

EWA OSETOWSKA, ZOFIA WRÓBLEWSKA-MULARCZYK,  
ANNA TARASZEWSKA

NEUROPATHOLOGIA DOŚWIADCZALNEGO EEE,  
WYWOŁANEGO PRZEZ SZCZEPY IZOLOWANE W POLSCE \*

Pracownia Neuropatologii Porównawczej C. M. D. i K. PAN

Kierownik Pracowni: prof. dr med. E. Osetowska

Zakład Wirusologii PZH w Warszawie

Kierownik Zakładu: doc. dr med. M. Kańtoch

Wirus wschodniego końskiego zapalenia mózgu (Eastern equine encephalitis — EEE) został po raz pierwszy wyizolowany u koni w roku 1933 (Tenbroeck i Merrill) oraz w roku 1938 u człowieka (Fothergill i wsp.). Epidemiologia tego zapalenia, pomimo dość znacznego upływu czasu od pierwszych spostrzeżeń, nie jest dotychczas ściśle określona (Lennette 1958). Pierwotnie uważano, że na terenie USA wirus EEE jest związany lokalizacyjnie z wybrzeżem wschodnim północno-amerykańskiego kontynentu. Ale wkrótce po roku 1939 obserwowano pojawianie się przypadków sporadycznych i małych rzutów epidemicznych w stanach zachodnich, północnych, a także i stanach południowych, jak Luizjana i Texas. W roku 1964 zanotowano przeszło 20 przypadków zachorowań u koni na Florydzie (Lennette 1958, Jennings i wsp. 1967). Poza Ameryką Północną wirus występuje we wschodniej Kanadzie, w Meksyku, w Ameryce Południowej oraz w południowo-wschodniej Azji (Moritch 1965). Albrecht (1959) oraz Mollaret i Schneider (1963) przyjmują możliwość wystąpienia szczepów autochtonicznych w Czechosłowacji, czemu jednak zaprzeczają Moritch i Kunz (1965), którzy interpretują odnośną obserwację czeską, jako przypadkowe zakażenie laboratoryjne.

W Polsce badania nad szczepami EEE izolowanymi z komarów, odłowionych na terenie województwa warszawskiego i białostockiego, prowadzone są od roku 1961 (Dobrzyński i wsp. 1964, Wróblewska-Mularczyk i wsp. 1964 a, b, 1966, 1967 a, b). Pochodzenie polskich szczepów

\* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową P.L. 480 U.S. Public Health Program, agreement 227 703.



EEE nie jest chyba ostatecznie wyjaśnione. Możliwe, że są one rzeczywiście autochtoniczne. Nie jest jednak wykluczony związek przyczynowy ich obecności w polskich komarach z migracją wiosenną ptaków, będących naturalnym rezerwuarem wirusa (Wróblewska-Mularczyk i wsp. 1964 b). Na ogół komary, które przenoszą ten wirus, są zoofilne. Wśród komarów obserwowanych na kontynentach pozaeuropejskich przyjmuje się możliwość przenoszenia wirusa także i przez odmiany „atakujące” człowieka (Moritch 1965, Mollaret i Schneider 1963).

Obraz kliniczny i zmiany neuropatologiczne EEE charakterystyczne dla człowieka i wyższych zwierząt przedstawiono gdzie indziej (Osetowska 1967, Osetowska i wsp. 1969). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zmian, występujących w mózgu u myszy dorosłych, po zakażeniu szczepami EEE, izolowanymi na terenie Polski.

Jako materiału kontrolnego użyto myszy zakażonych standardowym amerykańskim wirusem EEE, pasażowanym przez myszy w Polsce (Wróblewska—Mularczyk i wsp. 1967, a, b).

#### MATERIAŁ

Badania przeprowadzono w dwóch seriach. W serii pierwszej użyto myszy białych, nieszczepowych, pochodzących z hodowli przypadkowych, niekontrolowanych. Myszy dorosłe, w wieku do 3 tygodni, wagi 10—12 g zakażano wirusem standardowym w liczbie 15 zwierząt, oraz szczepami polskimi: Wit, pt. 38 i II/19 — w liczbie 20 zwierząt. Ta seria doświadczeń została wykonana wiosną roku 1964.

W serii II (późna jesień 1964) posłużono się myszami białymi Swiss wagi j.w. oraz myszami szczepu R. III, wagi j.w. pochodzącymi z hodowli PZH. W tej serii 20 myszy zakażono wirusem standardowym oraz 44 tymi samymi szczepami polskimi.

#### METODA

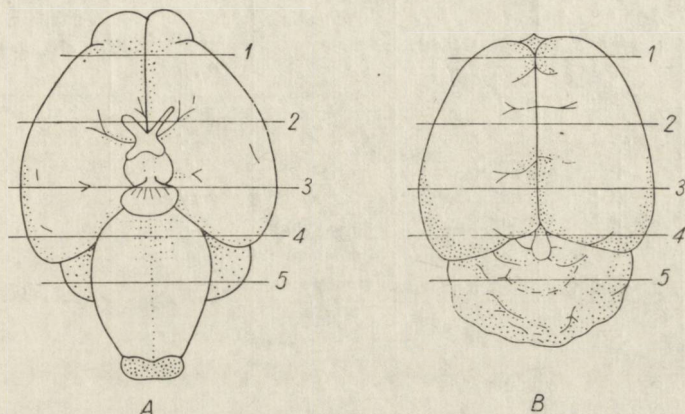
Myszy zakażano zawiesiną mózgu mysiego w objętości inoculum 0,1 ml w podaniach obwodowych oraz 0,03 ml w podaniach domózgowych. Dokładne dawki wirusa w inoculum zaznaczono w tablicach zbiorczych.

Zwierzęta były szczepione wyjściowo w równych grupach ilościowych. Przy kolekcji materiału odrzucano myszy padłe w nocy, bez dokładnej kontroli czasu zgonu, oraz mózgi myszy zbyt uszkodzone bądź to wprowadzeniem inoculatu, bądź postępowaniem technicznym przy wyjmowaniu. Objawy kliniczne występowały u zwierząt zakażonych pomiędzy 2 a 4-tym dniem od inokulacji. Myszy albo padały same, albo były usypiane po wystąpieniu porażenia. Zwierzęta, które nie zachorowały, były usypiane w tym samym czasie, tj. 3—4 dnia od zakażenia.

Do badania histologicznego pobierano mózgi natychmiast po zgonie, po utrwaleniu w formolu mózgi zatapiano w parafinie i krajano w serii ciągłej barwiąc co 25 i 26 skrawek fioletem krezyli i hematoksyliną-eozyną. Grubość skrawków wynosiła 3—5 mikrona.

Wyniki dla każdej grupy przedstawiono w oddzielnych tablicach. Protokoły opisowe podano zbiorczo dla każdej serii. Numeracja tablic jest ciągła, układ jednakowy. W kolumnach 1—6 podano kolejno: oznaczenie przypadku, nasilenie zmian zapalnych w oponach, nasilenie zmian zapalnych w mózgu, martwice tkanki mózgowej, objawy krwotoczne, inne objawy uszkodzenia mózgu, poziom przekroju, na którym koncentracja zmian była największa.

Poziomy przekroju przedstawiono na rycinie 1, opracowanej wg schematu Hummel i wsp. (1966).



Ryc. 1. Schemat podstawy (A) i górnej powierzchni mózgu (B) myszy z zaznaczeniem poziomów (1—5), według których oznaczano topografię największej koncentracji zmian (rysunki wg Hummel i wsp. 1966).

Fig. 1. The scheme of the basis and upper surface of the mouse's brain, with marked levels (1—5), according to that is shown the topography of the largest concentration of changes (drawings according to Hummel et al. 1966).

## WYNIKI

### Seria I. Tabele 1—5

Protokół zbiorczy opisowy dla serii I. Grupy zwierząt 1 i 2 zostały zakażone wirusem amerykańskim standardowym. W obu grupach wirus został podany obwodowo, raz dootrzewnowo, raz do tylnej łapki.

W grupie 1 (tabela 1) dominują wyraźnie zmiany w oponach, przewyższające zmiany w mózgu. W oponach występuje umiarkowany naciek zapalny, przeważnie jedno- lub dwurzędowy, nieco obfitszy dookoła naczyń oponowych. W składzie nacieku przeważają limfocyty i histocyty oraz śródbłonki opon. Tylko w nielicznych przypadkach widoczne są pojedyncze leukocyty. Bardzo często obserwuje się dookoła naczyń wybroczyny krwawe. Naciek jest najwyraźniejszy na podstawie mózgu, szczególnie od poziomu trzeciego ku tyłowi. Niekiedy jednak i na wypukłościach półkul oraz w rowku między półkulami oraz pomiędzy pniem i korą mózgową (gyrus pyriformis) widzi się pojedyncze rzędy komórek naciekowych.

*Tabela 1.* Myszy nieszczepowe. Wirus: standard EEE, pasaż 11, obwodowo do tylnej łapki.  
Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/ 0,03 ic) 10<sup>8</sup> 0,1 ml

*Table 1.* No strain mice. Standard virus EEE, passage 11, periphery to posterior little paw. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup> 0,1 ml

Nr przyp. Case no.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
z. 349/64	+	+	++	+	—	3/4
z. 350/64	+	+—	+	+	—	—
z. 351/64	++	—	++	+	—	—
z. 352/64	+	+—	elektywna elective	+	—	—
z. 353/64	+++	++	elektywna elective	+	—	2/5
z. 354/64	++	—	+—	—	—	—

*Tabela 2.* Myszy nieszczepowe. Wirus; standard EEE, pasaż 11, dootrzewnowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

*Table 2.* No strain mice. Standard virus EEE, passage 11, intraperitoneally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

Nr. przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
z. 509/64	+—	—	—	—	—	—
z. 510/64	+	+—	elektywne elective	—	—	4/5
z. 511/64	+	—	—	—	—	—
z. 512/64	++	+	+	—	—	4/5
z. 513/64	++	++	++	+	—	3/4
z. 514/64	+—	—	—	—	—	—
z. 515/64	+	+	+	—	—	1/4
z. 516/64	+	+—	elektywne elective	—	—	—
z. 517/64	+—	—	—	—	—	—

Tabela 3. Myszy nieszczepowe. Wirus; szczep Wit, pasaż 6, obwodowo, do tylnej łapki. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

Table 3. No strain mice. Virus; strain Wit, passage 6, periphery to posterior little paw. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

Nr przyp. Case No	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śródmózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
z. 543/64	+—	—	—	—	—	—
z. 544/64	++	+	+	—	—	—
z. 545/64	+	+	++	—	—	3/5
z. 546/64	++++	+++	elektywne elective	+	ropne zap. opon meningitis purulenta	2/5
z. 547/64	++	++	—	—	—	—
z. 548/64	+	+	—	+	—	3/5
z. 549/64	++	+	—	+	—	—
z. 550/64	—	+—	—	+	—	—
z. 551/64	—	+—	—	—	—	—
z. 552/64	—	+—	—	—	—	—

Tabela 4. Myszy nieszczepowe. Wirus; szczep pt 38, pasaż 2 (pasażowany przez małpę), obwodowo, do tylnej łapki. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

Table 4. No strain mice. Virus; strain pt 38, passage 2 (through the monkey), periphery to posterior little paw. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>8</sup>—0,1 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śródmózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
z. 343/64	+++	+++	elektywne elective	—	—	—
z. 344/64	++	++	„	++	—	—
z. 345/64	+	+	„	—	—	—
z. 346/64	++	+	„	—	—	3/5
z. 347/64	++	+	„	—	—	—
z. 348/64	++	—	„	—	—	—

Tabela 5. Myszy nieszczepowe. Wirus: szczep II/19, pasaż 13, domózwowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>—0,03 ml

Table 5. No strain mice. Virus: strain II/19, passage 13, intracerebrally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>—0,03 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śródmózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
z. 536/64	—	+—	wklucie incertion	wklucie incertion	—	2/5
z. 535/64	++	+++	+++	wklucie incertion	—	2/5
z. 534/64	++	++	elektywne elective	„	—	3/5
z. 541/64	++	+	++	„	—	3/4

Nacieki przynacyniowe śródmózgowe są albo nieobecne albo minimalne. Do wyjątków należy przypadek z. 353/64 z bardzo dużymi naciekami w oponach i wyraźnymi okołonacyniowymi naciekami w mózgu, koncentrującymi się na poziomach 3/5. Nacieki otaczają przeważnie naczynia małe, zawierają limfocyty i dość znaczną przymieszkę leukocytów. W materiale obserwuje się dwa typy martwic. Martwica elektywna, polegająca na uszkodzeniach, rozpadzie i zaniku neuronów stanowi składnik niecharakterystyczny, występujący zarówno w innych typach zapaleń, jak i w encefalopatiach toksycznych i innych. Drugi typ martwicy polega na ograniczonym, gąbczastym przerzedzeniu podłoża mózgowego; tego typu uszkodzeń nie spotyka się, lub tylko wyjątkowo w zapaleniach doświadczalnych kleszczowych. Martwicę tę w tablicach oznaczano znakiem plus. Małe wynacynienia per diapedesim widoczne są przy licznych naczyniach śródmózgowych. Większe wylewy krwawe pojawiają się, jak już wspomniano wyżej, głównie w oponach.

W grupie pierwszej objawy kliniczne wystąpiły u wszystkich myszy. Zwierzęta z tej grupy padły. W grupie 2 obraz neuropatologiczny był podobny, z tym, że zwierzęta z przewagą oznaczeń (±) nie zachorowały. Materiał zakażony wirusami Wit, pt 38, i II/19 (odpowiednio tabele 3—5) wykazują także zmiany podobne do opisanych powyżej, ale na ogół mniej nasilone. Przypadek z. 546/64 (tabela 3) dotyczy ropnego zapalenia opon, pochodzenia niewątpliwie bakteryjnego, które poprzedzało lub wystąpiło, jako powikłanie spontaniczne, pokrywające obraz do-

świadczalny. W grupie Wit (tablica 3) tylko u dwóch myszy obserwowano i nacieki zapalne, i martwice gąbczaste. W grupie pt 38 (tabela 4) zmiany w oponach i w mózgu były dość znacznie nasilone, przewyższały nie tylko zmiany w grupie Wit, lecz także w grupach standardowych. Obrazy uzyskane u myszy zakażanych szczepem II/19 (tabela 5) są nieporównywalne z pozostałymi ze względu na podanie domózgowe. Niemniej u myszy z. 536/64 z tej grupy nie wystąpiły w ogóle zmiany zapalne. Najprawdopodobniej padła ona na skutek krwotoku po wkłuciu. We wszystkich grupach, zakażanych szczepami polskimi, martwice elektywne występowały częściej niż martwice gąbczaste.

### *Seria II. Tabele 6—12*

Protokół zbiorczy opisowy dla serii II. W grupach przedstawionych w tabelach 6—12 użyto tylko myszy szczepowych. Chorowały wszystkie, lub niemal wszystkie zwierzęta. Nasilenie objawów klinicznych było odpowiednie do zmian histologicznych, dlatego szczegółową orientację łatwo uzyskać z tabel.

Tabele 6—8 przedstawiają wyniki uzyskane po zakażeniu wirusem standardowym. W grupie (tabela) 6 wirus podano domózgowo. Mysz pierwsza padła niewątpliwie na skutek krwotoku pourazowego. Nie wystąpiły u niej żadne zmiany zapalne. Obraz typowy, z martwicami gąbczastymi, obserwuje się tylko u myszy trzeciej, u której podanie zawiesiny musiało nastąpić tylko dooponowo, bo tylko w oponach widoczny jest znaczny krwotok. Zmiany zapalne u tej myszy są wyraźne. U pozostałych myszy z tej grupy zapalenie mózgu jest powikłane rozległymi zmianami martwiczymi pourazowymi, widocznymi na kilku kolejnych poziomach. Zmiany zapalne opon są wyraźne.

Podobne wyniki otrzymano w grupie 7 (tabela 7) zakażonej także domózgowo. Zmiany pourazowe wikłają obraz zmian zapalnych, które zresztą z wyjątkiem przypadku 1 i 5 są bardzo znaczne.

Obraz histologiczny jest najbardziej znamieny w grupie 8, zakażanej wirusem standardowym dootrzewnowo. Poza przypadkiem 2, obserwuje się u myszy w tej grupie wyraźny naciek oponowy (ryc. 2a), przechodzący nierzadko wzdłuż naczyń do mózgu, niekiedy infiltrujący powierzchnowe warstwy kory per continuitatem. Naciek śródmózgowy jest na ogół mniej wyraźny niż oponowy, ale infiltracja dookołonaczyniowa jest niewątpliwa w przypadkach 1, 4, 5, zaznaczona szczególnie wyraźnie na poziomach 4/5. Typowe, ograniczone martwice gąbczaste występują w 5 przypadkach na 6 przebadanych. Obserwuje się je zarówno w związku z naczyniami, jak i w pewnej odległości od naczyń (ryc. 2b).

*Tabela 6.* Myszy białe Swiss. Wirus: standard EEE, pasaż 11, domózgowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

*Table 6.* Swiss white mice. Standard virus EEE, passage 11, intracerebrally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	—	+—	wklucie incertion	wklucie incertion	—	1/4
2	+—	—	++	„	—	—
3	++	++	++	„	—	3/4
4	++	++	wklucie incertion	„	wodogłowie hydrocephalus	4/5
5	++	++	„	„	—	4
6	+++	+	„	„	—	4/5

*Tabela 7.* Myszy RIII. Wirus: standard EEE, pasaż 19, domózgowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

*Table 7.* RIII mice. Standard virus EEE, passage 19, intracerebrally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	—	—	+++	wklucie incertion	—	—
2	++	++	+++	„	—	3/4
3	++	++	++	„	—	3/4
4	+	+	—	„	—	—
5	+—	—	+	„	—	—
6	++	+++	+	„	—	3/4
7	++	—	elektywne elective	„	—	—
8	+++	+	++	„	—	2/3



Tabela 8. Myszy białe Swiss. Wirus: standard EEE, pasaż 19, dootrzewnowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Table 8. Swiss white mice. Standard virus EEE, passage 19, intraperitoneally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	++	+	++	+	-	3/4
2	-	-	elektywne elective	-	-	-
3	+	-	++	+	wodogłowie hydrocephalus	-
4	++	++	++	+	-	4/5
5	++	++	+	+	-	4/5
6	+	+	+	+	-	-

Tabela 9. Myszy białe Swiss. Wirus; szczep pt 38, pasaż 5, domózgowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

Table 9. Swiss white mice. Virus: strain pt 38, passage 5, intracerebrally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>4</sup>-0,03 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	+ -	-	elektywne elective	wklucie incertion	-	3/5
2	-	-	++	"	-	3/5
3	-	-	elektywne elective	"	-	3/5
4	-	-	"	"	-	2/5
5	-	-	"	"	-	2/5
6	-	-	"	"	-	2/5

Tabela 10. Myszy białe Swiss. Wirus szczep. Wit/II/26, pasaż 14, dootrzewnowo. Dawka Wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Table 10. Swiss white mice. Virus; strain Wit/II/26, passage 14, intraperitonealy. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	++	+	+	++	-	3/4
2	++	+ -	++	+	-	3/4
3	++	+	++	++	-	4
4	++	+ -	++	+	-	3/4
5	++	+ -	++	+ -	-	4/5
6	++	+ -	++	++	-	4/5
7	+ -	+ -	elektywne elective	-	-	-
8	++	+ -	++	++	-	4/5
9	+++	+	++	++	-	3/4
10	+	+	+	++	-	3
11	++	+ -	+	++	-	4/5
12	+	+ -	++	++	-	3/4
13	++	+ -	++	++	wodogłowie hydrocephalus	4

Widoczne są także zmiany naczyniowe w postaci tendencji do zarastania światła, szklwienia błony środkowej, oraz martwicy ścian naczyń, w konsekwencji której dochodzi do wynaczynień (ryc. 2c). W przypadku 2 zmiany polegają tylko na rozległych, rozsianych opustoszeniach korowych, z umiarkowaną reakcją astrogleju w otoczeniu (ryc. 2d).

W grupie 9 (tabela 9), w której wirus pt 38 został podany domózgowo uderza brak zmian zapalnych. U zwierząt tych, które padły 2-3. dnia po inokulacji, obserwuje się tylko rozległe zmiany krwotoczne pourazowe oraz bardzo nasilone martwice elektywne w korze, obejmujące obszary znajdujące się także i poza poziomami, na których widoczne są zmiany po wkłuciu.

W grupie zakażonej dootrzewnowo szczepem Wit/II/26 (tabela 10), w całym materiale widoczna jest przewaga nacieków oponowych nad śródmózgowymi. W oponach występują liczne leukocyty, obok limfocytów, histiocytów i śródbłonek (ryc. 3a). Nacieki okołonaczyniowe śródmózgowe są znacznie dyskretniejsze, dotyczą przeważnie małych naczyń, poza tym obserwuje się nastrzyknięcie sieci kapilarów (ryc. 3b). W ścia-

Tabela 11. Myszy białe Swiss. Wirus; szczep pt 38, pasaż 13, dootrzewnowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Table 11. Swiss white mice. Virus; strain pt 38, passage 13, intraperitoneally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śródmózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	—	—	elektywne elective	++	—	1/2
2	+—	—	„	+—	—	—
3	—	—	++	—	—	3
4	+++	+	++	—	—	2/3
5	+	+—	++	+	—	3/5
6	+	—	++	—	—	4/5
7	+++	++	+++	+—	—	3/5
8	++	+	+++	+	—	3/5
9	—	—	++	++	—	—
10	++	+—	+	+—	—	4/5
11	++	++	+++	+—	—	3/4

nach naczyń występują uszkodzenia podobne do obserwowanych w grupach standardowych, z podobnymi wynacznieniami do mózgu (ryc. 3c). Z wyjątkiem przypadku 7, w całym materiale obserwuje się martwice gąbczaste najliczniejsze na poziomach 3/5, uszkadzające zarówno istotę białą, jak i struktury mieszane i korę (ryc. 3d).

