ostrej małopłytkowej skazy krwotocznej	277
E. Matyja, K. Renkawek, M. Śmiałek, M. J. Mossakowski: Przypadek encefalopatii wątrobowej o obrazie neuropatologicznym choroby Wilsona	359
L. J. Maziarz: Zmiany neuronalne w mózgu szczura spowodowane zatruciem Cynkotoxem	537
G. I. Mchedlishvili, M. J. Mossakowski: Systemic analysis of the problem „Pathophysiological mechanisms of development of brain edema”	585

M. J. Mossakowski: Experimental modelling of hepatogenic encephalopathy	261
P. Nowacki, G. Szecherew: Przypadek rozległej martwicy rdzenia kręgowego prawdopodobnie o etiologii zapalnej	137
[M. Owsianowski], M. Wender: Incorporation of (2- ¹⁴ C/DL-mevalonic acid into brain cholesterol in experimental allergic encephalomyelitis (EAE)	189
M. Pietrzak: Wpływ długotrwałego podawania ZnCl ₂ na neurosekrecję układu podwzgórzowo-przysadkowego	399
R. Pluta: Zmiany pO ₂ , pCO ₂ i pH w tętniczej krwi królika w całkowitym 30-minutowym niedokrwieniu mózgowia	323
A. Polewska-Jeske: Odczyny makrofagowe płynu mózgowo-rdzeniowego w przebiegu wirusowych i bakteryjnych zapaleń opon	227
U. Rafałowska: Metabolizm cytrynianu w mózgu szczura w warunkach prawidłowych i w niedotlenieniu (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	283
Z. M. Rap, P. Ruszczewski: Wpływ zaburzeń hemodynamicznych na powstawanie obrzęku mózgu i płuc w doświadczalnej hiperbarii tlenowej	107
K. Renkawek: Lokalizacja ultrastrukturalna enzymów nukleotydowych w hodowli organotypowej mózdzku w warunkach prawidłowych i w niedotlenieniu	335
D. Sitkiewicz, G. Gietka, W. Bicz: Effect of fenchlorphos intoxication on the respiration of brain mitochondria of rats at different age	209
M. Skonieczna, M. Wierciak, I. Scisłowska, W. Bicz: Influence of chlorfenvinphos and ipofos on oxidoreducing processes in the rat brain mitochondria during development	197
J. Strosznajder: Regulacja metabolizmu glicerofosfolipidów w mózgu w normie i niedotlenieniu (Streszczenie pracy habilitacyjnej)	145
J. Szezech: Morfologia i histochemia neurogleju w ostrym zatruciu cerysanem	125
A. K. Szilágyi, Á. Tátraaljai: Alpha-1-antitrypsin in serum and cerebro-spinal fluid especially with regard to alcoholic disorders	217
G. Szumańska: Badania ultrastrukturalne fosfataz nukleotydowych w mózgu chomika mongolskiego (<i>Meriones unguiculatus</i>) po jednostronnym podwiązaniu tętnicy szyjnej wspólnej	551
M. Smiałek, M. J. Mössakowski: Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego szczurów w zatruciu związkami manganu	377
A. Taraszevska, I. B. Zelman, J. Sawicki: Charakterystyka zmian morfologicznych we wzgórzu królika pt	33
A. Taraszevska, I. B. Zelman: Charakterystyka topografii zmian w mózgu królika pt w okresie rozwoju objawów klinicznych i w przewlekłym przebiegu choroby	441
E. Tarnowska-Dziduszko, D. Ostrowska: Analiza kliniczno-morfologiczna wtórnych krwotoków do pnia mózgu w przebiegu nadnamiotowych ognisk rozmiękania	307
M. Wender, A. Zórawski, Z. Adamczewska-Goncerzewicz, O. Mularek: Wpływ zatrucia etylnitrozomocznikiem na obraz kwasów tłuszczowych lipidów mieliny	91
M. Wender, J. Mularek, J. Wencel, J. Marcinkowski: Uwagi na temat wartości diagnostyki neuropatologicznej dla kliniki chorób układu nerwowego	593
J. Wigowska-Sowińska: Morfologia zmian neuronalnych i glejowych w jądrach wzgórza szczura po intoksykacji fungicydami rtęciowo-organicznymi	511
U. Wysmyk-Cybula, J. Albrecht: Zawartość kwasu γ -aminomasłowego (GABA) oraz aktywność dekarboksylazy glutaminowej (GAD) w mózgu szczura w warunkach doświadczalnej hipoglikemii	369