W grupie zakażonej szczepem pt 38 dootrzewnowo w przypadku 1 i 2 (tabela 11), wystąpiły tylko martwice elektywne i zmiany krwotoczne. W pozostałym materiale uderza regularne występowanie martwic gąbczastych (ryc. 4a), pojawiających się częściej i w większym nasileniu niż zmiany zapalne. Poza tym obrazy zbliżone są do obserwowanych w grupie Wit i grupach standardowych.

W grupie II/19 (tabela 12), oprócz nacieków zapalnych w oponach (ryc. 4b) i podobnych, jak w grupach poprzednich, nacieków okołonaczyniowych śródmózgowych, spotyka się także w niektórych przypadkach dość liczne nacieki podwysciółkowe i obecność elementów naciekowych w świetle komór (ryc. 4c). Nacieki w tych okolicach mają skład przeważnie limfocytarny, z pojedynczymi tylko leukocytami. Martwice gąbczaste występują we wszystkich przypadkach, grupują się one najczęściej przynaczninowo (ryc. 4d). Wylewy podoponowe i drobne krwotoczki przynaczninowe są stałym składnikiem obrazu.

Tabela 12. Myszy białe Swiss. Wirus; szczep II/19, pasaż 13, dootrzewnowo. Dawka wirusa w inoculum (w LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Table 12. Swiss white mice. Virus; strain II/19, passage 13, intraperitoneally. Inoculum dose (in LD<sub>50</sub>/0,03 ic) 10<sup>7</sup>-0,1 ml

Nr przyp. Case No.	Naciek oponowy Meningeal infiltration	Naciek śród-mózgowy Intracerebral infiltration	Martwice Necrosis	Zmiany krwotoczne Hemorrhagic transformations	Inne zmiany Other changes	Poziom Level of changes
1	++	+	+++	++	-	3/4
2	++	+	+	+	-	-
3	++	++	+	+++	-	-
4	+++	++	++	+++	-	-
5	+	++	+++	++	-	-
6	++	++	+	+	-	-
7	+	+ -	++	++	-	3
8	+	++	+	+ -	-	2/3
9	+ -	+ -	++	+ -	-	3
10	++	+ -	++	+ -	-	3/4
11	+ -	+ -	++	+ -	-	4
12	++	+	+	++	-	4
13	+ -	+ -	+	++	-	2/5
14	++	+	++	++	-	3/4

Pomiędzy grupami szczepionymi wirusami izolowanymi w Polsce i wirusami standardowymi, podanymi na tej samej drodze, nie można zaobserwować uchwytłych wyraźnie różnic jakościowych, czy ilościowych w obrazie mózgu.

#### DYSKUSJA WYNIKÓW

Zmiany występujące w mózgu u myszy, szczepionych obwodowo wirusem standardowym, można przyjąć za wzorzec porównawczy dla grup szczepionych wirusami izolowanymi w Polsce. Na cechy tego obrazu składają się: naciek oponowy rozlany z udziałem leukocytów; naciek okołonaczyniowy śródmózgowy, znacznie słabiej nasilony niż oponowy; martwice gąbczaste, ograniczone, „puste”, przypominające martwice spotykane w materiale sekcyjnym ludzkim; zmiany naczyniowe o charakterze zwyrodnieniowym; duża komponenta krwotoczna. Znamienność tego obrazu wzrasta widocznie w grupach zwierząt zakażanych obwodowo. Reakcje glejowe są niewielkie, wyraźnie drugoplanowe. Uszkodzenia neuronów tzw. banalne i martwice elektywne występują na plan

pierwszy przede wszystkim w przypadkach, w których nie rozwinęły się zmiany zapalne. Topograficznie zaznacza się predylekcja do poziomów kaudalnych, ze znacznym uszkodzeniem jąder podkorowych i struktur śródmózgowia.

W grupach zakażanych szczepami polskimi otrzymano odpowiedź tkankową zupełnie podobną, niekiedy jeszcze bardziej nasiloną. Nie zauważono wyraźniejszych różnic pomiędzy szczepami, być może przebadany materiał był na to za mały.

Obraz uzyskany różni się widocznie od doświadczalnego zapalenia kleszczowego mózgu. Różnice te polegają na obecności praktycznie stałej leukocytów, mocno wyrażonych cechach krwotocznych, przede wszystkim zaś na obecności martwic „pustych”. Natomiast brak jest tak wyraźnej w zapaleniu kleszczowym komponenty mikroglejowej (Osetowska, Wróblewska-Mularczyk 1965, 1966). Zmiany występujące w doświadczalnym EEE u myszy wykazują pewne podobieństwa ze zmianami obserwowanymi u ludzi i zwierząt wyższych (Haymaker 1961, Martin 1966, Osetowska 1967). Dla podstawowego celu niniejszej pracy, decydujące jest podobieństwo pomiędzy materiałem standardowym i materiałem, zakażonym wirusami „autochtonicznymi”.

W grupach zakażanych domózgowo na podkreślenie zasługuje nie tylko mniejsza wartość odpowiedzi neuropatologicznej, lecz także i różnowartość biologiczna padłych zwierząt doświadczalnych. Powinno to stanowić dość istotną wskazówkę dla wirusologów. Mysz, po wkłuciu i wprowadzeniu inokulatu domózgowo, może paść na skutek krwotoku urazowego, rozległej martwicy, martwicy powikłanej odczynem nekrotoksycznym, wreszcie na skutek ostrej encefalopatii toksycznej, znanej ze wczesnych stadiów zakażenia doświadczalnego różnymi wirusami (Manuelidis 1958, Bodian 1948, Jacob 1961). Żadna z tych reakcji nie jest równoznaczna ze swoistym dla danego wirusa zapaleniem mózgu.

Ostatnie zagadnienie do rozpatrzenia nasuwa się w związku z materiałem zwierzęcym w obu seriach. Sprawa popularności badań doświadczalnych i równoczesnego obniżenia wymagań w stosunku do podłoża doświadczalnego została już z pozycji zasadniczych naświetlona bardzo dobitnie w pracach Luszawskiego (1963, 1966). Nie chcemy więc obecnie poruszać jej pryncypialnie, co miałyby się z zasadniczym celem pracy, natomiast warte podkreślenia wydają się momenty istotne dla interpretacji przedstawionych powyżej wyników.

Na 35 zwierząt nieokreślonych bliżej biologicznie tylko 8 dało pełną odpowiedź tkankową, zawierającą wszystkie wymienione wyżej cechy obrazu EEE. U pozostałych zmiany albo wystąpiły w postaci poronnej, albo nie wystąpiły w ogóle, albo wystąpiły objawy innych nieprzewidzianych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Uderza przy tym

fakt, że ta niejednorodność odpowiedzi dotyczy tak grup zakażanych wirusami standardowymi, jak i szczepami polskimi, co zresztą stanowiło okoliczność pomyślną dla podstawowej odpowiedzi doświadczalnej (porównania). Brak objawów zapalenia EEE może być w hodowlach nie kontrolowanych wynikiem uprzedniego kontaktu myszy z wirusem EEE. Przeciwciała w stosunku do wirusów Arbor grupy A Casals były stwierdzane na kontynencie europejskim u ludzi i zwierząt domowych w Czechosłowacji, Jugosławii i Polsce (Wróblewska-Mularczyk i wsp. 1964 (a)). Zoofilne komary przenoszą na ogół wirusa EEE z ptaka na ptaka, ale nie można prawdopodobnie wykluczyć ich kontaktów z drobnymi gryzoniami leśnymi i polnymi. Poza tym nie jest wykluczone także i prawdopodobieństwo przenoszenia wirusa EEE przez kleszcza *Ixodes ricinus* (Casals 1957), który przenosi się z łatwością na drobne gryzonie leśne. Natomiast kontakty pomiędzy myszami z hodowli nieprawidłowo zorganizowanych a polnymi i domowymi myszami agouti należą do przypadków trafiających się w polskich warunkach hodowlanych, niestety, aż nazbyt często.

Przypadkowe bakteryjne zapalenia mózgu i opon, takie jakie obserwujemy w przypadku z. 546/64 (tabela 3), spotyka się nierzadko jako schorzenie spontaniczne w koloniach niekontrolowanych systematycznie anatomopatologicznie. Podobne przypadki napotymano między innymi w hodowli in statu organisationis Drząszcza i Krawczyńskiej na farmie łomiańskiej (Osetowska i wsp. 1966). Dostateczne podejrzenie i niecharakterystycznie wyglądają także przypadki z. 547/64 (tabela 3) i z. 353/64 (tabela 1), w których przy stosunkowo dużych zmianach w oponach i dużych naciekach zapalnych w mózgu uderza brak charakterystycznych martwic gąbczastych. Jest rzeczą jasną, że dla eksperymentatora nie wprowadzonego w patologię spontaniczną zwierząt laboratoryjnych podobne przypadki będą właściwą odpowiedzią zapalną na zakażenie doświadczalne.

Posłużenie się materiałem zwierzęcym niekontrolowanym w tej pracy w okresie wstępnym badań wynikało z trudności zaopatrzeniowych w materiał właściwy. Po uzyskaniu myszy z hodowli własnej i zestawieniu wyników w obu grupach, uznano za właściwe pełne przedstawienie dokumentacji dla dwóch serii z wymienionych powyżej względów dydaktycznych.

#### WNIOSKI

1. Zapalenie mózgu występujące u myszy dorosłej po zakażeniu szczepami EEE izolowanymi w Polsce odpowiada neuropatologicznie zapaleniu uzyskanemu po zakażeniu wirusem standardowym EEE.

2. Zapalenie to charakteryzuje się: obecnością rozlanych nacieków oponowych, zawierających limfocyty, histiocyty i z reguły domieszkę leukocytów; dyskretniejszym, ale o takim samym składzie naciekiem okołonaczyniowym śródmózgowym; obecnością ograniczonych martwic gąbczastych.

3. Uzyskany obraz może być histologicznie różnicowany z doświadczalnym zapaleniem mózgu u myszy wywołanym wirusem kleszczowego zapalenia mózgu.

4. W przypadkach zakażenia myszy domózgowo zgon zwierzęcia może być wywołany samym urazem wkłucia (krwotok), martwicą po wkłuciu powikłaną odczynem zapalnym nekrotoksycznym oraz ostrą encefalopatią toksyczną. W tych przypadkach zgon nie może być traktowany jako jednoznaczna odpowiedź biologiczna na czynnik zakażający.

5. Myszy nieszczepowe, pochodzące z hodowli niekontrolowanych dają różną i trudną do interpretacji odpowiedź tkankową. W przypadkach materiału zwierzęcego nieznanego należy liczyć się z powikłaniem odpowiedzi doświadczalnej chorobami przypadkowymi lub nabytą uprzednio odpornością.

\* \* \*

Autorki dziękują paniom: Maryli Raubo, Barbarze Augustynowicz i Annie Koelichen za opracowanie techniczne materiału oraz panu Ryszardowi Szopińskiemu za wykonanie dokumentacji fotograficznej.

E. Osетовска, З. Врублевска-Мулярчик, А. Тарашевска

#### НЕВРОПАТОЛОГИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕЕЕ, ВЫЗВАННОГО ШТАММАМИ, ИЗОЛИРОВАННЫМИ В ПОЛЬШЕ

#### Содержание

Исследования были проведены на 35 взрослых мышах, происходящих из случайных культур, и на 64 мышах определенного штамма. 15 мышей из группы I и 20 из группы II заражали стандартным американским вирусом ЕЕЕ в качестве контрольного материала. Из штаммов, изолированных в Польше использовали: Вит (II) 26, пт 38 и II/19. Гистологические исследования были произведены на сплошных серийных парафиновых срезах; каждый 25 и 26 срез окрашивался гематоксилин-эозином и фиолетом крезила. Результаты исследований сопоставлены в таблицах 1—12 с данными в отдельных колонках: обозначение случая, инфильтрат оболочки, внутримозговой инфильтрат, некрозы, геморрагические изменения, другие изменения, уровень самого большого наличия изменений. Уровни обозначались согласно схеме, представленной на рис. 1. Энцефалит у мышей после заражения польскими штаммами отвечает картине,

полученной после заражения стандартным вирусом ЕЕЕ. Этот энцефалит характеризуется наличием разлитых инфильтратов оболочек, умеренных, но с постоянным наличием лейкоцитов, наряду с лимфоцитами и гистиоцитами; инфильтратами вокруг мозговых сосудов, значительно слабшими, но с таким же составом; наличием характерных ограниченных губчатых некрозов, многочисленными периваскулярными геморрагиями. Эта картина может гистологически отличаться от клещевого экспериментального энцефалита у мышей. В случаях внутримозгового заражения смерть животных может быть вызвана самой травмой после накола (кровотечение), некротоксическим некрозом, острой токсической вирусной энцефалопатией. Эти ответы не однозначны биологически. В таблицах 1—5 сопоставлен материал от мышей неконтролированной культуры. В дискуссии подчеркивается для дидактических целей, что эти животные дают тканевый ответ, осложненный случайными болезнями (*meningo-encephalitis purulenta*) или ответ более слабый или отрицательный в результате случайно приобретенного иммунитета.

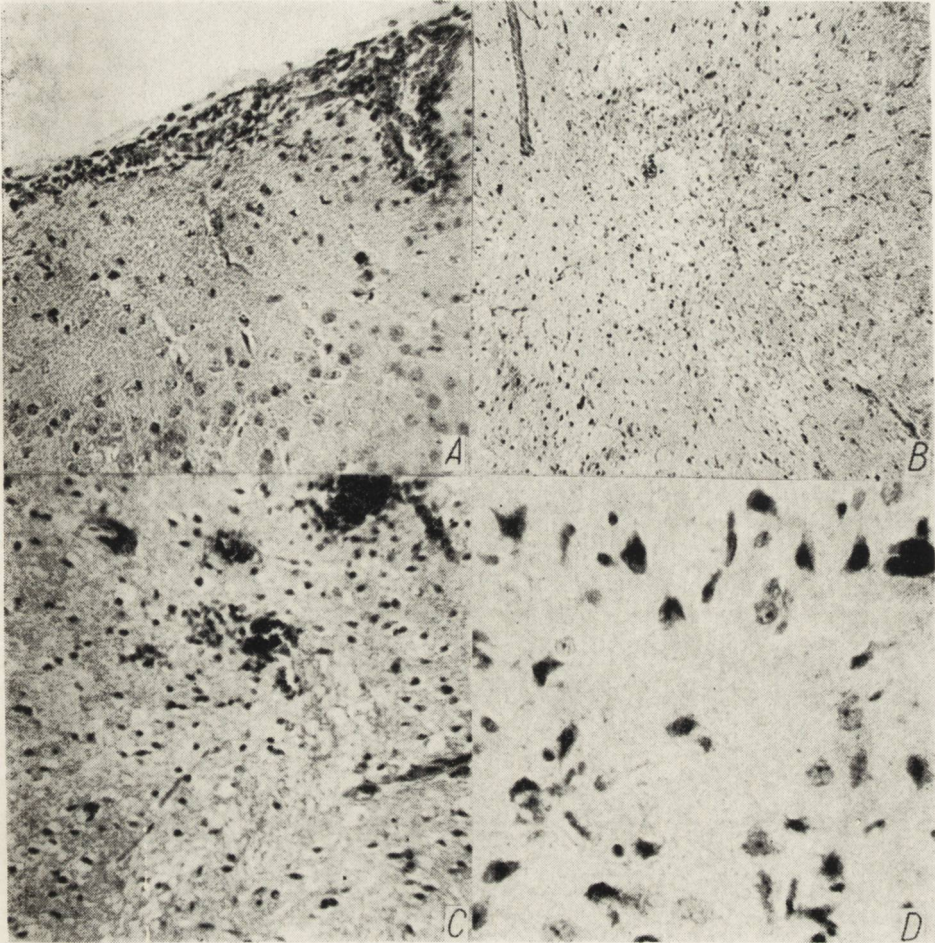
E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk, A. Taraszewska

#### NEUROPATHOLOGY OF EXPERIMENTAL EEE CAUSED BY STRAINS ISOLATED IN POLAND

##### Summary

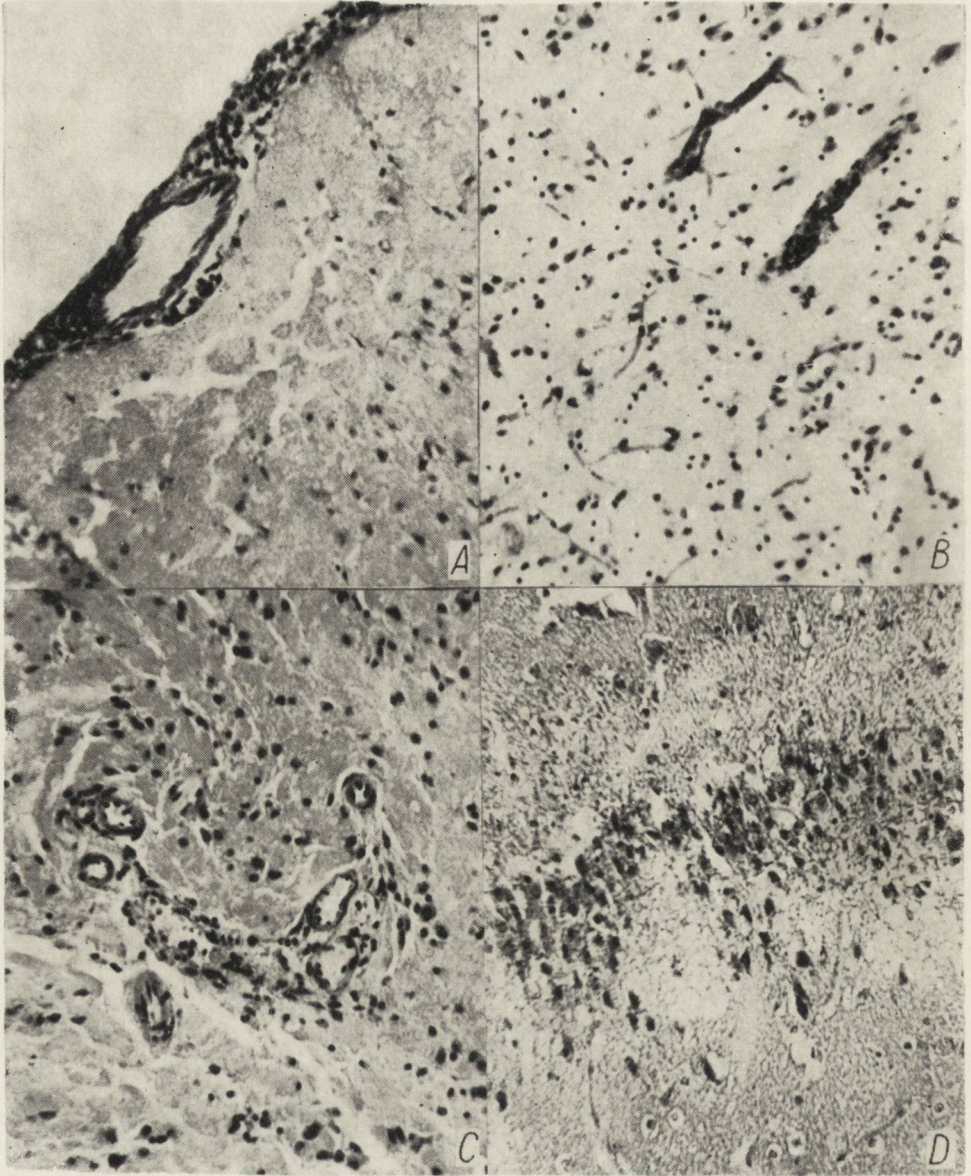
Investigations had been conducted with 35 adult mice, originating from at random breedings, and 64 strain mice. As control material they were infected with the standard American virus EEE. Of the strains isolated in Poland have been used: Wit/II, pt 38 and II/19. Histological investigations had been performed on serial continuous paraffined sections; every 25th and 26th section had been stained with hematoxylin-eosin and with cresyl violet. The results of these investigations are presented in tables 1—12, showing successively in columns: case indication, meningeal infiltration, intracerebral infiltration, necrosis, hemorrhagic transformations, other changes, the level of the greatest exacerbation of changes. The levels were indicated according to the scheme shown in fig. 1. The prevalence of encephalitis in mice after infecting them with the Polish strains corresponds to the picture obtained after infecting with the standard virus EEE. This encephalitis is characterized by the presence of diffused meningeal infiltration, moderate, but with the constant activity of leucocytes, alongside with lymphocytes, and histiocytes, infiltration around the cerebral vessels, significantly weaker, but in the same composition; and the presence of characteristic, limited spongy necrosis, numerous perivascular extravasations. This picture may be histological differentiated with tickborne experimental encephalitis. In cases infected intracerebrally the fall of the animals might be effected just by the injuries after injections (hemorrhage), necrosis, acute toxic virus encephalopathy. These findings are not biologically uniforme. In tables 1—5 is combined the material of mice from uncontrolled breedings. In the discussion, for didactic purposes, is emphasized, that the findings on these animals, show the tissue complicated with incidental diseases (*meningo-encephalitis*) or give a lesser answer, owing to fortuitously acquired immunity.





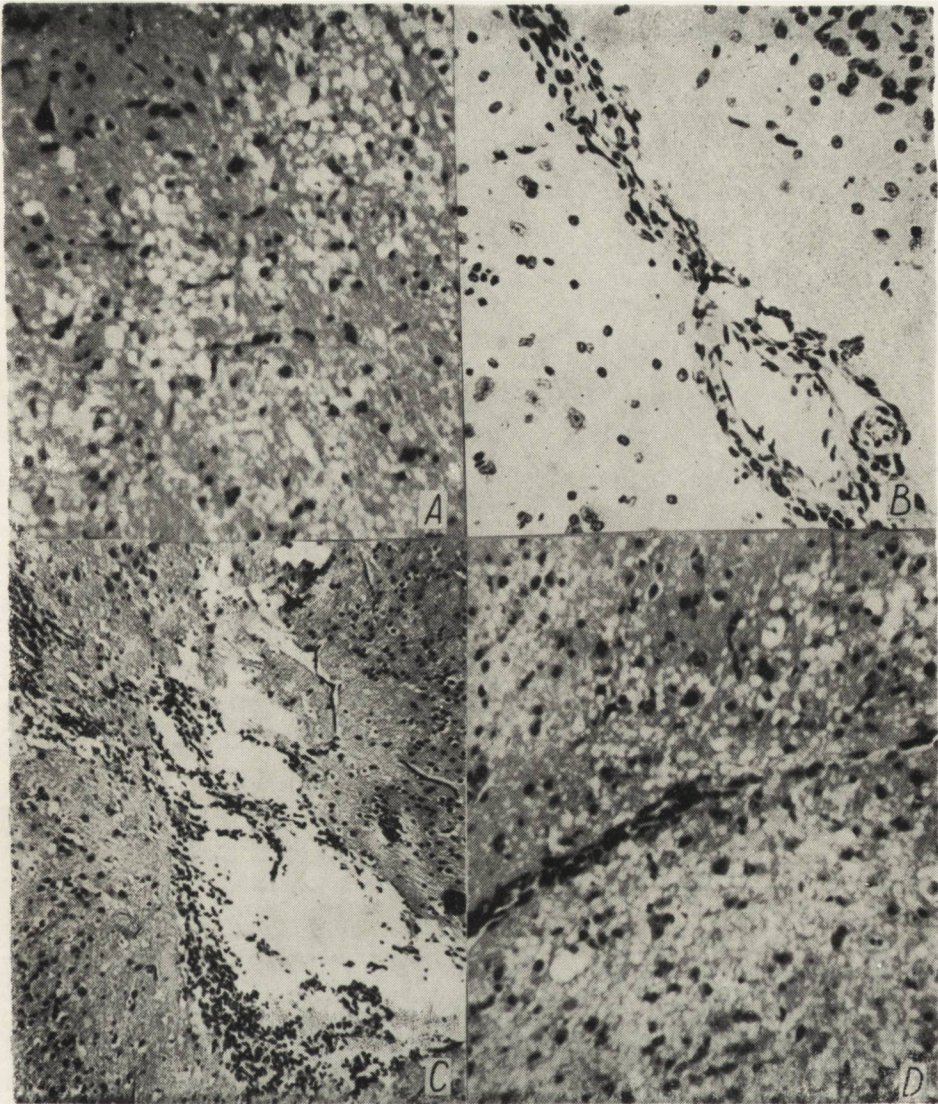
Ryc. 2. Wirus standard EEE, podawany dootrzewnowo. A. Naciek w oponach, częściowo przechodzący do mózgu. Parafina, H—E. pow. 200  $\times$ ; B. Typowe ograniczone martwice gąbczaste. Parafina. H—E. pow. 100  $\times$ ; C. Krwotoczki przy-naczyniowe wskutek rozpadu ścian naczyń. Parafina. H—E. pow. 200  $\times$ . D. Rozległe spustoszenia korowe i rozpad neuronów z umiarkowaną reakcją glejową. Parafina. H—E. pow. 400  $\times$ . Ryciny odpowiadają materiałowi zestawionemu w tabeli 8.

Fig. 2. Standard virus EEE injected intraperitoneally. A. Infiltration in the meninges, partially crossing over to the brain. Paraffin. H-E. Magn.  $\times 100$ ; B. Typical limited spongy necrosis. Paraffin. H-E. Magn.  $\times 100$ . C. Small perivascular hemorrhages effected by the deterioration of the vessels' walls. Paraffin. H-E. Magn.  $\times 200$ . D. Extensive cortical desolation and deterioration of neurons with a moderate gial reaction. Paraffin. H-E. Magn.  $\times 400$  (The figures correspond to the material combined in Table 8).



Ryc. 3. Wirus: szczep Wit/II/26. A. Nacieki oponowy z udziałem licznych leukocytów. Parafina. H-E. pow. 200  $\times$ . B. Dyskretne nacieki przy naczyniach śródmózgowych, nastrzyknięcie sieci kapilarów. Parafina. H-E. pow. 200  $\times$ . C. Zmiany szkliste w ścianach naczyń, martwica z rozpadem ścian i wynaczynienia do tkanki mózgowej. Parafina. Fiolet krezyłu, pow. 200  $\times$ . D. Ograniczone martwice gąbczaste w korze hipokampa. Parafina. H-E. pow. 200  $\times$ . (Materiał zestawiony w tabeli 10).

Fig. 3. Virus: strain Wit/II/26. A. Meningeal infiltration with the presence of numerous leucocytes. Paraffin. H-E. Magn.  $\times$  200. B. Minor infiltrations at the intracerebral vessels, injected a network of capillaries. Paraffin. H-E. Magn.  $\times$  200. C. Hyaline changes in the walls of the vessels, necrosis with deterioration of walls and hemorrhage into the brain tissue. Paraffin. Cresyl violet. Magn.  $\times$  200. D. Limited spongy necrosis in the hippocampus cortex. Paraffin. H-E. Magn.  $\times$  200 (The material combined in Table 10).



*Ryc. 4. A. Wirus: szczep pt 38 (tabela 11): martwice gąbczaste, niezwiązane z naczyniami. Parafina. H-E. pow. 400 X. B. Wirus: szczep II/19. Umiarkowany naciek oponowy, widoczne pogrubienie ścian naczyniowych i zawężenie światła (małe naczynie w prawym rogu ryciny). Parafina. Fiolet krezyłu, pow. 200 X. C. Naciek limfocytny w okolicy układu komorowego i w świetle uszkodzonej i poszerzonej komory. Parafina. H-E. pow. 100 X. D. Martwica gąbczasta przynaczyniowa. Parafina. H-E. pow. 400 X. (Ryciny B—D odpowiadają materiałowi zestawionemu w tabeli 12).*

*Fig. 4. A. Virus: strain pt 38 (Table 11) spongy necrosis, unconnected with the vessels. Paraffin. H-E. Magn. X 400. B. Virus: strain II/19. Moderate meningeal infiltration, evident thickening of the vascular walls and contraction of the lumen (small vessel in the right corner of the figure). Paraffin. Cresyl violet. Magn. X 200. C. Lymphocytous infiltration in the area of the ventricular system, and in the damaged and ventricle chamber. Paraffin. H-E. Magn. X 100. D. Paravascular spongy necrosis. Paraffin. H-E. Magn. X 400. (Figures B—D correspond to the material combined in Table 12).*

## PIŚMIENNICTWO

1. Albrecht P.: Porovnavacia morfológia a experimentálna patogéneza infekcie vírusom klieštovej encefalítidy a vírusom encefalomyelitidy koni východného typu (EEE). Virologický Ústav CSAV. Bratislava 1959. (Maszynopis pracy habilitacyjnej).
2. Bodian D.: The virus, the nerve cell and paralysis. *Bul. J. Hopkins Hosp.*, 1948, 83, 1—107.
3. Casals J.: Viruses: The versatile parasites. I. The Arthropod-borne group of animal viruses. *The New York Acad. of Sci.*, 1957, 19, 219—235.
4. Dobrzyński L., Z. Wróblewska-Mularczykowa, Z. F. Taytsch: Search for new Arboviruses in Poland. IV. Virologic and serologic studies in the Kampinos Forest. *Epidemiological Review*, 1964, 18, 235—244.
5. Fothergill L. D., Dingle J. H., Farber S., Connerly M. L.: Human encephalitis caused by the virus of the Eastern variety of equine encephalitis. *New England J. Med.*, 1938, 22 Sept. 219—411.
6. Haymaker W.: Mosquito-borne encephalitides. *Encephalitides*. Elsevier. Amsterdam 1961.
7. Hummel K. P., Richardson F. L., Fekete E.: Anatomy. Biology of the laboratory mouse. Ed. E. L. Green. McGraw-Hill Book Co. New York 1966.
8. Jacob H.: Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems. *Deut. Zeits. Nervenheilk.*, 1961, 182, 472—491.
9. Jennings W. L., Katheine R. A., Lewis A. L., Bond O. J.: Encephalitis in horses in Hillsborough County. Florida 1964. *Amer. J. Vet. Res.*, 1967, 28, 965—970.
10. Lennette E. H.: Arthropod-borne encephalitides. *Viral encephalitides*. Ed. W. S. Fields, R. J. Blattner. Ch. Thomas. Springfield 1958.
11. Luszawski F.: Zagadnienie zwierząt laboratoryjnych w ujęciu organizacyjnym Polskiej Akademii Nauk. *Zwierz. Lab.*, 1963, I, 9—16.
12. Luszawski F.: Jakich zwierząt używa się w Polsce do eksperymentu? *Zwierz. Lab.*, 1966, 4, 7—22.
13. Manuelidis E.: General histopathological aspects of some experimental viral encephalitides. *Handb. spez. path. Anatomie (Henke-Lubarsch)*. Bd. 13, 2. Springer. Berlin 1958.
14. Martin J. J.: L' encéphalite équine orientale — à propos d'une observation anatomique caractérisée par la prévalence des necroses parenchymateuses. *Neuropat. Pol.*, 1966, 6. Suplement. 539—549.
15. Mollaret P., Schneider J.: Classification épidémiologique et virologique des encéphalites humaines. *Rev. Neurol.*, 1963, 108, 225—266.
16. Moritch H.: Die Arbo-Viren. Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen. Ed. R. Haas, O. Vivell. J. H. Lehmanns. München 1965.
17. Moritch H., Kunz Ch.: Konsultacja osobista, 1965, Warszawa.
18. Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z.: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. Obraz mózgu po zakażeniu domózgowym myszy dorosłych. *Neuropat. Pol.*, 1965, 3, 231—244.
19. Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z.: Neuropatologia doświadczalnego kleszczowego zapalenia mózgu. II. Obraz mózgu u myszy dorosłych po zakażeniu obwodowym. *Neuropat. Pol.*, 1966, 4, 63—81.
20. Osetowska E., Ferens Z., Taraszewska A.: Możliwość oceny biologicznej i przydatności doświadczalnej zwierząt laboratoryjnych na podstawie analizy materiału sekcyjnego. *Zwierz. Lab.*, 1966, 4, 2, 83—108.

21. Osetowska E.: L'encéphalite d'Economo et les encéphalites Arbor. Acta Neurol. Belg., 1967, 67, 172—197.
22. Osetowska E., Wróblewska-Mularczyk Z., Taraszewska A.: Neuropatologia porównawcza EEE. (w przygot. do druku 1969).
23. Tenbroeck C., Merrill M. H.: Serological difference between Eastern and Western equine encephalomyelitis virus. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1933, 31, 217—220.
24. Wróblewska-Mularczyk Z., Żółtkowski Z., Dobrzyński L.: Search for new Arborviruses in Poland. II. Serologic and virologic studies in selected regions in the Warsaw and Białystok provinces. Epidem. Review., 1964, 18, 215—225. (a).
25. Wróblewska-Mularczyk Z., Taytsch Z. F.: Search for new Arborviruses in Poland. V. Preliminary studies on the routes of invasion by new Arborviruses in Poland. Epidem. Review., 1964, 18, 245—251. (b).
26. Wróblewska-Mularczyk Z.: Badania właściwości szczepów ARBO A typu wschodniego końskiego zapalenia mózgu i rdzenia (EEE) izolowanych w Polsce. I. Analiza serologiczna budowy antygenowej szczepów. Med. Dośw. i Mikrobiol., 1966, 18, 147—152.
27. Wróblewska-Mularczyk Z.: Drobn- i wielkołyśinkowe warianty EEE (wirusa wschodnio-końskiego zapalenia mózgu i rdzenia). I. Wyosobnianie wariantów A i D. Med. Dośw. i Mikrobiol., 1967, 19, 363—367 (a), 367—372 (b).

Adres autorów: Warszawa 22, Pasteura 3. Pracownia Neuropatologii Por. C. M. D. i K. PAN.

HANNA JĘDRZEJOWSKA

BADANIA HISTOPATOLOGICZNE  
WEWNĄTRZMIĘSNIOWYCH RUCHOWYCH  
WŁÓKIEN NERWOWYCH  
W POSTĘPUJĄCEJ DYSTROFII MIĘŚNIOWEJ \*)

Klinika Neurologiczna AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr med. I. Hausmanowa-Petrusewicz

WSTĘP

Wybitny rozwój nauk podstawowych w ostatnich latach przyczynił się do znacznego pogłębienia naszej wiedzy o chorobach mięśni; dzięki niemu poznano szereg zagadnień dotyczących powstawania i mechanizmu rozwoju niektórych chorób mięśni. Postęp ten w małym tylko stopniu objął dystrofię mięśniową, w której wiele podstawowych problemów pozostaje nadal nie rozstrzygniętych.

Zgodnie z ogólnie przyjętym podziałem chorób nerwowo-mięśniowych na miopatie, uszkodzenia neurogenne i choroby styku nerwowo-mięśniowego, postępująca dystrofia mięśniowa należy do grupy miopatii i stanowi w niej podgrupę charakterystyczną pod względem klinicznym i genetycznym. Przyjęty jest pogląd, że miejscem ujawnienia się pierwszych zmian morfologicznych w tej chorobie jest włókno mięśniowe, a charakter zmian — zwyrodnieniowy. Oceniając jednak obraz histopatologiczny mięśni w różnych okresach zaawansowania procesu chorobowego, uderzającą cechą jest wielopostaciowość zmian. Szersze, węższe oraz prawidłowej średnicy włókna mięśniowe przemieszane są nieregularnie; niezależnie od wielkości niektóre włókna wykazują zmiany strukturalne, podczas gdy struktura innych pozostaje nie zmieniona. Ta wielopostaciowość zmian, z których większość nie stanowi etapów jednego procesu chorobowego, skłania do poszukiwania czynników warunkujących tę różnorodność. Wydaje się zresztą zupełnie prawdopodobne, że jest ich wiele.

---

\*) Praca wykonana w ramach umowy z NINDB, Bethesda, Maryland, USA (Nr umowy 227 702).

Biorąc pod uwagę zależność cech morfologicznych włókna mięśniowego od stanu połączenia nerwowo-mięśniowego, od stanu unerwiającego je włókna nerwowego, nasuwa się pytanie, w jakim stopniu wewnątrzmięśniowe ruchowe włókna nerwowe wciągnięte są w proces chorobowy w dystrofii i czy wywiera to wpływ na włókna mięśniowe. Próba odpowiedzi na to pytanie stanowiła cel podjętych badań.

Z uwagi jednak na trudności metodyczne związane z badaniem wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych oraz niepełne dane dotyczące ich obrazu morfologicznego w stanie prawidłowym, rozpoczniemy od krótkiego omówienia tych zagadnień, przy czym wiadomości z piśmiennictwa dyskutować będziemy łącznie z własnymi obserwacjami.

#### HISTOLOGICZNE METODY BARWIEŃ WEWNĄTRZMIĘŚNIOWYCH WŁÓKIEN NERWOWYCH

Badania histologiczne włókien nerwowych w znacznym stopniu ograniczone są przez dwa czynniki, tj. łatwość powstawania artefaktów we włóknie nerwowym podczas pobierania wycinka i utrwalania oraz niedoskonałość stosowanych metod barwień.

Spośród metod barwień używanych dziś dla uwidocznienia wewnątrzmięśniowych ruchowych włókien nerwowych i ich zakończeń, na pierwszym miejscu postawić należy impregnację srebrem oraz przyżyciowe barwienie błękitem metylenowym. (Badanie złotem należy już do historii, choć niektórzy autorzy jak np. Carleton w r. 1957, czy Sayen w r. 1962, podkreślają zalety tej metody i uważają ją za dobrą).

Podstawowym niedostatkiem zarówno barwienia srebrem jak i błękitem metylenowym jest brak swoistości w barwieniu oraz niestałość intensywności zabarwienia elementów nerwowych. Solami srebra impregnuje się, poza neurofibrylami, takie struktury jak: miofibryle, jądra komórkowe oraz włókna siateczki i kolagenowe (ryc. 1). Czasem struktury te wybarwione są mocniej aniżeli włókno nerwowe.

Błękit metylenowy wykazuje większą swoistość; nie barwi on z reguły prawidłowych włókien mięśniowych i ich jąder (aczkolwiek czasem może się to zdarzyć), natomiast barwi wąskie włókna mięśniowe — na pewno zanikłe, a zdaniem Coërsa (1955), również regenerujące. Błękit metylenowy barwi ponadto włókna kolagenowe, jądra komórek śród-błonka oraz krwinki czerwone.

Oprócz braku swoistości w wybarwianiu włókien nerwowych, niestałość intensywności zabarwienia poszczególnych struktur nerwowych stanowi czynnik ogromnie utrudniający ocenę materiału. Zachowując jednakowe warunki preparowania materiału często uzyskujemy różne

wyniki; czasami, nawet w obrębie jednego preparatu widzimy różne obrazy. Tak np. błękit metylenowy w zasadzie nie barwi osłonki mielinowej, jednakże niekiedy jest ona widoczna w postaci jasnego rąbka otaczającego włókno nerwowe, czasem zaś wykazuje metachromazję i jest różowa. Wobec powyżej wspomnianych niedoskonałości metod barwień nie budzi zdziwienia fakt, że badania wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych są bardzo mało rozpowszechnione.

Stosowana w naszej pracowni technika barwienia błękitem metylenowym odpowiada metodzie wprowadzonej przez Coërsa i Woolfa (Coërs 1952 i 1955; Coërs i Woolf 1959) z tą różnicą, że autorzy ci wstrzykują barwnik do mięśnia przed jego wycięciem, podczas gdy u nas jest on wstrzykiwany natychmiast po pobraniu wycinka \*). W zasadzie więc metoda stosowana przez nas winna być nazwana „supravitalis”, a nie „intravitalis”. Spośród wielu metod impregnacji srebrem, które wypróbowywaliśmy w naszej pracowni, najlepsze wyniki uzyskano stosując metodę Holmesa \*\*); w ocenie wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych ustępowała ona jednak znacznie barwieniu błękitem metylenowym.

#### OBRAZ HISTOLOGICZNY WEWNĄTRZMIĘŚNIOWYCH RUCHOWYCH WŁÓKIEN NERWOWYCH

Łatwość powstawania artefaktów we włóknie nerwowym w trakcie preparatyki histologicznej oraz niedoskonałość stosowanych metod barwień nie są jedynymi przyczynami hamującymi rozwój naszych wiadomości na temat histologii wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych. Nie mniej istotną rolę odgrywa trudność zdobycia do badania mięśnia od zdrowego człowieka. Czynnikiem tymi tłumaczyć chyba należy fakt, że w piśmiennictwie znajdujemy tylko nieliczne wzmianki dotyczące unerwienia prawidłowego mięśnia. Dysponujemy znacznie większą ilością danych dotyczących materiału zwierzęcego, jednakże ze względu na istnienie różnic gatunkowych w obrazie morfologicznym niektórych struktur nerwowych, a przede wszystkim zakończeń, należy unikać przenoszenia wniosków z obserwacji zwierząt na ludzi.

Nasze doświadczenie w dziedzinie histologii wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych opiera się o badanie wycinków mięśniowych pobranych w czasie zabiegów operacyjnych od chorych nie wykazujących objawów ze strony układu nerwowo-mięśniowego oraz o materiał sek-

\*) Dokładny opis stosowanej przez nas metody znajduje się w pracy opublikowanej w *Neuropatologii Polskiej* 1963, 1, 2, 267—280.

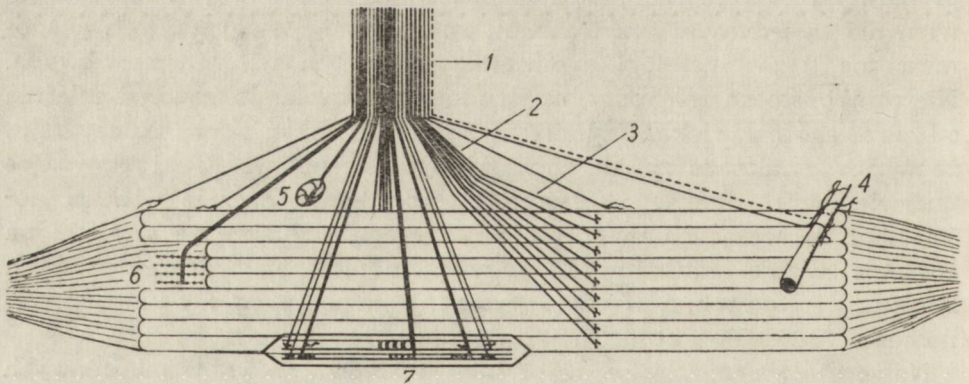
\*\*\*) Wg podręcznika H. W. Carletona — *Histological Technique*. Oxford Univ. Press, London 1957, III wyd.



cyjny dotyczący ludzi zmarłych śmiercią nagłą. Pierwsze — badane były przyżyciowo błękitem metylenowym, drugie — poddane impregnacji srebrem wg Holmesa. Ponadto w obu grupach wycinki mięśniowe barwione były hematoksyliną i eozyną oraz met. Van Gieson.

Przypadkowość miejsca pobierania wycinka spowodowała, że na 50 przyżyciowych badań zaledwie w 8 przypadkach widoczne były wewnątrzmięśniowe ruchowe włókna nerwowe. Spośród 22 mięśni pobranych na sekcji od 7 zmarłych, obecność włókien nerwowych stwierdzono w 8 mięśniach (od 6 zmarłych). We wszystkich przypadkach, w których oceniano unerwienie, mięśnie, w badaniu histologicznym, zmian nie wykazywały. Wiek pacjentów, u których przeprowadzono barwienie błękitem metylenowym wahał się w granicach 3—71 lat (3, 3, 4, 6, 9, 13, 42, 71). Materiał autopsyjny pochodził od zmarłych w wieku od 20 do 60 lat (20, 38, 40, 48, 57, 60). Barwienie błękitem metylenowym dotyczyło następujących mięśni: tensor fasciae latae (2), quadriceps femoris (4), gluteus maximus (1), biceps brachii (1). Impregnacja srebrem uwidoczniła włókna nerwowe w następujących mięśniach: iliopsoas (2), pectoralis major (1), quadriceps femoris (2), psoas major (2), rectus abdominis (1).

Na podstawie badań wielu autorów schemat ruchowego i czuciowego unerwienia mięśnia poprzecznie prążkowanego przedstawia się następująco: (schemat 1).



Schemat 1. Unerwienie ruchowe i czuciowe mięśnia poprzecznie prążkowanego na podstawie nieco zmienionych schematów: Adamsa, Denny-Browna i Pearsona (1962), Boyda (1962) i Woolfa (1962).