ALFABETYCZNY SPIS AUTORÓW

- | | | |
|---|--|---|
| <p>Adamczewska-Gonce-
rzewicz Z. 91
Albrecht J. 369
Alwasiak J. 615</p> <p>Bicz W. 197, 209
Borowicz J. 415, 473</p> <p>Dydyk L. 175, 415, 601</p> <p>Fidziańska A. 293</p> <p>Gajkowska B. 21, 75,
473, 575
Gietka G. 209
Godlewski A. 389</p> <p>Hilgier W. 67, 351</p> <p>Jurkiewicz J. 575
Justyna M. 175</p> <p>Klonowska M. 415
Kozłowski P. 461
Krajewski S. 49
Kraśnicka Z. 75
Kroh H. 429
Kucharska-Demczuk Z.
243</p> | <p>Loesch A. 1, 157, 487</p> <p>Majchrowicz H. 243
Majdecki T. 277
Marcinkowski J. 593
Matyja E. 359
Maziarz L. J. 537
Mchedlishvili G. I. 585
Mossakowski M. J. 261,
359, 377, 585
Mularek J. 593
Mularek O. 91</p> <p>Niebrój-Dobosz J. 293
Nowicki P. 137</p> <p>Owsianowski M. 189
Ostrowska D. 307</p> <p>Pietrzak M. 399
Piuta R. 323
Polewska-Jeske A. 227,
243</p> <p>Rafałowska J. 293
Rafałowska U. 283
Rap Z. M. 107
Renkawek K. 335, 359
Ruszczewski P. 107
Ryniewicz B. 293</p> | <p>Sawicki J. 33
Schmidt-Sidor B. 175
Sitkiewicz D. 209
Skonieczna M. 197
Strosznajder J. 145
Szczech J. 125
Szecherew G. 137
Szilágyi A. K. 217
Szumańska G. 551</p> <p>Ścisłowska J. 197
Smiałek M. 359, 377</p> <p>Taraszewska A. 33, 441
Tarnowska-Dziduszek
E. 307
Tátraaljai A. 217</p> <p>Wierciak M. 197
Wigowska-Sowińska J.
511
Wencel J. 593
Wender M. 91, 189, 593
Wysmyk-Cybula U. 369</p> <p>Zełman I. B. 33, 441</p> <p>Zórawski A. 91</p> |
|---|--|---|

WARUNKI PRENUMERATY

Informacji o prenumeracie na rok 1982 udzielają Oddziały RSW „Prasa-Książka-Ruch” oraz placówki pocztowe.

Prenumeratę na kraj przyjmują Oddziały RSW „Prasa-Książka-Ruch” w terminach:

- do dnia 25 listopada na I półrocze roku następnego i na cały rok następny,
- do 10 czerwca na II półrocze roku bieżącego.

Jednostki gospodarki uspołecznionej, instytucje, organizacje i wszelkiego rodzaju zakłady pracy oraz czytelnicy indywidualni, zamawiają prenumeratę w miejscowych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”, w miejscowościach zaś, w których nie ma Oddziałów RSW — w najbliższych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”. Adresy tych Oddziałów można otrzymać w kioskach „Ruchu”.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę przyjmuje RSW „Prasa-Książka-Ruch” Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw, ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa, konto NBP XV Oddział w Warszawie nr 1153-201045-139-11. Prenumerata ze zleceniem wysyłki za granicę jest droższa od prenumeraty krajowej o 50% dla zleceniodawców indywidualnych i o 100% dla zleceniodawców instytucji i zakładów pracy.

Quartely „Neuropatologia Polska” appearing since 1963, as an official Journal of Polish Association of Neuropathologists publishes papers in the field of: Clinical and Experimental Neuropathology, Neurooncology, Neurochemistry and Neuroanatomy.

Yearly subscription US \$ 12. — (prices in other currencies are the effective exchange rates in relation to the currency quoted above). Subscriptions from abroad should be paid to Ars Polona-Ruch account No 1595-006-71000 through the Bank Handlowy S.A. Warsaw, Poland.

Indeks 36668