Scheme 1. Scheme of motor and sensory innervation of a striped muscle (slightly modified after Adams, Denny-Brown and Pearson — 1962, Boyd — 1962 and Woolf — 1962):

1 — pęczek wewnątrzmięśniowy — intramuscular nerve bundle; 2 — pęczek końcowy — terminal nerve bundle; 3 — końcowe włókno nerwowe — terminal nerve fibre; 4 — tętnica — artery; 5 — ciało Golgi-Mazzoniego; 6 — narząd ścięgniasty — tendon organ; 7 — wrzeciono mięśniowe — muscle spindle.

Wewnątrzmięśniowy pęczek nerwowy stanowi wewnątrzmięśniową część nerwu obwodowego, leży w perimysium i składa się z włókien nerwowych o różnych średnicach (ryc. 1, 2). Włókna ruchowe układu  $\alpha$  unerwiające pozawrzecionowe włókna mięśniowe mają w tym odcinku średnicę od 8 do 14  $\mu$  wg Adamsa i wsp. (1962), a od 6 do 20  $\mu$  wg Buchthala (1961) i stanowią około 50% włókien rdzennych. Cieńsze włókna ruchowe o średnicy od 2 do 7  $\mu$  należą do układu  $\gamma$  i jak się uważa, unerwiają wyłącznie wewnątrzwrzecionowe włókna mięśniowe. Przez większość autorów przyjęty jest pogląd, że włókna układu  $\alpha$  mogą dzielić się na każdym poziomie swego przebiegu, najwięcej jednak odgałęzień tworzy się w odcinku wewnątrzmięśniowym, szczególnie w miejscu podziału wewnątrzmięśniowego pęczka nerwowego na pęczki końcowe (Adams i wsp. 1962, Buchthal 1961, Feinstein i wsp. 1955, Tięgs 1953, Wohlfart 1957). Obserwacje nasze potwierdzają ten pogląd (ryc. 3); nie możemy zatem zgodzić się ze stanowiskiem Coërsa i Woolfa (1959), zdaniem których obecność odgałęzień w obrębie pęczków nerwowych jest wyrazem zmian chorobowych.

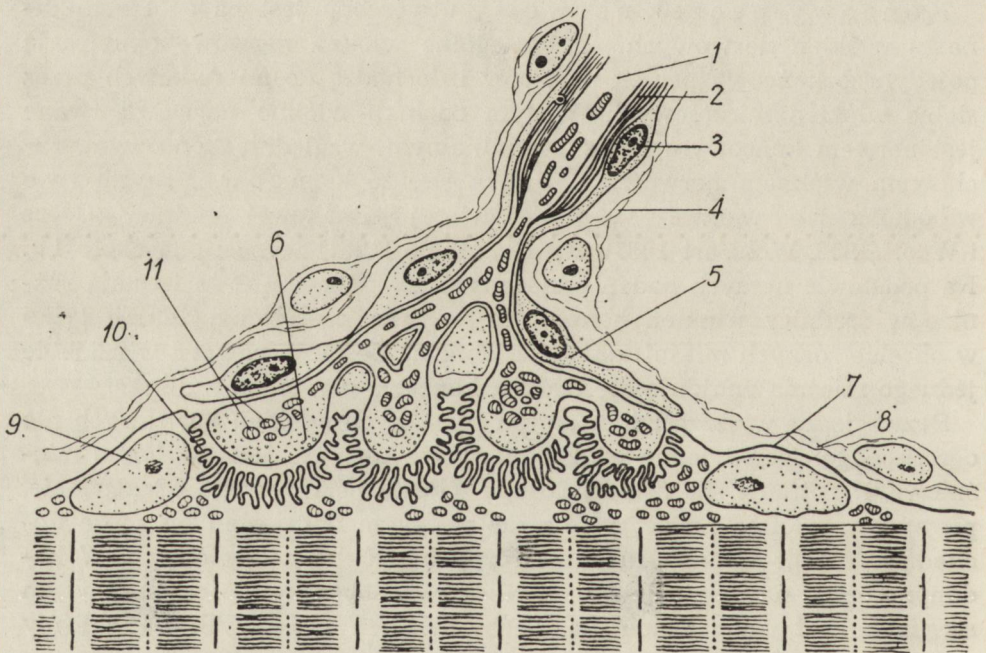
Końcowy pęczek nerwowy utworzony jest na ogół z kilkunastu włókien nerwowych. Poszczególne włókna nerwowe opuszczają pojedynczo końcowy pęczek nerwowy i dochodzą do unerwianych przez siebie włókien mięśniowych. W tym odcinku włókno nerwowe zwane jest nerwem końcowym lub subterminalnym, względnie końcowym, ruchowym włóknem nerwowym. Uważa się, że końcowe, ruchowe włókna nerwowe są mniej więcej jednakowej średnicy (Coërs i Woolf 1959, Wohlfart 1957); wg Buchthala (1961) wynosi ona około 1  $\mu$ . Na podstawie naszych badań odnosimy jednak wrażenie, że istnieją różnice w średnicy włókien końcowych — przypuszczamy, że nie tylko w obrębie różnych mięśni jednego osobnika, ale może nawet i w zakresie jednego mięśnia znajdują się włókna końcowe o różnym kalibrze.

Bezwzględna większość końcowych ruchowych włókien nerwowych nie oddaje odgałęzień i jedno włókno nerwowe unerwia jedno włókno mięśniowe. Przyjmuje się, że co dziesiąte włókno nerwowe ma odgałęzienie, przy czym włókno macierzyste wraz ze swym odgałęzieniem może dochodzić do tego samego, lub dwu różnych włókien mięśniowych. W badanym przez nas materiale uzyskaliśmy podobne wartości, przy czym stosunek liczby odgałęzień do liczby włókien końcowych nazwaliśmy wskaźnikiem odgałęzień.

W różnicowaniu pomiędzy fizjologicznym a chorobowym odgałęzieniem Woolf (1964) podkreśla znaczenie kąta pod jakim odchodzi ono od włókna macierzystego. Twierdzi on mianowicie, że fizjologiczne odgałęzienia tworzą odwróconą literę Y — nigdy nie odchodzą pod kątem prostym. Wydaje się jednak, że nie jest to reguła bezwzględna (ryc. 4).

Końcowe włókno nerwowe zbliżając się do włókna mięśniowego traci osłonkę mielinową i dochodząc do tzw. „wyspecjalizowanego obszaru zmodyfikowanej sarkoplazmy” („*sole plate*” w terminologii Kühnego) włókno osiowe ulega podziałowi na cienkie odgałęzienia — rozgałęzienia końcowe („*terminal arborisation*”). Rozgałęzienia końcowe stanowią przedsynaptyczną część płytki ruchowej. Wygląd ich jest różny w zależności od metody barwienia; metody neurofibrylarne uwidaczniają cienkie odgałęzienia kończące się mniej lub bardziej wyraźnymi zgrubieniami (zgrubienia końcowe).

W obrębie płytki ruchowej stwierdza się obecność różnych typów jąder komórkowych. Są to: jądra własne zakończenia (*sole plate nuclei*, *fundamental nuclei*, *Sohlenkerne* Kühnego), jądra fibrocytów z osłonki Keya i Retziusa, jądra komórek Schwanna (*arborisation nuclei*) oraz jądra śródbłonnków przyległych kapilarów. (Dokładny opis morfologiczny tych elementów znajduje się m. in. w pracach: Couteaux — 1960, Gutmann i Young — 1944 oraz Zacks — 1964).



Schemat 2. Płytki ruchowej u człowieka (nieznacznie zmieniony schemat Coërsa — 1964).

Scheme 2. Human motor end-plate (scheme slightly modified after Coërs — 1964):  
 1 — włókno osiowe — axon; 2 — osłonka mielinowa — myelin sheath; 3 — jądro komórki Schwanna — nucleus of Schwann cell; 4 — osłonka Hemlego — Henle sheath; 5 — teloglej — teloglia; 6 — pęcherzyki synaptyczne — synaptic vesicles; 7 — sarkolemma; 8 — endomysium; 9 — jądro własne płytki — nucleus of the sole plate; 10 — fałdy synaptyczne — synaptic folds; 11 — mitochondria.

Jak wykazują badania mikroskopowo-elektronowe w zgrubieniach końcowych znajdują się mitochondria, aksoplazma i pęcherzyki synaptyczne (schemat 2). Z uwagi na to, że srebro barwi jedynie neurofilamenty, a błękit metylenowy barwi nadto mitochondria i aksoplazmę, ta druga metoda uważana jest dziś za najlepszą, aczkolwiek daleką od doskonałości, metodę barwienia zakończeń ruchowych.

Rodzaje zakończeń ruchowych. Uważa się, że u ludzi, jak zresztą u wszystkich ssaków, zakończenia ruchowe w pozawrzeciennych włóknach mięśniowych są typu „en plaque”, należą do układu  $\alpha$  i różnią się między sobą jedynie wielkością, która jest proporcjonalna do średnicy włókna mięśniowego (Anzenbacher i Zenker — 1963, Coërs — 1964, Denny-Brown — 1958, Robertson — 1960, Tiegs — 1953, Zacks — 1964/i wg Coërsa (1955) i waha się w granicach 10—80  $\mu$  (pomiar dotyczyły obszaru aktywności acetylocholinesterazy).

Jedynym uznanym wyjątkiem są mięśnie zewnętrzne gałki ocznej, w których poza zakończeniami typu „en plaque”, znajdować się mają zakończenia typu „en grappe” (Hess — 1962a i 1962b, Kupfer — 1960). Jednakże czy występowanie zakończeń typu „en grappe” ograniczone jest do mięśni zewnętrznych gałki ocznej pozostaje zagadnieniem otwartym wobec spostrzeżeń niektórych autorów, zdaniem których zakończenia te obecne są w różnych mięśniach szkieletowych u ssaków (Häggqvist i Lindberg — 1962, Manolov — 1963) i ludzi (Krüger — 1960).

Materiał nasz jest zbyt skąpy, by uzasadniał zajęcie zdecydowanego stanowiska na ten temat. W badanych przypadkach (poza jednym o którym będzie mowa dalej) zakończenia wykazywały podobną między sobą budowę (ryc. 5). Zastanawia mały rozmiar tych zakończeń — nie można wykluczyć, że uzyskaliśmy tylko część rozgałęzień końcowych.

Nieliczne mikroskopowo-elektronowe badania zakończeń ruchowych u ludzi ujawniły pewien ich polimorfizm, jednakże jak dotąd nie potwierdziły obecności w mięśniach kończyn i tułowia zakończeń typu „en grappe” (Coërs i de Harven — 1962, de Harven i Coërs — 1959, Zacks — 1964).

Wzorzec unerwienia ruchowego włókien mięśniowych. Ocenie unerwienia włókien mięśniowych służą tzw. wskaźniki unerwienia: absolutny i czynnościowy. Wskaźnikiem absolutnym nazywamy stosunek liczby zakończeń powstałych z określonej liczby końcowych włókien nerwowych do liczby tych włókien. Czynnościowy wskaźnik unerwienia wyraża się stosunkiem liczby włókien mięśniowych unerwianych przez określoną liczbę końcowych włókien nerwowych do liczby tych włókien nerwowych. Wg obliczeń Coërsa (1955) absolutny wskaźnik unerwienia wynosi 1,13 : 1, czynnościowy — 1,9 : 1. Technika, jaką posługiwaliśmy się w pracy, z uwagi na brak możli-

wości prześledzenia włókna mięśniowego i nerwowego na całym ich przebiegu, nie pozwala na określanie powyższych wskaźników.

Przyjęty jest pogląd, że bezwzględna większość włókien mięśniowych w mięśniach szkieletowych posiada po jednym zakończeniu ruchowym. Nie jest jednakże określone, jaki odsetek włókien mięśniowych ma więcej niż jedno zakończenie. Zdaniem Coërsa i Woolfa (1959) 2,3% włókien mięśniowych posiada po dwa odrębne zakończenia; prace Christensena (1959) wskazują, że odsetek ten jest wyższy.

Dopuszczając możliwość występowania w pojedynczych włóknach mięśniowych dwu odrębnych zakończeń wszyscy zgodni są co do tego, że pochodzą one z jednego włókna końcowego. Możliwość wieloneuronowego unerwienia włókna mięśniowego u ludzi dyskutowana jest jedynie w odniesieniu do mięśni zewnętrznych gałki ocznej (Tiegs 1953), mięśni krtani (König i von Leden 1961, Rossi i Cortesina 1965) i mięśni języka (Li-Ling 1966). Wieloneuronowe unerwienie włókien mięśniowych niektórych mięśni szkieletowych u kota opisali Hunt i Kuffler (1954).

Zmiany „fizjologiczne” w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych. Określenie to odnosimy przede wszystkim do zmian występujących w wieku starszym. I tak Wohlfart (1957) obserwował zwiększenie się liczby odgałęzień w pęczkach wewnątrzmięśniowych i obecność zgrubień w przebiegu włókien nerwowych u ludzi starszych, a Gutmann i Hanzlikova (1965) stwierdzili obecność wyraźnych zmian w zakończeniach ruchowych (podobnych zresztą do zmian w odnerwieniu) u starych szczurów. W naszym materiale widoczne były zmiany w przypadku 71-letniej kobiety z urazowym złamaniem szyjki kości udowej. Zmiany we włóknach nerwowych pęczka nerwowego wyrażały się obecnością ograniczonych obrzmień w paru włóknach oraz obecnością różnej wielkości owalnych zgrubień w jednym (ryc. 6). Ponadto widoczne były wyraźne różnice w średnicy końcowych włókien nerwowych i w kształcie zakończeń. Średniego i grubszego kalibru włókna nerwowe tworzyły zakończenia o względnie prostej budowie (ryc. 7 i 8); zakończenie cienkiego włókna przedstawiało się w postaci „grona” słabo zabarwionych, okrągłych i owalnych pęcherzyków (ryc. 9). Oceniając ten obraz nasunęło się pytanie, czy spostrzegane różnice w średnicy włókien końcowych i budowie zakończeń są wyrazem zmian chorobowych, czy też może odbijają one pewne fizjologiczne zróżnicowanie morfologii zakończeń. Pytanie to pozostaje tymczasem bez odpowiedzi. Poza występowaniem zmian w wieku starszym, wiek dziecięcy również przedstawia sobą pewne odrębności, bowiem całe „drzewo” inercyjne jest u dzieci mniejsze (Coërs i Woolf 1959). Niezależnie jednak

od wieku, niekiedy spotkać można zmiany w pojedynczych włóknach nerwowych u „zdrowych” osobników (Reske—Nielsen i wsp. 1965; nasz własny materiał). Przepuszczalne mechanizmy prowadzące do ich powstania wymagałyby długiej dyskusji, którą z braku miejsca, pomijamy.

Podsumowując omawiane powyżej zagadnienia trzeba stwierdzić, że niepełna znajomość fizjologicznego zróżnicowania budowy zakończeń, wzorca unerwienia oraz przyczyn, częstości i charakteru występowania „przypadkowych” zmian we włóknach nerwowych stwarza podstawowe trudności oceny materiału chorobowego. Należy oczekiwać, że zagadnienie różnic strukturalnych pomiędzy zakończeniami wyjaśnione zostanie dzięki badaniom w mikroskopie elektronowym. Inne zagadnienia powinny być rozwiązane badaniami histologicznymi, jednakże pod warunkiem podjęcia szerokich badań i ulepszenia stosowanych technik.

ZMIANY HISTOLOGICZNE  
W WEWNĄTRZMIĘŚNIOWYCH RUCHOWYCH WŁÓKNACH NERWOWYCH  
W RÓŻNYCH CHOROBYCH MIĘŚNI  
ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM ZMIAN  
WYSTĘPUJĄCYCH W POSTĘPUJĄCEJ DYSTROFII MIĘŚNIOWEJ

W wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych wyróżnia się w zasadzie zmiany zwyrodnieniowe i zmiany związane z procesem odnowy, jednakże fakt, że u podstawy tej klasyfikacji leży wyłącznie opis morfologiczny, przesądza o jej niedokładności. Ocena histologiczna ograniczona jest w pierwszym rzędzie tym, że często nie daje się ustalić, która struktura włókna nerwowego (włókno osiowe, osłonka mielinowa, komórka Schwanna) uległa zmianie (dotyczy to przede wszystkim preparatów barwionych błękitem metylenowym). Ponadto obraz morfologiczny nie pozwala często na określenie, czy obserwowana zmiana jest wykładnikiem procesu zwyrodnieniowego czy procesu odnowy. Najwięcej wątpliwości wzbudza ocena różnego rodzaju zgrubień włókna nerwowego. Zgrubienia te mogą różnić się między sobą kształtem, wielkością i intensywnością wychwytywania barwnika. Praktycznie nie istnieją żadne kryteria ich podziału. Ten sam rodzaj zmian przez jednych autorów nazywany jest obrzmieniem („*swelling*”), przez innych — zgrubieniem („*enlargement*”). Niektórzy autorzy jak np. Coërs (1952, 1955, 1964), Mc Dermot (1961) czy Woolf (1963, 1964) wszystkie zgrubienia widoczne na przebiegu włókna nerwowego odnoszą do zmian zwyrodnieniowych, podczas gdy np. Wohlfart (1957, 1958, 1961) obecność ich łączy z procesem odnowy. Na podstawie badań w mikroskopie elektronowym można przypuszczać, że część tych zgrubień jest wyrazem zmian zwyrodnieniowych, część zaś — procesu regeneracji, przy czym

mogą one nie różnić się między sobą w obrazie histologicznym (Blümcke i wsp. 1966). Podobnie sprawa się przedstawia w odniesieniu do cienkich „paciorkowatych” włókien nerwowych i zakończeń o uproszczonej budowie. Zarówno jedne jak i drugie mogą być pochodzenia zwyrodnieniowego bądź wyrazem procesu odnowy. Przekształcenie się regularnych rozgałęzień i zgrubień końcowych w jedno lub parę dużych, nieregularnych zgrubień, uważane jest za zmianę zwyrodnieniową.

Stopniowo postępujący proces zwyrodnieniowy prowadzi do rozpadu zakończenia i włókna końcowego. Miejsce rozpadłego zakończenia zajmuje cytoplazma komórek Schwanna (Polikarpowa i wsp. 1964 — badania histologiczne; Johnson i Woolf 1965 — badania mikroskopowo-elektronowe).

Proces odnowy polega na tworzeniu się odgałęzień, które odchodzić mogą zarówno od nie uszkodzonych jak i zmienionych włókien nerwowych (Coërs i Woolf 1959, Woolf 1964). Nowo utworzone odgałęzienia zdrowych włókien nerwowych wyrastają podobnie, jak dzieje się to w normie, w przewężeniach Ranviera (Causey i Hoffman 1955, Wohlfart 1957, 1958).

W obrębie wewnątrzmięśniowego włókna nerwowego odróżnia się, w zależności od poziomu odejścia, odgałęzienia oboczne, końcowe i ultraterminalne (Coërs 1965). Odgałęzienia oboczne odchodzą od włókna nerwowego na wysokości pnia lub pęczka, końcowe — od włókna końcowego, ultraterminalne — od rozgałęzień końcowych lub stożków wzrostowych. (Nieporozumienia w mianownictwie mogą wynikać z faktu, że do lat 50-tych określenie „odgałęzienia oboczne” odnosiło się do bocznie wyrastających z włókna nerwowego na różnych poziomach jego przebiegu, a „odgałęzienia końcowe” — do włókien nerwowych wyrastających po przecięciu nerwu z obwodowej części dośrodkowego kikuta).

Nowo powstałe odgałęzienia kończą się w tkance łącznej tzw. stożkami wzrostowymi („*growth cone*”), bądź też dochodzą do włókien mięśniowych i tworzą tam nowe zakończenia. Nowo powstałe zakończenia początkowo są małe (por. wyżej trudności w różnicowaniu zmian w zakończeniach), następnie zaś „dorastają” i przybierają normalną postać. jednakże zdaniem Woolfa (1964) czasem nie osiągają one prawidłowego stopnia dojrzałości i pozostają mniejsze niż prawidłowe.

Jeżeli odgałęzienia tworzą nowe zakończenia w poprzednio odnerwionych włóknach mięśniowych, stanowi to proces reinerwacji; jeżeli zaś nowo powstałe odgałęzienie tworzy połączenie z prawidłowo unerwionym włóknem mięśniowym — jest to proces hyperneurotyzacji. W związku z pojęciem „hyperneurotyzacja” wyłania się wątpliwość, czy odnosi się ono do obecności więcej niż jednego zakończenia we włóknie mięśni-

wym (tak np. definiuje je Zacks 1964), czy też oznacza ono unerwienie włókna mięśniowego przez różne końcowe włókna nerwowe (tak np. uważa Tiegs 1953).

Liczne odgałęzienia dochodząc do jednego włókna mięśniowego tworzą tam bądź jedno rozległe, nadmiernie rozwinięte, złożone zakończenie, bądź też wiele odrębnych, małych zakończeń. Coërs i Woolf (1959) oraz Coërs (1965) uważają, że pomiędzy licznymi odgałęzieniami mogą powstawać połączenia; stan taki nazywają „neurocladism”. Nowo powstałe odgałęzienia unerwiać mogą nie jedno a kilka włókien mięśniowych, przy czym nierzadko dochodzi do unerwienia jednego włókna mięśniowego przez odgałęzienia pochodzące od różnych końcowych włókien nerwowych.

We wszystkich chorobach nerwowo-mięśniowych spotkać można podobne zmiany w obrębie wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych. Uważa się, że pewną swoistość wykazują jedynie zmiany w zakończeniach w miastenii (Bickerstaff i Woolf 1960, Coërs 1966, Mc Dermot 1960). Przyjęty jest pogląd, że zjawiskiem odróżniającym uszkodzenie neurogenne od pierwotnie mięśniowego jest proces reinerwacji charakterystyczny dla tych pierwszych. Niemniej jednak Woolf w 1963 r. doniósł o obecności reinerwacji w miopatii tyreotoksycznej i w zapaleniu wielomięśniowym. Obserwacje te, jak również spostrzeżenie, że w dystrofii miotonicznej i miastenii zmiany w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych widoczne są w obszarach mało zaawansowanych zmian w mięśniach (Mc Dermot 1960, 1961) skłoniły Coërsa w 1965 r. do wysunięcia przypuszczenia, że w niektórych miopatiach obok uszkodzenia pierwotnie mięśniowego istnieje pierwotne uszkodzenie włókien nerwowych.

Dane dotyczące zmian w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych w dystrofii są bardzo niepełne. Badania przy użyciu metod impregnacji srebrem wykazały obecność zmian wstecznych z jednoczesnym pomnożeniem jąder własnych w obrębie niektórych płytek (Falin i Kanarejkin 1940) oraz obecność odgałęzień odchodzących od końcowych włókien nerwowych (Falin i Kanarejkin 1940, Bowden i Gutmann 1946, Henriksson 1960). Odgałęzienia te kończyły się bądź stożkami wzrostowymi w tkance łącznej, bądź też tworzyły niedojrzałe zakończenia we fragmentach rozpadłego włókna mięśniowego (Henriksson 1960). Obserwacje materiału barwionego przyżyciowo błękitem metylenowym zostały podsumowane przez Coërsa w 1965 r. Autor ten stwierdza, że morfologia zmian w nerwach ściśle zależy od stopnia zaniku włókien mięśniowych i rozrostu tkanki łącznej. W średnio zajętych mięśniach widoczne są jedynie, większe niż normalnie, różnice w wielkości zakończeń, co odpowiada większym niż w normie różnicom średnicy włókien mięśniowych.



W bardziej zaawansowanym okresie procesu chorobowego obserwuje się cienkie, paciorkowate włókna biegnące równoległe do włókien mięśniowych. Tworzą one małe zakończenia we włóknach mięśniowych, bądź też kończą się zgrubieniami w śródmiąszkowej tkance łącznej. Czasem duże, złożone zakończenia widoczne są nie tylko w szerokich, ale i wąskich włóknach mięśniowych. Utworzone są one z kilku zakończeń i czasem zaopatrywane przez dwa różne włókna końcowe. Stosując tę samą metodę barwienia tj. błękit metylenowy, Stephens i Gold (1963) obserwowali większą różnorodność zmian. Stwierdzili oni obecność kulistych obrzmień we włóknach nerwowych zarówno w obrębie pęczków nerwowych jak i włókien końcowych oraz zwrócili uwagę, że jedno odgałęzienie może dochodzić do 3—5 włókien mięśniowych. Seitz (1965) nie potwierdził wprawdzie obecności zmian we włóknach nerwowych pęczków wewnątrzmięśniowych w dystrofii, ale podkreślał bogactwo odgałęzień, co prowadziło do zwiększenia absolutnego i czynnościowego wskaźnika unerwienia.

Wszyscy powyżej cytowani autorzy uważają, że zmiany we włóknach nerwowych w dystrofii są wtórne w stosunku do zmian w mięśniach, wspominają o przypuszczalnych czynnikach, które prowadzą do wystąpienia zmian, nie podnoszą jednak zagadnienia możliwości wpływu zmian we włóknach nerwowych na obraz morfologiczny włókien mięśniowych. Celem próby wyjaśnienia tego zagadnienia podjęto badania uwzględniające rodzaj zmian w wewnątrzmięśniowych ruchowych włóknach nerwowych, częstość ich występowania, przybliżony czas powstania oraz zależność pomiędzy obrazem morfologicznym włókien nerwowych i włókien mięśniowych ze szczególnym zwróceniem uwagi na zależność pomiędzy morfologią końcowego włókna nerwowego i unerwianego przez nie włókna mięśniowego.

## BADANIA WŁASNE W POSTĘPUJĄCEJ DYSTROFII MIĘŚNIOWEJ

### *Material i metoda*

Material stanowiły wycinki mięśniowe pobierane od chorych z postępującą dystrofią mięśniową, którzy przebywali w Klinice Neurologicznej AM w Warszawie w latach 1961—1967. Rozpoznanie choroby ustalano na podstawie badania fizykalnego, elektromiograficznego, badań biochemicznych surowicy krwi i badania histopatologicznego wycinka mięśniowego. Kryteria rozpoznawania dystrofii oraz klasyfikacji przypadków do poszczególnych postaci odpowiadają podziałowi wprowadzonemu przez Waltona (Walton i Natrass 1954, Walton 1964, Hausmanowa-Petrusewicz 1967). Wycinki mięśniowe pobierano w znieczuleniu miejscowym, po nastrzyknięciu skóry i tkanki podskórnej 1% roztworem nowokainy. Jedną część wycinka utrwalano w formalinie i barwiono rutynowymi metodami (hematoksylina i eozyna, met. Van Gieson); w niektórych zaś przypadkach pod-

dawano impregnacji srebrem wg Holmesa. Drugą część wycinka mięśniowego barwiono błękitem metylenowym (por. str. 361).

Barwienie błękitem metylenowym przeprowadzono w ponad 200 przypadkach, jednakże jedynie 44 przypadki nadawały się do opracowania. W pozostałych, bądź nie natrafiono na ruchowe włókna nerwowe, bądź były one reprezentowane zbyt skąpo, względnie obecność artefaktów uniemożliwiała ich ocenę. Rzadkość natrafiania na ruchowe włókna nerwowe wynikała z braku możliwości zastosowania specjalnej, elektrofizjologicznej metody określania umiejscowienia zakończeń ruchowych wprowadzonej przez Coërsa i Desmedta (1959). Ze względu na lokalizację zakończeń w środkowej części brzośca mięśniowego, staraliśmy się pobrać tę część mięśnia do badania.

Metody srebrzone zastosowaliśmy w 66 wycinkach mięśniowych. W bezwzględnej większości przypadków włókna końcowe i zakończenia były niewidoczne, prawdopodobnie ze względu na zwiększoną srebrochłonność zmienionych miofibrili oraz intensywne zabarwienie rozrastającej się tkanki łącznej z endomysium. Z uwagi na to, w badaniach, opieraliśmy się przede wszystkim o obrazy uzyskane w barwieniu błękitem metylenowym. Przy próbie jednoczesnej oceny obrazu morfologicznego końcowego włókna nerwowego i unerwianego przez nie włókna mięśniowego natrafiliśmy jednakże na duże trudności metodyczne, bowiem przy tej metodzie barwienia struktura włókien mięśniowych ulegać może wyraźnym zmianom w wyniku procesu barwienia, utrwalania i skrawania na mikrotomie mrożeniowym. Niekiedy na skutek powstałych zmian, nie można było ocenić kontaktu pomiędzy włóknem mięśniowym i nerwowym.

### Wyniki

(Dane dotyczące materiału przedstawiają tabele 1 i 2.

#### 1. Charakterystyka morfologiczna zmian chorobowych

Wyróżniano następujące zmiany:

a) Zgrubienie włókna nerwowego — ograniczone lub rozległe zgrubienie barwiące się intensywnie błękitem metylenowym.

b) Obrzmienie włókna nerwowego — różnego kształtu i rozległości zgrubienie nerwu barwiące się blade.

c) Zmiany kształtu zakończenia.

d) Podwyższenie wskaźnika odgałęzień włókna końcowego i obecność odgałęzień ultraterminalnych.

a) Zgrubienie włókna nerwowego. Zgrubienia ograniczone, częściej nieregularne, rzadziej owalne czy okrągłe, występowały bądź pojedynczo w obrębie niezmiennego włókna nerwowego (ryc. 10, 11, 12, por. ryc. 30, 31, 41), bądź też były liczne. Ten ostatni obraz odpowiada w terminologii Coërsa i Woolfa zmianom typu „varicose swelling” (ryc. 13). Czasem widoczne było rozległe, wybitne pogrubienie włókna nerwowego, z całkowitym zatarciem jego struktury (ryc. 14). Liczne

małe, owalne lub nieregularne zgrubienia towarzyszyły zazwyczaj scieżczeniu włókien i powodowały ich „paciorkowaty” wygląd (ryc. 15).

b) Obrzmienie włókna nerwowego. Obrzmienia włókna nerwowego występowały pod różną postacią. Często widywano ograniczone, duże, owalne lub niekształtne obrzmienia o wyglądzie „piankowatym”, z widocznym lub nie, w środku, intensywnie zabarwionym włóknem osiowym (ryc. 16, 17, por. ryc. 19). Zmiana ta w terminologii Coërsa i Woolfa odpowiada tzw. „*axonic swellings*”. Kilka leżących obok siebie obrzmiń tego typu, łącząc się pomiędzy sobą, prowadziło do powstania dużych, rozlanych obrzmiń włókna nerwowego. Małe, owalne obrzmienia (nazywane przez Coërsa i Woolfa „*degenerative swellings*”), widoczne były również w naszym materiale; mamy wrażenie, że są one pierwszym etapem „*axonic swellings*”. Te ostatnie czasem barwiły się metachromatycznie błękitem metylenowym na kolor lila. Innym rodzajem obrzmienia włókna nerwowego było niedużego stopnia obrzmienie widoczne na długim jego odcinku (ryc. 18). Obraz ten odpowiada zmianom typu „*ribbon-like swelling*” Coërsa i Woolfa. Wydaje się jednak, że podobny obraz może dawać osłonka mielinowa.

c) Zmiany kształtu zakończenia. Często obserwowaną zmianą było przekształcenie się regularnych zgrubień końcowych w jedno lub dwa o różnym kształcie zgrubienia (ryc. 19, 20, 21, por. ryc. 31). Również do częstych zmian należało uproszczenie budowy zakończenia. Widoczne ono było wówczas w postaci jednego lub dwu małych zgrubień (ryc. 22, por. ryc. 26, 36). Czasami uproszczeniu towarzyszyło zmniejszenie barwności rozgałęzień i zgrubień końcowych, niekiedy widoczne były rozgałęzienia końcowe bez zgrubień końcowych (ryc. 23, 24). Jednakże trzeba podkreślić, że na badanym przekroju może być widoczna tylko część zakończenia, stąd jest możliwe, że nie wszystkie zakończenia zaliczone do uproszczonych były nimi w istocie. Do rzadziej obserwowanych zmian w zakończeniach należało zwiększenie ilości końcowych rozgałęzień tzw. nadmiernie rozwinięte zakończenia (ryc. 25, por. ryc. 30, 42). Nieczęstą zmianą było wydłużenie zakończenia (obraz przypominający zmiany w miasteni) (por. ryc. 40).

W poprzednich pracach (Jędrzejowska 1964b, Jędrzejowska, Johnson i Woolf 1965) wyróżniliśmy ponadto obraz przypominający wyglądem bańkę mydlaną („*soap bubble transformation*”) (ryc. 26). Z uwagi na niestałość zabarwienia poszczególnych struktur zakończenia (czasem np. wybarwiają się jądra — najprawdopodobniej jądra własne zakończenia — ryc. 27) nie można wykluczyć, że owa „bańka mydlana” jest prawidłowym elementem strukturalnym zakończenia. Zakończenie przedstawione na ryc. 26 może być natomiast zaliczone do grupy uproszczonych. Nie znajdujemy również podstaw do wyodrębnienia, poprzednio

Tabela 1. Badania histologiczne mięśni w dystrofii mięśniowej  
 Table 1. Histological examination of muscles in muscular dystrophy

Numer przypadku Case No.	Postać dystrofii Form of dystrophy	Wiek chorego Age	Badany mięsień Examined muscle	Normy średnicy wł. m.* Normal diameter of m. f.*	Zaawansowanie zmian** Advancement of patholog. process**	Martwica z fagocytozą wł. m. Necrosis with phagocytosis of m. f.	Nacieki*** Infiltrations***	Regenerujące wł. m. Regenerat m. f.
12/61	Duchenne'a	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	++	+	+g	—
21/61	Duchenne'a	12	quadriceps f.	ok. 32 $\mu$	++	+	+r	+
25/61	Duchenne'a	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	++	++	+g	—
35/61	Duchenne'a	7	deltoideus	ok. 21 $\mu$	++	+	+r	+
41/61	Duchenne'a	9	gastrocnemius	29,1 $\mu$	++	+	+g	—
46/62	Duchenne'a	8	quadriceps f.	ok. 25 $\mu$	+++	—	+r	—
49/62	Duchenne'a	14	quadriceps f.	ok. 40 $\mu$	++	—	—	—
55/62	Duchenne'a	8	quadriceps f.	ok. 25 $\mu$	+++	—	—	—
2/63	Duchenne'a	8	quadriceps f.	ok. 25 $\mu$	+++	+	—	—
17/63	Duchenne'a	10	deltoideus	ok. 21 $\mu$	++	+	+r	—
19/63	Obr-kończ.	20	deltoideus	30-40 $\mu$	+	+	+g	—
26/63	Duchenne'a	10	deltoideus	ok. 21 $\mu$	++	—	—	—
32/63	Obr-kończ.	10	deltoideus	ok. 21 $\mu$	++	—	—	—
36/63	Duchenne'a	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	++	++	+r	++
43/63	Obr-kończ.	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	—	—	—	—
55/63	Duchenne'a	12	gastrocnemius	35-40 $\mu$	++	+	+r	++
59/63	Obr-kończ.	35	deltoideus	30-40 $\mu$	+	—	+g	—
60/63	Duchenne'a	9	deltoideus	20,7 $\mu$	++	++	—	—
61/63	Duchenne'a	5	deltoideus	ok. 18 $\mu$	++	+	+r	++
66/63	Duchenne'a	10	deltoideus	ok. 21 $\mu$	++	+	—	—
87/63	Duchenne'a	3	deltoideus	ok. 13 $\mu$	+	++	+r	—
88/63	Obr-kończ.	8	deltoideus	ok. 21 $\mu$	+	—	—	—
89/63	Obr-kończ.	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	+	—	—	—
90/63	Duchenne'a	13	deltoideus	ok. 25 $\mu$	++	—	—	—
91/63	Duchenne'a	4	deltoideus	ok. 16 $\mu$	++	+	—	+
6/64	Duchenne'a	8	deltoideus	ok. 21 $\mu$	—	+	+r	+
131/64	Duchenne'a	10	quadriceps f.	ok. 28 $\mu$	+++	—	—	—
22/65	Duchenne'a	11	deltoideus	ok. 23 $\mu$	+++	+	—	+
86/65	Duchenne'a	4	deltoideus	ok. 16 $\mu$	++	—	—	—

Numer przypadku Case No.	Postać dystrofii Form of dystrophy	Wiek chorego Age	Badany mięsień Examined muscle	Normy średnicy wł. m.* Normal diameter of m. f.**	Zaawansowanie zmian** Advancement of patholog. process**	Martwica z fagocytozą wł. m. Necrosis with phagocytosis of m. f.	Nacieki*** Infiltrations***	Regenerujące wł. m. Regenerat. m. f.
89/65	Duchenne'a	7	biceps br.	ok. 18 $\mu$	++	—	—	+
138/65	Duchenne'a	7	biceps br.	ok. 18 $\mu$	+++	—	—	—
139/65	Duchenne'a	6	biceps br.	ok. 16 $\mu$	+++	—	—	—
186/65	Duchenne'a	9	biceps br.	20,8 $\mu$	++	—	—	+
187/65	Duchenne'a	9	biceps br.	20,8 $\mu$	++	+	—	++
188/65	Duchenne'a	6	biceps br.	ok. 16 $\mu$	++	—	—	++
220/65	Obr-kończ.	26	biceps br.	30-40 $\mu$	+	+	—	++
134/66	Duchenne'a	7	quadriceps f.	ok. 22 $\mu$	++	++	+r	—
151/66	Duchenne'a	10	biceps br.	ok. 22 $\mu$	++	++	—	++
152/66	Obr-kończ.	16	gastrocnemius	ok. 50 $\mu$	++	—	—	—
169/66	Duchenne'a	6	deltoideus	ok. 20 $\mu$	++	+	—	++
179/67	Duchenne'a	13	biceps br.	ok. 25 $\mu$	++	+	—	—
181/67	Duchenne'a	10	biceps br.	ok. 22 $\mu$	+++	+	—	—
191/67	Obr-kończ.	21	biceps br.	30-40 $\mu$	++	—	—	+
220/67	Duchenne'a	6	biceps br.	ok. 16 $\mu$	+	++	+r	++

### Legenda

\* średnica włókien mięśniowych na podstawie: Haucka (1900), Feinsteina i wsp. (1954), Bowdena i Goyera (1960) i Sissons (1964)

\*\* zaawansowanie zmian określane stopniem przerostu tkanką łączną endomysium

\*\*\* nacieki w tkance śródmiąższowej

wł.m. — włókna mięśniowe

g — "guzkowe"

r — elementy nacieku rozproszone

### Legenda do tabel 1 i 2

+ pojedyncze; nieznaczny; ++ kilkanaście; wyraźny; +++ wiele; wybitny.

### Legend

\* normal diameter of muscle fibres according to: Hauck (1900), Feinstein and al (1954), Bowden and Goyer (1960) and Sissons (1964).

\*\* advancement of pathologic process determined by proliferation of endomysial connective tissue

\*\*\* infiltrations in the interstitial tissue

m.f. — muscle fibres g — nodular r — scattered infiltration cells.

### Legend for tables 1 and 2

+ single; slight; ++ several; distinct; +++ many; pronounced.

wyróżnianego, tzw. „jasnego obrzmienia” zakończenia. Podobnie jak poprzednia zmiana, odpowiada ono uproszczeniu budowy zakończenia.

d) Podwyższenie wskaźnika odgałęzień końcowego ruchowego włókna nerwowego. Obecność odgałęzień ultraterminalnych. Ilość odgałęzień włókna końcowego we wszystkich przypadkach określano orientacyjnie; w 6 przypadkach obliczono wskaźnik odgałęzień. W przypadkach tych na łączną liczbę 66 włókien końcowych, 20 posiadało po 1 odgałęzieniu, 4 włókna końcowe miały 2—4 odgałęzień (vide tabela 3). Liczne odgałęzienia odchodziły z reguły od bardzo zmienionych włókien nerwowych (ryc. 14). Odgałęzienia odchodzące od części ksobnej końcowego włókna nerwowego były na ogół tego samego kalibru co macierzyste włókno nerwowe — trudno jest wówczas ocenić, które z włókien jest odgałęzieniem, a które włóknem macierzystym (ryc. 28). Odgałęzienia odchodzące od środkowych i obwodowych części włókna końcowego były zazwyczaj cieńsze od macierzystego włókna; nierzadko miały wygląd „paciorkowaty” (ryc. 29). Odgałęzienie powstałe w ksobnym lub środkowym odcinku włókna końcowego biegło zazwyczaj w odmiennym kierunku aniżeli macierzyste włókno nerwowe; w kilku przypadkach udało się ustalić, że dochodziło ono do innego aniżeli macierzyste włókno nerwowe, włókna mięśniowego. Niektóre z odgałęzień tworzyły uproszczone zakończenia, inne kończyły się w tkance łącznej tzw. stożkami wzrostowymi, jednakże w większości przypadków przebieg ich urywał się niedaleko od miejsca rozgałęzienia. Odgałęzienia odchodzące od obwodowej części włókna końcowego i odgałęzienia ultraterminalne dochodziły bądź do tego samego włókna mięśniowego co macierzyste włókno nerwowe, bądź też do innego włókna mięśniowego (ryc. 30); czasem kończyły się stożkami wzrostowymi w tkance łącznej (ryc. 31). W przypadku, gdy dochodziły do tego samego co macierzyste włókno nerwowe włókna mięśniowego, obserwowano powstawanie nadmiernie rozwiniętych zakończeń (por. ryc. 30). W jednym przypadku stwierdzono, że odgałęzienie ultraterminalne dochodziło do okolicy zakończenia innego włókna mięśniowego (por. ryc. 37). Średnica odgałęzień ultraterminalnych z reguły była bardzo mała; niektóre z nich widoczne były jedynie pod imersją. Parokrotnie odnosiło się wrażenie, że odgałęzienia łączą się pomiędzy sobą tworząc jakby siatkę — tzw. neurocladism (ryc. 32).

## 2. Częstość występowania zmian we włóknach nerwowych

Na 44 przebadane przypadki, w jednym nie stwierdzono żadnych zmian we włóknach nerwowych, w 6 — większość lub nawet wszystkie widoczne włókna nerwowe wykazywały zmiany, w pozostałych 37 obok

Tabela 2. Badania histologiczne wewnątrzmięśniowych ruchowych włókien nerwowych w dystrofii mięśniowej

Table 2. Histological examination of intramuscular motor nerve fibres in muscular dystrophy

Numer przypadku, Case No.	Pęczki końcove Terminal bundles		Końcove włókna nerwowe Terminal nerve fibres					Zakończenia End-plates						
	w preparacie in specimen	zmienione włókna nerwowe damaged nerve fibres	w preparacie in specimen	niezmienione non-damaged	zwiększenie il. odgałęzień increasing of branching	zmienione wł. nerwowe damaged nerve fibres			w preparacie in specimen	nie zmienione non-damaged	przekształcone w zgrubienia — transformed into enlargements	uproszczone simplified	nadmernie rozwinięte expanded	odgałęzienia ultratermi- nalne ultraterminal sprouts
						ze zgrubieniami with enlargements	paciorokowate beaded	z obrzmienieniami with swellings						
12/61	+	+++	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-
21/61	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
25/61	++	++	+++	+	+	-	+	+	++	-	+	-	-	+
35/61	++	+	+++	+	+	+	+	-	++	+	+	-	-	+
41/61	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
46/62	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
49/62	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
55/62	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
2/63	++	+	+++	+	+	-	+	+	++	-	+	-	-	-
17/63	+	-	++	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
19/63	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
26/63	++	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
32/63	+	+	++	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-
36/63	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
43/63	++	-	++	+	+	+	+	-	++	+	+	-	-	-
55/63	+	++	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-

59/63	+	-	+	+	+	-	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60/63	+	+	++	+	-	+	-	+	++	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
61/63	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66/63	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87/63	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88/63	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
89/63	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
90/63	-	-	++	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
91/63	+	-	++	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6/64	+	+	++	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
131/64	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22/65	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
86/65	++	+	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
89/65	+	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
138/65	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
139/65	-	-	++	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
186/65	+	++	++	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
187/65	+	++	++	-	+	-	-	+	++	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
188/65	+	-	++	+	+	+	+	-	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
220/65	+	++	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
134/66	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
151/66	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
152/66	+	+	+++	+	+	+	-	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
169/66	+	++	++	+	+	+	-	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
179/67	+++	+	+++	+	+	+	+	+	+	++	+	-	+	+	+	+	+	+	+
181/67	+++	+	+++	+	+	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+
191/67	+++	+	+++	++	+	+	+	+	+	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+
220/67	+++	-	+++	++	+	-	-	-	+	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+



zmienionych widoczne były niezmienione włókna nerwowe. Ze względu na to, że nie we wszystkich przypadkach widoczne były wszystkie odcinki włókna nerwowego (pęczek, końcowe włókno nerwowe i zakończenie) jak również z uwagi na obecność różnej ilości włókien nerwowych w poszczególnych przypadkach, z powyższej obserwacji nie wynika nic nadto, że zmiany we włóknach nerwowych stwierdzono prawie we wszystkich przypadkach i że w bezwzględnej większości przypadków dotyczą one niektórych włókien nerwowych.

W 28 przypadkach widoczne były wszystkie odcinki wewnątrzmięśniowych włókien nerwowych. W materiale tym poddano dokładnej analizie częstość występowania zmian w poszczególnych odcinkach włókna nerwowego. Stwierdzono, że zmiany najczęściej dotyczyły zakończeń, a najrzadziej włókien nerwowych pęczka końcowego. Nie obserwowano przypadków, w których zmienione byłyby wszystkie włókna końcowe i zakończenia a całkowicie niezmienione pęczki końcowe, jak również nie spotykano przypadków, w których zmienione byłyby włókna nerwowe pęczka a niezmienione wszystkie końcowe włókna nerwowe i zakończenia.

### 3. Częstość występowania poszczególnych rodzajów zmian na różnych poziomach wewnątrzmięśniowego włókna nerwowego

**Pęczki końcowe.** Zmiany w pęczkach końcowych widoczne były w 24 na 36 przypadków. W 15 przypadkach dotyczyły pojedynczych lub paru włókien nerwowych, w 8 — kilkunastu, w 1 — bezwzględnej większości włókien nerwowych. Spotykano następujące zmiany: cienkie, „paciorkowate” włókna nerwowe, pojedyncze ograniczone zgrubienia na przebiegu włókna nerwowego oraz obrzmienia typu „ribbon-like”. Zgodnie z przyjętymi kryteriami oceny zmian należy uznać, że istotne zmiany chorobowe widoczne były w 5 przypadkach: w 4 pod postacią licznych, cienkich „paciorkowatych” włókien nerwowych, w 1 przypadku pod postacią ograniczonych zgrubień widocznych na przebiegu licznych włókien nerwowych.

**Końcowe ruchowe włókna nerwowe.** Widoczne były w 43 przypadkach. W jednym — wyraźnych zmian nie wykazywały. W 32 przypadkach widoczne były zarówno zmienione jak i niezmienione włókna końcowe, a w 10 — wyłącznie zmienione (co stanowi ok. 23%). Zwiększenie ilości odgałęzień stwierdzono w 26 przypadkach (z tego w 6 został obliczony wskaźnik odgałęzień, o czym wspomiano poprzednio). Różnego rodzaju obrzmienia stwierdzono w 30 przypadkach (z czego obrzmienia typu „ribbon-like” — w 9 przypadkach), zgrubienia — w 21 przypadkach; cienkie „paciorkowate” końcowe włókna ner-

wowe widoczne były w 23 przypadkach. W wielu preparatach widoczne były wyraźne różnice w średnicy włókien końcowych. W 31 przypadkach stwierdzono współistnienie różnych typów zmian we włóknach końcowych. W 2 przypadkach jedyną zmianą było zwiększenie ilości odgałęzień; po 3 przypadki wykazywały obrzmienia, zgrubienia i cienkie „paciorkowate” włókna końcowe. Często w obrębie jednego włókna końcowego widoczne były różnego rodzaju zmiany. Obliczenia wykonano w 6 poprzednio wspomnianych przypadkach (tabela 3).

Jak wynika z tabeli, na ogólną liczbę 24 końcowych włókien nerwowych oddających odgałęzienia, 10 wykazywało różnego rodzaju obrzmienia i zgrubienia; na 14 włókien końcowych z obrzmieniami i zgrubieniami — 9 posiadało odgałęzienia.

Tabela 3

Table 3

Nr biopsji Biopsy No.	Liczba końcowych włókien nerwowych Number of terminal nerve fibres	Liczba nerwów końcowych z odgałęzieniami Number of terminal nerve fibres with sprouts					Liczba końcowych włókien nerwowych ze zgrubieniami i obrzmieniami Number of terminal nerve fibres with enlargements and swellings		
		ogólna ilość number	pojedynczymi with single sprout	kilkoma with several sprouts	ze zgrubieniami i obrzmieniami with enlargements a. swellings	bez innych zmian without other changes	ogólna ilość number	bez odgałęzień without sprouts	z odgałęzieniami with sprouts
35/61	18	6	4	2	2	4	4	2	2
43/63	12	3	3	—	—	3	1	1	—
59/63	7	2	2	—	—	2	—	—	—
61/63	12	3	2	1	—	3	—	—	—
169/66	5	3	3	—	2	1	2	—	2
188/65	12	7	6	1	6	1	7	2	5
	66	24	20	4	10	14	14	5	9

Zakończenia. Widoczne były w 33 przypadkach. W jednym były niezmienione, w 17 — obok zmienionych widoczne były niezmienione zakończenia, w 13 przypadkach wszystkie znalezione zakończenia wykazywały zmiany (stanowi to około 45%). W 26 przypadkach widoczne

były uproszczone zakończenia, w 24 — zakończenia przekształcone były w jedno lub dwa duże, mniej lub bardziej regularne zgrubienia. Rzadziej, bo w 7 przypadkach obserwowano nadmiernie rozwinięte zakończenia. W 2 widoczne były tzw. wydłużone zakończenia. Odgałęzienia ultraterminalne stwierdzono w 10 przypadkach. W poszczególnych przypadkach widoczne były zazwyczaj różnego rodzaju zmiany w zakończeniach.

#### 4. Porównanie zmian występujących w końcowym włóknie nerwowym ze zmianami jego zakończenia

Jak wykazano poprzednio, obserwacje nasze zdają się świadczyć, że zakończenia ulegają zmianom częściej aniżeli włókna końcowe. Rzeczywiście, wielokrotnie spotykaliśmy niezmienione włókna końcowe o zmienionych zakończeniach, przy czym widoczne były różnego rodzaju zmiany zakończeń. Jednakże obok tego widoczne były niezmienione zakończenia, których włókna końcowe wykazywały zmiany w postaci zgrubień, obrzmiń czy obecności odgałęzień. Jediną zależność stwierdzono w odniesieniu do cienkich „paciorkowatych” włókien końcowych, które z reguły kończyły się uproszczonymi, małymi zakończeniami.

#### 5. Porównanie zmian we włóknach nerwowych ze zmianami we włóknach mięśniowych i w tkance śródmiąższowej

(Zasadnicze zastrzeżenie w odniesieniu do tego badania polega na tym, że porównywano inne obszary mięśnia. Ocena histologiczna mięśnia przeprowadzona została na podstawie preparatów parafinowych barwionych hematoksyliną i eozyną oraz met. Van Gieson; ocena włókien nerwowych — na podstawie preparatów barwionych błękitem metylenowym). Z porównania tego wynika (vide tabele 1 i 2), że zarówno we wczesnym jak i zaawansowanym okresie procesu chorobowego spotkać można we włóknach nerwowych podobne zmiany tak pod względem ich morfologii jak i intensywności. Jednakże należy podkreślić, że w jedynym przypadku, w którym nie stwierdzono zmian we włóknach nerwowych, zmiany w mięśniach były niezaawansowane, jak również, że jedyny przypadek o zmienionych prawie wszystkich włóknach nerwowych pęczka a wszystkich zmienionych włóknach końcowych i zakończeniach, cechował się bardziej zaawansowanym stopniem zmian w mięśniu. Niemniej nierzadko widywano pojedyncze, niezmienione włókna końcowe nawet w bardzo zaawansowanym okresie zmian mięśniowych. Wyraźnej zależności pomiędzy obecnością regenerujących włókien mięśniowych, włókien uległych martwicy z fagocytozą, jak również obec-

nością nacieków w śródmiąszkowej tkance łącznej a charakterem zmian we włóknach nerwowych (odgałężenia, zgrubienia, obrzmienia) nie stwierdzono.

#### 6. Porównanie obrazów morfologicznych końcowego włókna nerwowego, jego zakończenia i włókna mięśniowego przez nie unerwianego

Do badania wybrano 100 włókien mięśniowych (z 11 preparatów) z zachowanym kontaktem z włóknem nerwowym, które widoczne było na względnie długim odcinku swojego przebiegu. Mierzono średnicę włókien mięśniowych oraz zwracano uwagę na zachowanie się poprzecznego prążkowania i struktury włókna, na ile jest to możliwe przy tej metodzie barwienia. Ponadto oceniano wygląd zakończenia i włókna końcowego.

Wyróżniono węższe i względnie prawidłowej średnicy włókna mięśniowe. Do węższych zaliczono te, których średnica była co najmniej dwukrotnie mniejsza od przyjętych norm; do włókien o względnie prawidłowej średnicy zaliczono włókna, których odchylenie od wartości normy dochodziło do  $\pm 50\%$ .

Na 100 badanych włókien mięśniowych 9 posiadało, jak się zdaje, po 2 zakończenia; pozostałe miały po jednym zakończeniu, z tym, że do jednego zakończenia dochodziło ultraterminalne odgałężenie pochodzące od innego zakończenia.

a. Zakończenia w wąskich włóknach mięśniowych\*). Wąskie włókna stanowiły większość badanych włókien mięśniowych. Posiadały one zakończenia uproszczone (ryc. 11, 22, 37), zakończenia o nieregularnych lub regularnych dużych zgrubieniach (ryc. 20, 31) oraz zakończenia nie wykazujące wyraźnych zmian (ryc. 33). Odgałężenia ultraterminalne odchodziły od 2 zakończeń; jedno z nich nie wykazywało ponadto wyraźnych zmian (ryc. 37), drugie było zmienione (ryc. 31). 3 wąskie włókna posiadały po 2 odrębne zakończenia. W jednym włóknie obydwa zakończenia przedstawiały się w postaci małych owalnych zgrubień (ryc. 34) i pochodziły, jak się zdaje, z dwu różnych włókien końcowych. W pozostałych dwóch włóknach mięśniowych stwierdzono, że oba zakończenia pochodzą z rozwidlenia włókna końcowego, przy czym jedno zakończenie w każdym włóknie wydawało się niezmienione, natomiast drugie — wyraźnie zmienione (ryc. 35, 36). Końcowe włókna nerwowe o niezmienionych zakończeniach częściej zmian nie wykazy-

\*) Termin „wąskie” włókna mięśniowe odnosić się może tak do włókien zanikłych i regenerujących jak i fragmentów włókna powstałych w wyniku podłużnego rozszczepienia bądź rozpadu włókna mięśniowego. Może również dotyczyć niezmienionych włókien występujących w pewnym odsetku w prawidłowym mięśniu.

wały; czasem jednak widoczne były na ich przebiegu zgrubienia lub odgałęzienia. Włókna końcowe ze zmienionymi zakończeniami bądź były niezmienione, bądź też zmienione.

b. Zakończenia we włóknach mięśniowych o względnie prawidłowej średnicy. Na 100 badanych włókien mięśniowych 35 było mniej więcej prawidłowej średnicy. Większość unerwiających je włókien końcowych i zakończeń była niezmieniona (ryc. 37), przy czym można było stwierdzić pewną zależność pomiędzy średnicą włókna mięśniowego a wielkością zakończenia. Powiększenie zakończenia związane było ze zwiększeniem ilości końcowych rozgałęzień. W 3 włóknach zakończenia były nieproporcjonalnie duże w stosunku do szerokości włókna mięśniowego. W dwu z nich stan ten spowodowany był obecnością odgałęzienia odchodzącego od obwodowej części włókna końcowego i dochodzącego do okolicy zakończenia, w jednym związany był z obecnością ultraterminalnych odgałęzień (ryc. 30). Odgałęzienie ultraterminalne widoczne było jeszcze w jednym włóknie nerwowym, nie zmieniało ono jednak w wyraźny sposób zakończenia, od którego odchodziło, jak również nie wpłynęło na obraz zakończenia, do którego dochodziło (ryc. 37). W 4 włóknach mięśniowych stwierdzono uproszczone zakończenia (ryc. 23, 24, 26). Końcowe włókna nerwowe prawidłowych, uproszczonych i nadmiernie rozwiniętych zakończeń zmian nie wykazywały poza dwoma, posiadającymi zgrubienia oraz kilkoma mającymi odgałęzienia. Parokrotnie widoczne było unerwienie dwu względnie prawidłowego rozmiaru włókien mięśniowych przez rozgałęzienia jednego włókna końcowego (ryc. 38).

6 włókien posiadało po 2 odrębne zakończenia. W dwóch włóknach mięśniowych pochodziły one z jednego włókna końcowego (ryc. 39), w trzech — z dwu różnych końcowych włókien nerwowych (ryc. 40, 41), w jednym nie można było tego ustalić. Struktura zakończeń nerwowych niemożliwa była do oceny w 3 włóknach. W dwu włóknach mięśniowych — obok nie zmienionego zakończenia widoczne było drugie w postaci małego, owalnego zgrubienia (ryc. 41). W jednym włóknie mięśniowym jedno zakończenie wykazywało podłużny kształt, a drugie przedstawiało się w postaci jednego, owalnego zgrubienia (ryc. 40).

Spośród tych 100 badanych włókien mięśniowych widoczne było jedno, które może być uważane za przerosłe, bowiem jego średnica wynosiła 75  $\mu$ , przy normie 30—40  $\mu$ . Posiadało ono jedno dość duże zakończenie; nie jest wykluczone, że unerwiane ono było nadto przez drugie włókno końcowe (ryc. 42).

c. Zmiany w zakończeniach tracących kontakt z włóknem mięśniowym. Zakończenia włókien końcowych tracących kontakt z włóknem mięśniowym wykazywały różnego rodzaju

zmiany. Zazwyczaj zakończenie widoczne było w postaci jednego, nieregularnego zgrubienia lub regularnych, dużych zgrubień. Jednakże czasem widywano względnie niezmienione zakończenia. Włókna końcowe zakończeń tracących kontakt z włóknem mięśniowym bądź wykazywały zmiany, bądź też były niezmienione. Czasem widywano leżące luźno w tkance łącznej niezmienione włókna końcowe z wyraźnie zmienionym zakończeniem (ryc. 43).

#### DYSKUSJA

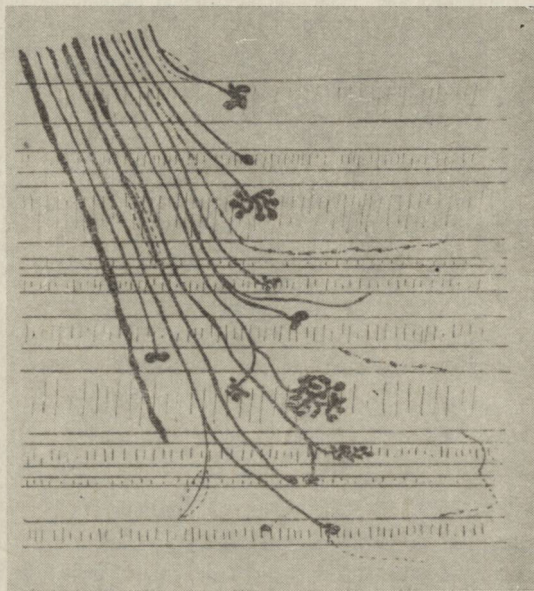
##### *Omówienie zmian spostrzeganych w postępującej dystrofii mięśniowej*

Z przedstawionego materiału wynika, że obecność zmian w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych stwierdzić można prawie we wszystkich przypadkach dystrofii. Zmiany dotyczą najbardziej obwodowej części włókna nerwowego, tj. końcowego włókna nerwowego i jego zakończenia, przy czym zakończenia ulegają zmianom częściej aniżeli włókna końcowe. Włókna nerwowe na poziomie pęczków nerwowych rzadko wciągnięte są w proces chorobowy. Mimo dawniejszych odmiennych spostrzeżeń (Friesz 1930, Holmes 1908), przyjęty jest obecnie pogląd, że bardziej ksobne odcinki nerwu obwodowego, jak również ośrodkowy układ nerwowy, zmian w tej chorobie nie wykazują.

Zmiany w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych pojawiają się nie we wszystkich, ale tylko w niektórych włóknach i jak wykazały przeprowadzone badania spektrum zmian jest bardzo szerokie — obejmuje ono swoim zasięgiem wszystkie rodzaje zmian spostrzegane w chorobach nerwowo-mięśniowych. Tak więc obserwowano różnego rodzaju zgrubienia i obrzmienia włókien nerwowych, zmiany kształtu zakończeń, większą aniżeli w normie ilość rozgałęziających się włókien końcowych oraz obecność odgałęzień ultraterminalnych. Wydaje się, że ilość włókien mięśniowych posiadających dwa odrębne zakończenia nerwowe była większa aniżeli w prawidłowym mięśniu; niekiedy zakończenia te utworzone były przez dwa różne włókna końcowe. W materiale naszym widoczna była wreszcie, większa aniżeli w normie, ilość włókien końcowych unerwiających więcej aniżeli jedno włókno mięśniowe. Obserwowane przez nas zmiany przedstawione są schematycznie poniżej (schemat 3).

Różnorodność obserwowanych przez nas zmian jest większa niż u innych autorów (Coërs 1965, Coërs i Woolf 1959, Falin i Kanarejkin 1940, Henriksson 1960, Seitz 1965, Stephens i Gold 1963); przekracza również nasze poprzednie obserwacje (Jędrzejowska 1963). Jest to chyba związane z większą ilością badań oraz bardziej szczegółowym opracowaniem materiału.

Stwierdzone przez nas zmiany we włóknach nerwowych, zgodnie z ogólnie przyjętym podziałem, zaliczyć należy do zmian zwyrodnieniowych oraz zmian związanych z procesem odnowy, przy czym te ostatnie prowadziły do zmian wzorca unerwienia pod postacią hyperneurotyzacji



Schemat 3. Schemat często spotykanych zmian w końcowych włóknach nerwowych i ich zakończeniach w dystrofii.

Scheme 3. Diagram showing often observed changes in the terminal motor nerve fibres in muscular dystrophy.

niektórych włókien mięśniowych. Rozstrzygnięcie, czy w badanym materiale miała miejsce reinerwacja w sensie ponownego unerwienia poprzednio odnerwionego włókna mięśniowego, jest niemożliwe. Nawet jeśli we włóknie mięśniowym widoczne było zakończenie pochodzące od rozgałęzienia, którego macierzyste włókno nerwowe dochodziło do innego włókna mięśniowego, nie można było ze względów technicznych ustalić, czy jest ono jedynym zakończeniem w tym włóknie mięśniowym.

Jak wykazują nasze obserwacje pierwsze histologiczne zmiany w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych mogą pojawiać się zarówno w zakończeniach, jak i w końcowych włóknach nerwowych. Spostrzeżenie to tłumaczyłoby sprzeczne między sobą stanowiska: Stephensa i Golda (1963) z jednej strony, a Seitz'a (1965) — z drugiej. Według tych pierwszych autorów tworzenie się odgałęzień wyprzedza zmiany w zakończeniu, natomiast Seitz (1965) uważa, że proces chorobowy rozpoczyna się od zakończenia.

Porównując obraz morfologiczny włókna końcowego i jego zakończenia widoczny był brak zależności między rodzajem występujących zmian; jedynie cienkie, paciorkowate włókna nerwowe z reguły koń-

czyły się uproszczonymi, małymi zakończeniami. Brak zależności widoczny był również pomiędzy morfologią zakończenia a średnicą włókna mięśniowego w przypadku wąskich włókien mięśniowych (zakończenia uproszczone, przekształcone w duże zgrubienia, niezmienione). Ten brak zależności może być jednak pozorny, ze względu na to, że wąskie włókna mięśniowe są różnego charakteru — regenerujące, zanikłe; mogą odpowiadać fragmentom rozpadłych włókien mięśniowych, bądź wreszcie prawidłowym włóknom, występującym w małym odsetku w zdrowym mięśniu. Nie można zatem wykluczyć, że różnice morfologiczne pomiędzy zakończeniami w wąskich włóknach odpowiadają zróżnicowaniu włókien mięśniowych. Niemniej jednak odnosi się wrażenie, że w „prawdziwie” zanikłych włóknach spotykano czasem niezmienione zakończenia. We włóknach mięśniowych o względnie prawidłowej średnicy wielkość niezmienionych zakończeń była w przybliżeniu proporcjonalna do średnicy włókna mięśniowego. Jednakże czasem widywano w tych włóknach zakończenia nadmiernie rozwinięte lub nieco uproszczone. Natomiast nie spotkano w nich nigdy małych zakończeń (z wyjątkiem włókien podwójnie unerwionych).

*Przypuszczalne przyczyny wywołujące zmiany  
w końcowych włóknach nerwowych i ich zakończeniach*

Najczęściej spotyka się twierdzenie, że zmiany w zakończeniach i włóknach końcowych powstają w wyniku utraty kontaktu z włóknem mięśniowym. Proces pierwotnie mięśniowy prowadzi do zaniku włókna mięśniowego, które kurczy się i oddziela od swego zakończenia. Pozbawione kontaktu włókno nerwowe powoli ulega zmianom zwyrodnieniowym (Bowden i Gutmann 1946, Coërs i Woolf 1959 i in.). Jeżeli mechanizm taki istnieje rzeczywiście, to w każdym razie nie jest jedyny, bowiem zmiany w zakończeniach i włóknach końcowych w dystrofii mogą pojawiać się w okresie, kiedy kontakt pomiędzy włóknem nerwowym i mięśniowym jest jeszcze zachowany. Świadczą o tym przeprowadzone przez nas badania; o możliwości tej wspominają Woolf (1962a) i Seitz (1965). Powstawanie zmian w zakończeniach w okresie zachowanego kontaktu z włóknem mięśniowym potwierdziły ponadto badania mikroskopowo-elektronowe (Jędrzejowska, Johnson i Woolf 1965). Z badań tych wynikało, że zmiany rozpoczynają się w części „mięśniowej” płytki (zmiany w mitochondriach sarkoplazmy płytki; uproszczenie, bądź całkowite wyprostowanie fałdów synaptycznych). Dalszym etapem, jak się zdaje, było pojawienie się zmian w obrębie rozgałęzień końcowych. Początek zmian w części „mięśniowej” płytki oraz równoległość ich nasilania się do narastania zmian zwyrodnieniowych



we włóknie mięśniowym pozwala przypuszczać, że obserwowane nieprawidłowości w płytkach powstały wtórnie do uszkodzenia włókien mięśniowych.

Ucisk rozrastającej się tkanki łącznej z endomysium na włókna końcowe jako przyczyna wystąpienia w nich zmian, postulowany jest przez niektórych autorów (np. Campbell 1961, Marinacci 1955). Nie wydaje się jednak, żeby czynnik ten mógł mieć znaczenie we wczesnym okresie choroby, natomiast jest zagadnieniem otwartym, czy nie odgrywa on roli jako czynnik patogenetyczny w bardziej zaawansowanym stadium choroby.

Jedną z częściej spotykanych zmian w dystrofii jest obecność nadmiernej ilości odgałęzień końcowych włókien nerwowych. Coërs (1965) przyczynę tworzenia się odgałęzień upatruje bądź w aktywności rozplemowej („*proliferative activity*”) oszczędzonych włókien nerwowych, bądź w przystosowaniu się włókna nerwowego do przerosłego włókna mięśniowego, zgodnie z ogólną prawidłowością zachowania proporcji pomiędzy średnicą włókna mięśniowego i rozmiarem płytki ruchowej. Harman i wsp. (1963) podobnie tłumaczą obecność odgałęzień włókien końcowych w mięśniach dystroficznych myszy. Z uwagi na to, że nie ma żadnych dowodów (zarówno w badaniach doświadczalnych jak i w patologii ludzkiej) by odgałęzienia tworzyły się jako reakcja na zwyrodnienie włókien mięśniowych, za przyczynę powstawania odgałęzień w dystrofii należałoby raczej przyjąć obecność zmian zwyrodnieniowych we włóknach nerwowych. (Mógłby odgrywać rolę podobny mechanizm do tego, który ma miejsce przy tworzeniu się odgałęzień w częściowym odnerwieniu mięśnia).

Próba tłumaczenia tworzenia się odgałęzień tendencją do zachowania proporcji pomiędzy średnicą włókna mięśniowego i rozmiarem płytki ruchowej jest zagadnieniem bardzo złożonym. Wszyscy autorzy zgodni są co do tego, że zależność taka istnieje; widoczna jest nie tylko w prawidłowym mięśniu, ale i w stanach chorobowych — zakończenia przerosłych włókien mięśniowych z reguły są duże. W pewnym stopniu zależność tę obserwowaliśmy również na naszym materiale, ale najlepszym przykładem w patologii chorób nerwowo-mięśniowych u ludzi jest miotonia Thomsena. Czy zależność tę należy rozpatrywać na zasadzie pierwotnej i wtórnej reakcji włókna mięśniowego, czy też należy ją oceniać jako reakcję jednej całości, na którą składa się mięsień z zachowanymi drogami afferentnymi i efferentnymi, jest chyba zagadnieniem otwartym. W badanym materiale większość nowo powstałych odgałęzień włókien końcowych nie tworzyło nowych zakończeń we włóknach mięśniowych — czasem widoczne były stożki wzrostowe.

Nasuwa się pytanie jakie są przyczyny braku możliwości nawiązania kontaktu pomiędzy włóknem nerwowym a mięśniowym w mięśniu dystroficznym. Wydaje się, że jest ich wiele, bowiem z prac wielu autorów (Aitken 1950, Bowden i Gutmann 1944, Coërs i Woolf 1959, Miledi 1962, 1963, Wohlfart 1957 i 1958) wynika, że włókno nerwowe może nie móc nawiązać kontaktu gdy samo jest niedojrzałe lub zmienione, względnie gdy wzrost jego uniemożliwia rozrastająca się tkanka łączna; włókno mięśniowe zaś nie nawiąże kontaktu z włóknem nerwowym gdy jest prawidłowo unerwione i nie uszkodzone, względnie gdy jest odnerwione, ale uległo daleko posuniętym zmianom zwyrodnieniowym. Biorąc pod uwagę patomorfologię dystrofii, może wchodzić w rachubę udział wszystkich tych czynników.

Nieliczne odgałęzienia dochodziły do włókien mięśniowych tworząc w nich nowe zakończenia, co prowadziło do powstania złożonych zakończeń, bądź stanu hyperneurotyzacji.

Hyperneurotyzacja jest zjawiskiem spotykanym w przebiegu doświadczalnej reinerwacji odnerwionego mięśnia (zwłaszcza przy częściowym odnerwieniu — Edds 1955, Hoffman 1951, 1953, 1960); ostatnio zaobserwowano, że występuje ona po zatruciu jadem kiełbasianym (Fex i wsp. 1966, Hofmann i wsp. 1964). W stanach chorobowych u ludzi hyperneurotyzację spotyka się zarówno w chorobach obwodowego neuronu ruchowego, jak i w miopatiach (Coërs i Woolf 1959, Woolf 1963, Sunderland 1952). O występowaniu tego stanu w dystrofii wspominają Coërs (1965), Coërs i Woolf (1959), Fardeau (1960).

Nie są jednakże jasne przyczyny powstania stanu hyperneurotyzacji. Jedynie Hofmann i wsp. (1964) oraz Fex i wsp. (1966) wysuwają przypuszczenie, że podstawową rolę w „przyjęciu” dodatkowego unerwienia stanowi nadwrażliwość włókna mięśniowego na acetylocholinę. Jak wiadomo właściwość ta charakteryzuje odnerwiony mięsień; stwierdzono ją nadto w zatruciu jadem kiełbasianym (Josefsson i Thesleff 1960, Thesleff 1960) oraz w wyniku mechanicznego uszkodzenia mięśnia (Katz i Miledi 1961, 1964, Miledi 1963). W świetle tego ostatniego spostrzeżenia powstawanie stanu hyperneurotyzacji w dystrofii można by łączyć z uszkodzeniem włókien mięśniowych, tj. z obecnością w nich zmian strukturalnych. Wychodząc z tego założenia trudno jest jednak wyjaśnić dysproporcję pomiędzy bogactwem odgałęzień a rzadkością powstawania dodatkowych zakończeń w tej chorobie, jak również jest niezrozumiałe dlaczego w dystrofii miotonicznej spotyka się często hyperneurotyzację w obszarach nie wykazujących zmian we włóknach mięśniowych (Mc Dermot 1961).

*Hipotezy dotyczące wpływu zmian  
we włóknach ruchowych na włókna mięśniowe*

Wobec złożoności procesów, które zachodzą w mięśniu w przebiegu dystrofii, wyodrębnienie, spośród innych zależności, relacji włókno nerwowe — włókno mięśniowe, jest zagadnieniem niezwykle skomplikowanym i niemożliwym do wyjaśnienia przy użyciu tylko jednej metody badania. Rozważając teoretycznie, wpływ zmian w unerwieniu na włókno mięśniowe zależy z jednej strony od rodzaju nieprawidłowości w unerwieniu, z drugiej zaś, od stanu włókna mięśniowego w momencie ich pojawienia się. Nakłada się to na poprzednio istniejący i w dalszym ciągu postępujący proces „dystroficzny” \*) we włóknie mięśniowym.

Dyskusję dotyczącą wpływu zmian w unerwieniu na włókno mięśniowe ograniczymy jedynie do stanów niedostatecznego unerwienia.

Na podstawie przeprowadzonych badań można sądzić, że w niektórych włóknach nerwowych, jeszcze w okresie zachowanego kontaktu z włóknem mięśniowym, w wyniku rozwijających się zmian w zakończeniach, następuje upośledzenie ich czynności. W dalszym przebiegu procesu chorobowego dochodzi (na różnych zresztą drogach) do utraty kontaktu pomiędzy włókmem nerwowym i mięśniowym. Oznacza to, że w zaawansowanym okresie choroby wiele włókien mięśniowych pozbawionych jest wpływu układu nerwowego.

Z uwagi na to, że morfologicznym wykładnikiem upośledzonej czynności nerwu w stosunku do włókna mięśniowego jest jego zanik, nasuwa się przypuszczenie, że zmiany we włóknach nerwowych odgrywają rolę w powstawaniu zaniku włókna mięśniowego.

Co się tyczy włókien mięśniowych, które utraciły kontakt z włókmem nerwowym, wydaje się, że wpływ utraty kontaktu na nasilenie się zaniku włókien mięśniowych jest chyba pewny. Wskazują na to wyniki badań doświadczalnych (znaczne przyspieszenie zaniku po odnerwieniu dystroficznego mięśnia — Banker i Denny-Brown 1959). Jednakże obecność niezmiennych zakończeń w niektórych wąskich, jak się zdaje, zanikłych, włóknach mięśniowych, przeczy możliwości, by zmiany w zakończeniach i końcowych włóknach nerwowych mogły być jedyną przyczyną powstawania zaniku włókien mięśniowych. Jakie są inne przyczyny prowadzące do zaniku włókna mięśniowego w dystrofii jest zagadnieniem całkowicie niejasnym. Zanim przejdziemy do krótkiego ich omówienia trzeba podkreślić fakt, że wiele wąskich włókien mięśniowych mylnie jest określanych jako zanikłe, bowiem odpowiadają

---

\*) Tutaj w znaczeniu wszelkich zmian we włóknie mięśniowym niezwiązanych ze zmianami w unerwieniu.

one w rzeczywistości włóknom regenerującym oraz fragmentom powstałym z rozszczępienia czy rozpadu włókna mięśniowego. (Fakt, że włókna regenerujące często nie dorastają do postaci dojrzałej i ulegają wtórnym zmianom zwyrodnieniowym oraz, że rozszczępieniu podlegają zarówno zmienione jak i niezmienione włókna mięśniowe, w dużym stopniu utrudnia różnicowanie pochodzenia wąskich włókien w badaniu histologicznym). Jedni autorzy przyznają tym zjawiskom większą, inni mniejszą rolę — wszyscy są jednak zgodni co do tego, że poza nimi istnieje inna droga prowadząca do powstania „prawdziwie” zanikłych włókien mięśniowych (Adams 1960, Adams i wsp. 1962, Engel 1965, Pearson 1963 i 1965).

Wśród hipotetycznych mechanizmów odpowiedzialnych za powstanie zaniku podkreśla się przede wszystkim obecność zmian zwyrodnieniowych we włóknach mięśniowych. Jednakże zwraca uwagę brak równoległości pomiędzy procesem zanikowym i zwyrodnieniowym (np. w przewlekłych dystrofiach przeważają zanikłe włókna mięśniowe, a zmiany zwyrodnieniowe są rzadko obserwowane). Kakulaś i Adams (1966) wysuwają przypuszczenie, że może jest to zanik z nieczynności lub w wyniku przerwania kontaktu włókna mięśniowego ze ścięgnem i kością na skutek odcinkowej martwicy. Jedynie Pearson (1963) wymieniając szereg hipotetycznych mechanizmów, które prowadzić mogą do powstania „zanikłych” włókien mięśniowych w dystrofii mięśniowej, jako jeden z nich wymienia uszkodzenie nerwów w wyniku ucisku rozrastającej się tkanki łącznej w endomysium. Rozszerzając wachlarz możliwych przyczyn powstawania zmian w końcowych włóknach nerwowych o mechanizmy omówione w poprzedniej części dyskusji, przyłączamy się do stanowiska Pearsona, przypisując rolę w powstawaniu zaniku włókien mięśniowych zmianom w nerwach wewnątrzmięśniowych.

Fakt, że właściwości włókna mięśniowego po jego odnerwieniu ulegają zmianie, jest oczywiście dobrze znany. W zestawieniu z omawianym tematem zwrócić należy uwagę na to, że odnerwione włókno mięśniowe inaczej reaguje na czynnik je uszkodzający, aniżeli unerwione włókno (Pappenheimer i Goetsch 1940, Walton i Adams 1956). Można by zatem przypuszczać, że proces dystroficzny przebiegać będzie różnie, w zależności od stanu unerwienia.

Jak wspomniano poprzednio, właściwości, jakie wykazywać będzie włókno mięśniowe nie zależą jedynie od stopnia wypadnięcia funkcji nerwu, ale również od stanu, w jakim się ono znajduje. Inaczej zareaguje włókno niezmienione, inaczej włókno już poprzednio zwyrodniałe lub wyrodniewające. Im upośledzenie czynności nerwu będzie większe a nasilenie zwyrodnienia we włóknie mięśniowym mniejsze, tym bardziej winno się ono zbliżać pod względem swych właściwości do odnerwio-

nego włókna mięśniowego. Dalszy rozwój zmian we włóknie mięśniowym określają nie tylko stopień upośledzenia unerwienia i stan włókna mięśniowego, ale postępujący w nim proces „dystroficzny”. Być może ów proces „dystroficzny” przeszkadza w ujawnieniu się cech odnerwienia (por. niżej). Można by zatem przypuszczać, że cechy odnerwienia mogą ujawnić się jedynie w pewnym okresie procesu chorobowego i to, jak wynika z przeprowadzonych badań, w pewnym jedynie odsetku włókien mięśniowych. Czy istnieje możliwość „przetrwania” utworzonych w ten sposób włókien wykazujących cechy odnerwienia jest zagadnieniem otwartym. Obserwacje morfologiczne mogą stosunkowo mało wnieść do omawianego problemu, niemniej zwraca uwagę fakt, że w obrazie mikroskopowo-elektronowym mięśni w dystrofii widoczne są zanikłe włókna, których nie można odróżnić od zanikłych włókien występujących w chorobach obwodowego neuronu ruchowego (Milhorat i wsp. 1966, Wechsler 1966). Zdaniem Milhorata i wsp. najprawdopodobniej odpowiadają one włóknom o cechach tzw. prostego zaniku w badaniu histologicznym. Można przypuszczać, że czynnik neurogeny odegrał decydującą rolę w ich powstaniu.

Wobec tych spostrzeżeń morfologicznych nasuwa się pytanie, jak przy użyciu innych metod badania ocenia się stan unerwienia mięśnia dystroficznego i możliwość obecności w nim cech odnerwienia.

Ograniczone możliwości badań u ludzi powodują, że szereg obserwacji odnosi się do myszy chorujących na wrodzoną dystrofię mięśniową. Mięsień dystroficzny badany jako całość zachowuje się jak mięsień unerwiony. Świadczą o tym tak obserwacje kliniczne (np. zanik „przerosłego” w przebiegu dystrofii mięśnia po przebyciu choroby Heinego-Mediny — spostrzeżenia Tylera 1950) jak i reakcja na odnerwienie dystroficznego mięśnia w badaniach na zwierzętach (Bajusz 1965b, Banker i Denny-Brown 1959). Niemniej w ostatnich latach coraz więcej ukazuje się obserwacji na temat podobieństwa pomiędzy mięśniem dystroficznym i odnerwionym. Znajduje to odbicie zarówno w badaniach biochemicznych (Mc Caman i Mc Caman 1965, Dawson 1966), jak i histochemicznych (Bajusz 1964, 1965a, 1965b); jednakże najczęściej wnoszą tu badania elektrofizjologiczne.

I tak w pewnym odsetku chorych na dystrofię stwierdza się obecność potencjałów fibrylacyjnych lub dodatnich potencjałów denerwacyjnych w niektórych mięśniach (Buchthal i Rosenfalck 1966, Hausmanowa-Petrusewicz i wsp. 1968, Mc Intyre i wsp. 1959, Lambert 1965, Norris i Chatfield 1955). Niekiedy obserwuje się występowanie jednostek ruchowych o bardzo dużej amplitudzie — tzw. olbrzymie jednostki (Buchthal i Rosenfalck 1963, Campbell 1961, Hausmanowa-Petrusewicz 1967) oraz zwiększenie obszaru jednostki ruchowej (Buchthal i Rosenfalck

1963). Badania mięśni dystroficznych myszy poza potwierdzeniem występowania fibrylacji (Conrad i Glaser 1961, Mc Intyre i wsp. 1957, 1959) wykazały obecność jeszcze innych, elektrofizjologicznych cech wskazujących na stan odnerwienia (Conrad i Glaser 1964); Baker i wsp. (1960, 1963) wykazali nadwrażliwość mięśni dystroficznych na acetylocholinę, a Mc Comas i Mrozek (1968) stwierdzili, że 27% włókien mięśniowych w mięśniu dystroficznym u myszy nie odpowiada na drażnienie pośrednie, natomiast reaguje przy drażnieniu bezpośrednim.

Powyższe zjawiska mogą zależeć od obecności odnerwionych włókien mięśniowych i innych zmian powstałych w wyniku uszkodzenia unerwienia, jednakże można mechanizm ich powstania w mięśniu dystroficznym tłumaczyć na innej drodze. I tak obecność fibrylacji tłumaczona bywa nadmierną pobudliwością włókien mięśniowych związaną ze spadkiem wewnątrzkomórkowego potasu (Buchthal i Rosenfalck 1963, 1966, Lambert 1965, Norris i Chatfield 1955). Inną możliwością jest, że źródłem fibrylacji w dystroficznym mięśniu są regenerujące włókna mięśniowe (Lambert 1965), niemniej wyniki badań doświadczalnych są tu jednak rozbieżne (Basmajian 1962, Li i wsp. 1959).

Nadwrażliwość włókien mięśniowych na acetylocholinę nie jest swoistą właściwością odnerwionego mięśnia. Charakteryzuje ona nie-nerwione włókno mięśniowe, a więc poza odnerwionym — regenerujące. Nadwrażliwość na acetylocholinę wykazuje ponadto mechanicznie uszkodzone włókno mięśniowe (Katz i Miledi 1961, 1964).

Występowanie tzw. olbrzymich potencjałów, czy zwiększenie obszaru jednostki ruchowej w dystrofii Buchthal i Rosenfalck (1963) tłumaczą większą ilością włókien mięśniowych w podjednostce, natomiast Campbell (1961) nie wyklucza błędu technicznego w ocenie amplitudy jednostki, związanego z obecnością dużej ilości tkanki łącznej pomiędzy włóknami mięśniowymi.

Jak wynika z powyższego można by próbować wszystkie te elementy „odnerwienia” odnieść do obecności regenerujących włókien mięśniowych. W tym wypadku jednakże, poza wspomnianymi niejasnościami w ocenie właściwości tych włókien (w odniesieniu do fibrylacji), niezrozumiałym byłoby, dlaczego w elektromiografii klinicznej wszystkie te cechy bardziej wyrażone są w postaci obrczewo-kończynowej dystrofii aniżeli w postaci Duchenne'a (Buchthal i Rosenfalck 1963, Hausmanowa-Petrusewicz 1967, Hausmanowa-Petrusewicz i wsp. 1968), podczas gdy regenerujące włókna mięśniowe występują niewątpliwie częściej w tej drugiej postaci (Jędrzejowska 1964a, Pearson 1963). Wydaje się zatem, że w dystroficznym mięśniu obok regenerujących włókien mięśniowych znajdują się i inne włókna o właściwościach odnerwio-

nych włókien mięśniowych. Nie musi to jednak oznaczać, że włókna te powstają w wyniku zmian w nerwach.

Obok przedyskutowanej poprzednio możliwości powstawania włókien mięśniowych wykazujących pewne elementy odnerwienia w wyniku zmian w unerwieniu, istnieje w mięśniu dystroficznym inny mechanizm, który doprowadzić może do powstania włókien o cechach odnerwienia. Jest nim oddzielenie się części włókna od jego unerwienia. Może to być spowodowane odcinkową martwicą włókna, procesem rozszczepienia podłużnego, czy wreszcie rozpadem włókna mięśniowego. Z uwagi na to, że dwa te ostatnie zjawiska często dotyczą zmienionych włókien mięśniowych, to nawiązując do prac Gutmanna i Younga (1944) oraz Bowdena i Gutmanna (1944), z których wynika, że zmiany zwyrodnieniowe we włóknie mięśniowym wydają się hamować ujawnienie się cech odnerwienia, można przypuszczać, że tak rozszczepienie jak i rozpad włókna mięśniowego nie odgrywają dużej roli jako przyczyny powstawania włókien o cechach odnerwienia. Natomiast odcinkowa martwica włókna, jako zmiana występująca we wczesnym okresie procesu chorobowego, może posiadać tu pewne znaczenie. Przeciwno tej koncepcji przemawiać by mógł brak równoległości pomiędzy częstością występowania martwiczych włókien mięśniowych i elektrofizjologicznych cech odnerwienia, jednakże zastrzec trzeba, że badaniu tej zależności nie poświęcono jak dotąd wielu prac — stąd trudno jest wyciągać ostateczne wnioski.

Podsumowując dyskusję na ten temat powiedzieć trzeba, że elementy odnerwienia w mięśniu dystroficznym zależne być mogą od obecności w nim regenerujących włókien mięśniowych, fragmentów włókien mięśniowych oraz włókien o uszkodzonym unerwieniu. Zagadnienie, który z czynników: zmiany we włóknach nerwowych, odcinkowa martwica czy proces rozszczepienia włókien mięśniowych odgrywa większą rolę w powstawaniu włókien mięśniowych o cechach odnerwienia pozostaje otwarte, niemniej w świetle badań własnych uszkodzenie wewnętrzmięśniowych włókien nerwowych zdaje się tu mieć duże znaczenie\*). Przyjęcie obecności odnerwionych włókien mięśniowych w dystrofii po- ciąga za sobą możliwość występowania reinerwacji, jak również można

---

\*) Już po napisaniu tej pracy stwierdziliśmy w jednym przypadku dystrofii obecność w mięśniach włókien tarczowych. Jak wiadomo występowanie włókien tarczowych związane jest ze zmianami w unerwieniu (wg niektórych autorów są one objawem odnerwienia, wg innych — reinerwacji). Obecność ich w mięśniu dystroficznym stanowi zatem dodatkowy argument potwierdzający udział zmian we włóknach nerwowych w powstawaniu zmian we włóknach mięśniowych w tej chorobie.

by rozważać, na równi z innymi poprzednio omówionymi mechanizmami, możliwość powstawania hyperneurotyzacji w przebiegu procesu reinerwacji.

\* \* \*

Uważa się, że w grupie miopatii postępująca dystrofia mięśniowa jest najbardziej „czystym” procesem pierwotnie mięśniowym. Z przedstawionych badań i rozważań wynika, że zmiany w wewnątrzmięśniowych ruchowych włóknach nerwowych w dystrofii należą do reguły i że poprzez nasilenie zaniku włókien mięśniowych, poprzez zmianę właściwości włókna mięśniowego, jako prawdopodobna przyczyna powstawania włókien mięśniowych wykazujących cechy odnerwienia, a być może jeszcze i na innej drodze modyfikują one proces chorobowy. Nasuwa się zatem wątpliwość czy słuszne jest traktowanie dystrofii jako procesu wyłącznie pierwotnie mięśniowego, chyba że określenie to oznaczać ma miejsce pierwotnego uszkodzenia a nie całość procesu chorobowego.

Nawiązując do całej grupy chorób nerwowo-mięśniowych, ocena patomechanizmu rozwoju zmian w postępującej dystrofii mięśniowej stanowi dodatkowy przyczynek do dyskusji nad zacieraniem się, w subtelnych badaniach, ostrej granicy pomiędzy miopatiami a zanikami neurogennymi.

#### PODSUMOWANIE

Wyniki przeprowadzonych badań wewnątrzmięśniowych ruchowych włókien nerwowych i ich zakończeń w postępującej dystrofii mięśniowej ująć można w następujące punkty:

1. W postępującej dystrofii mięśniowej występowanie zmian histologicznych w niektórych wewnątrzmięśniowych ruchowych włóknach nerwowych i ich zakończeniach należy do reguły.

2. Zmiany te wyrażają się obecnością zmian zwyrodnieniowych i zmian związanych z procesem odnowy, który prowadzi do hyperneurotyzacji niektórych włókien mięśniowych.

3. Zwraca uwagę, że zmiany te powstawać mogą w okresie, kiedy kontakt pomiędzy włóknem nerwowym i mięśniowym jest jeszcze zachowany i dotyczyć włókien mięśniowych o względnie prawidłowej średnicy i, jak się zdaje, niezaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych.

4. Wydaje się, że zmiany we włóknach nerwowych powstają wtórnie w stosunku do zwyrodnienia włókna mięśniowego; nie jest jednak wykluczone, że i inne czynniki prowadzić mogą do ich wystąpienia.

5. Nawiązując do znanych z piśmiennictwa badań mięśnia dystroficznego innymi metodami można sądzić, że stwierdzone zmiany we włók-



nach nerwowych przyspieszają zanik włókna mięśniowego. Jest nadto prawdopodobne, że przyczyniają się one do występowania w mięśniu dystroficznym włókien mięśniowych o cechach odnerwienia. Zmiany w wewnątrzmięśniowych włóknach nerwowych odgrywałyby zatem pewną rolę w patomechanizmie rozwoju zmian w postępującej dystrofii mięśniowej.

\* \* \*

Autorka serdecznie dziękuje p. R. Szopińskiemu za wykonanie dokumentacji fotograficznej.

G. Енджеиовска

#### ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН В ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ

##### Содержание

Целью работы являлась попытка ответа на вопрос в какой степени внутримышечные двигательные нервные волокна затронуты болезненным процессом м ходе дистрофии, а также — влияет ли это на мышечные волокна. Материал составляли мышечные срезы, взятые от 44 больных прогрессирующей мышечной дистрофией, прижизненно окрашенные метиленовой синью. Контрольные исследования проведены в 15 случаях. При обработке материала учтены вид изменений и частота их нахождения, а также зависимость между морфологией конечного нервного волокна, его окончания и иннервируемого ним мышечного волокна. Проведенные исследования показали: 1. В прогрессирующей мышечной дистрофии наличие гистологических изменений в некоторых внутримышечных двигательных нервных волокнах и их окончаниях является правилом. 2. Эти изменения выражаются наличием дегенеративных изменений и изменений, связанных с процессом восстановления, который ведет к гиперневротизации некоторых мышечных волокон. 3. Изменения могут возникать в то время, когда контакт между нервным и мышечным волокном еще имеется, и относиться к мышечным волокнам с относительно правильным диаметром и, как кажется, слабо выраженными дегенеративными изменениями.

В дискуссии обсуждаются предполагаемые причины наличия изменений в нервных волокнах, а также их гипотетическое влияние мышечные волокна. Кажется, что изменения в нервных волокнах возникают вторично по отношению к дегенерации мышечных волокон, однако не исключено, что и другие факторы могут приводить к их появлению. Эти изменения ускоряют исчезновение мышечных волокон; кроме того, по всей вероятности, они способствуют возникновению мышечных волокон со свойствами денервации. Эти изменения играли бы, следовательно, определенную роль в патомеханизме развития изменений в мышцах прогрессирующей мышечной дистрофии.

H. Jędrzejowska

HISTOLOGICAL STUDIES ON INTRAMUSCULAR MOTOR NERVE FIBRES  
AND THEIR ENDINGS IN MUSCULAR DYSTROPHY

## Summary

The purpose of the study was an attempt to determine the spectrum of changes in the intramuscular motor nerve fibres in Muscular Dystrophy and to answer the question concerning influence of damaged nerve fibres on muscle fibres. Material consisted of 44 muscles taken from patients with muscular dystrophy. Intravital methylen-blue staining was used chiefly. Controls consisted of 15 cases. The form of changes, frequency of their occurrence and the dependence between morphology of the terminal nerve fibre and muscle fibre innervated by it has been taken into account.

The studies have shown:

1. In muscular dystrophy the occurrence of histological changes in some terminal motor nerve fibres and their endings is a rule.
2. These changes are expressed by degenerative and regenerative changes which lead to hyperneurotization of some muscle fibres.
3. The changes can arise at the period when the contact between muscle and nerve fibre is still preserved and concern the muscle fibres of relatively normal diameter and, it seems, at early stage of degeneration.

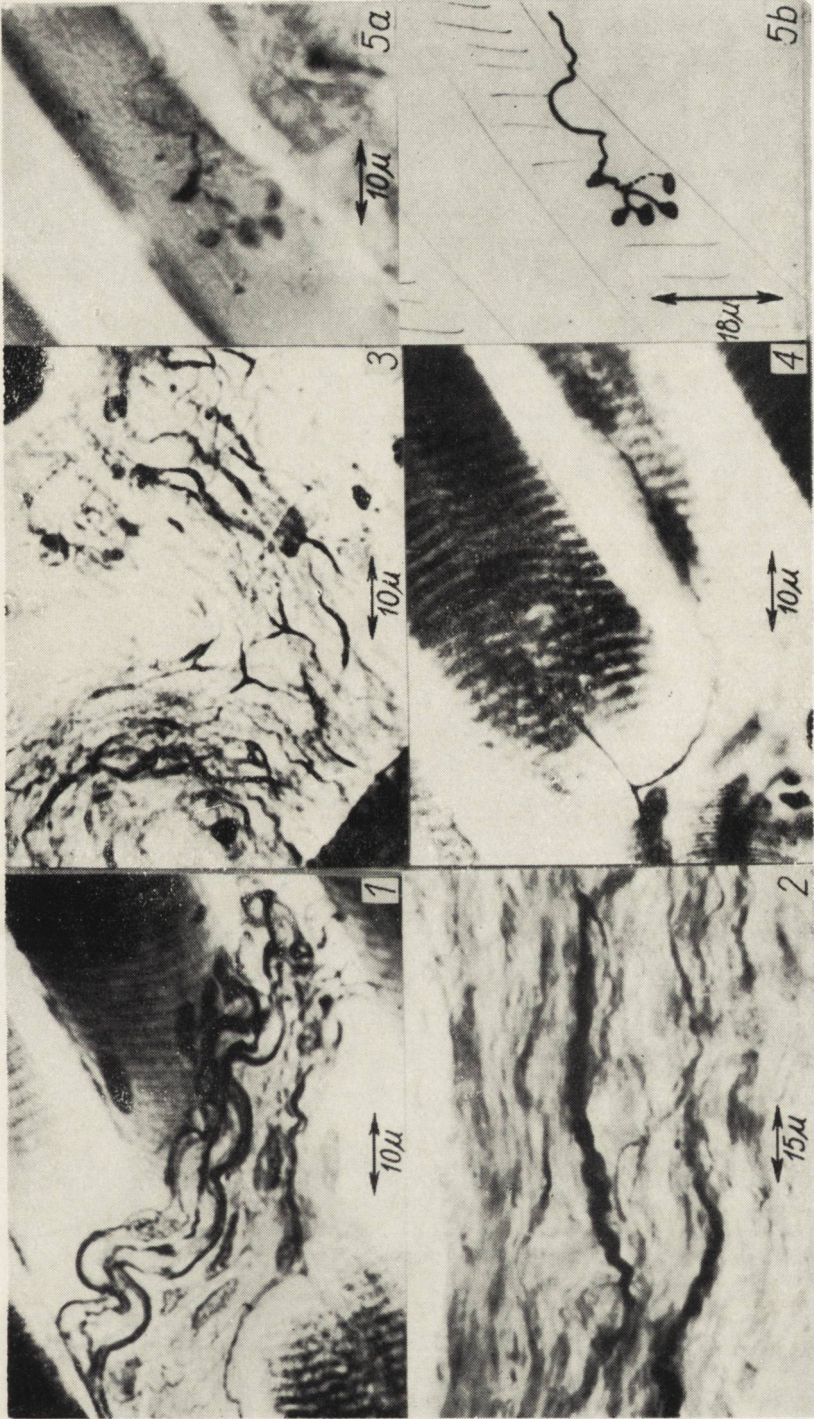
The probable causes of the occurrence of changes in nerve fibres as well as their possible influence on muscle fibres has been discussed. It seems, that the changes in nerve fibres are secondary to the degeneration of muscle fibres; it can not be however excluded that also other factors can lead to their occurrence. These changes accelerate the atrophy of muscle fibres. Moreover, it is probable, that they cause in dystrophic muscle, the occurrence of muscle fibres showing some signs of denervation. Thus the changes in intramuscular motor nerve fibres would play a role in the pathomechanism of the development of changes in muscle in progressive muscular dystrophy.

## PIŚMIENNICTWO

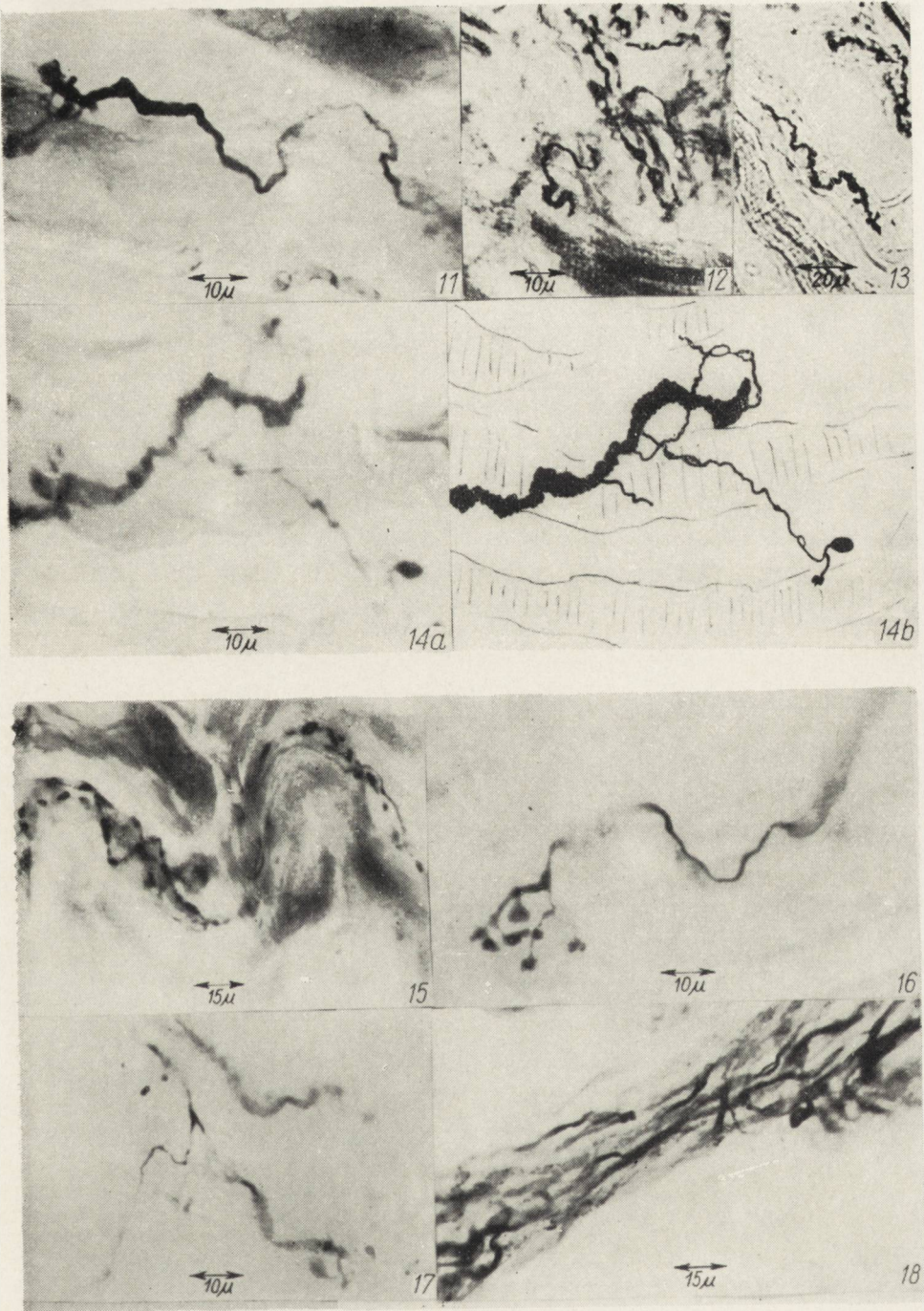
1. Bowden R. E. M., Gutmann E.: Denervation and re-innervation of Human Voluntary Muscle. *Brain*, 1944, 67, 4, 273—313.
2. Buchthal F., Rosenfalck P.: Spontaneous Electrical Activity of Human Muscle. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1966, 20, 4, 321—336.
3. Coërs C.: Les variations structurelles normales et pathologiques de la jonction neuromusculaire. *Acta Neurol. Belg.*, 1955, 55, 741—866.
4. Coërs C.: Morphologie de la jonction neuro-musculaire. *Arch. Biol.*, (Liège) 1964, 75, suppl. 905—941.
5. Coërs C., Woolf A. L.: *The Innervation of Muscle. A Biopsy Study.* Blackwell Sci. Publ. Oxford 1959.
6. Couteaux R.: Motor End-Plate Structure. *The Structure and Function of Muscle.* Bourne G. H. tom I, Academic Press, New York, London 1960, 337—380.
7. Mc Dermot V.: The Histology of the Neuromuscular Junction in Dystrophia Myotonica. *Brain*, 1961, 84, I, 75—84.
8. Gutmann E., Young J. Z.: The re-innervation of Muscle after various periods of Atrophy. *J. Anat.*, 1944, 78, 1—2, 15—43.

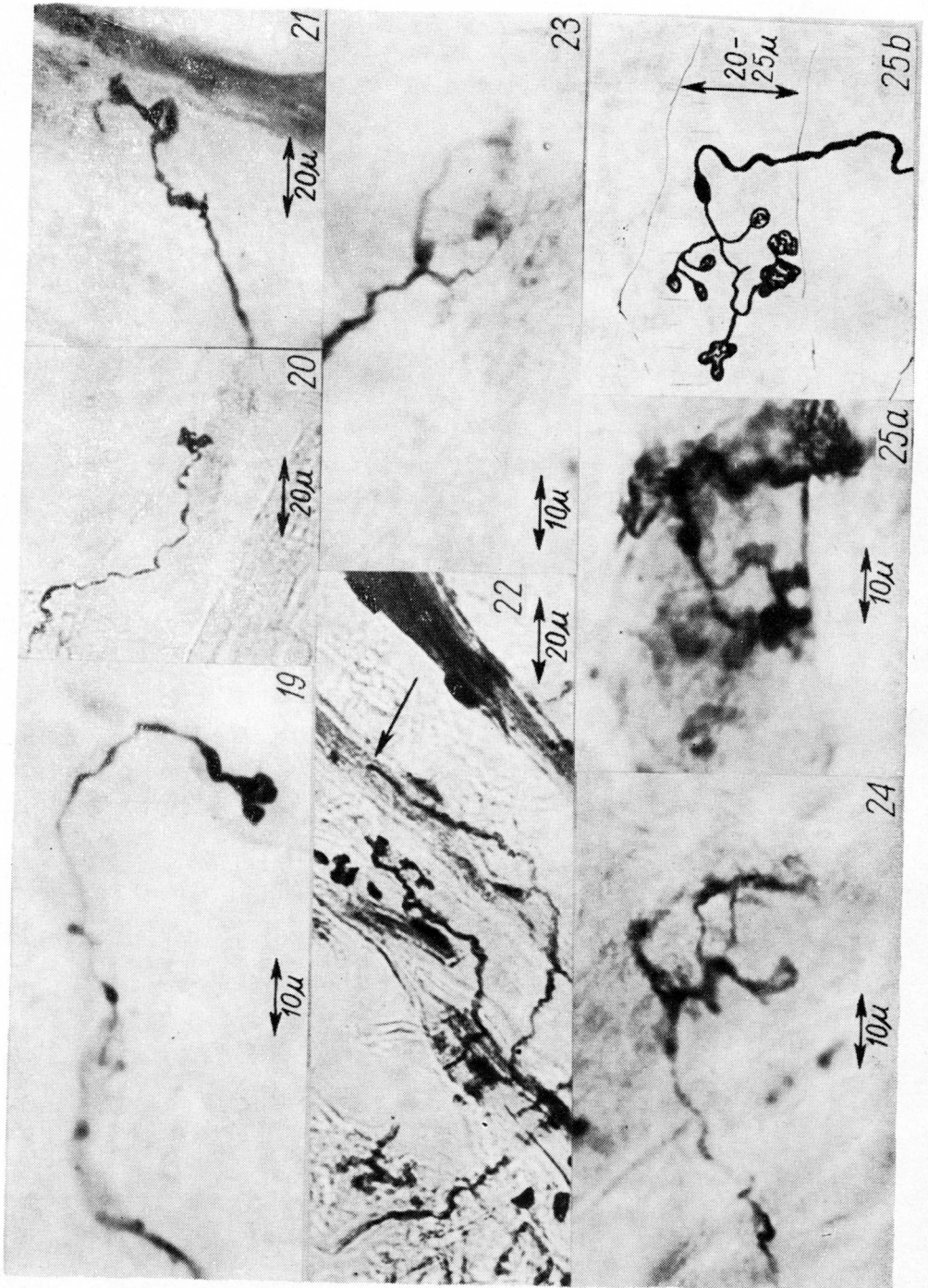
9. Hausmanowa-Petrusewicz I.: Choroby mięśni. PZWL Warszawa 1967.
10. Hausmanowa-Petrusewicz I., Emeryk B., Wąsowicz B., Kopeć A.: Zastosowanie tzw. elektromiografii elementarnej w diagnostyce chorób nerwowo-mięśniowych. Rozprawy Wydziału Nauk Medycznych PAN (w druku).
11. Hoffman H.: Collateral Reinnervation in Partially Denervated Muscle. Utrecht Symposium on the Innervation of Muscle. Williams and Wilkins Co. Baltimore 1960, 104—107.
12. Jędrzejowska H., Johnson A. G., Woolf A. L.: The Intramuscular Nerve Endings in Muscular Dystrophy. A Biopsy Study. *Acta Neuropath.*, 1965, 5, 225—242.
13. Katz B., Miledi R.: The development of Acetylcholine sensitivity in Nerve-Free Muscle Segments. *J. Physiol.*, 1961, 156, 24p—25p.
14. Katz B., Miledi R.: The development of Acetylcholine sensitivity in Nerve-Free Segments of Skeletal Muscle. *J. Physiol.*, 1964, 170, 389—396.
15. Milhorat A. T., Shafiq S. A., Goldstone L.: Changes in Muscle Structure in Dystrophic Patients Carriers and Normal Siblings seen by Electron Microscopy; Correlation with Levels of Serum Creatinephosphokinase (CPK). *Ann. New York Academy Scien.*, 1966, 138, Art. 1, 246—292.
16. Pearson C. M.: Pathology of Human Muscular Dystrophy. *Muscular Dystrophy in Man and Animals*. Bourne G. H., Golarz M. N. Karger. Basel 1963, 2—45.
17. Pearson C. M.: The Histopathology of some Human Myopathies. *Muscle*. Pergamon Press, Oxford 1965, 423—452.
18. Polikarpova G. A., Svatko L. G., Shmeleva G. N.: Schwann Glial Elements in the Changes of Neuromuscular Junctions. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.*, 1964, 12, 4, 379—385.
19. Robertson D.: Electron Microscopy of the Motor Endplate and the Neuromuscular Spindle. Utrecht Symposium on the Innervation of Muscle. Williams and Wilkins Co. Baltimore 1960, 181—223.
20. Seitz D.: Die Bedeutung der Muskelbiopsie für die Diagnose und Therapie Chronischer Neuromuskulärer Prozesse. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1965, 187, 2, 136—165.
21. Wechsler W.: Comparative Electron Microscopic Studies on Various Forms of Muscle Atrophies and Dystrophies in Animals and Man. *Ann. New York Academy of Sci.*, 1966, 138, art. 1, 113—137.
22. Wohlfart G.: Collateral Regeneration from Residual Motor Nerve Fibres in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology*, 1957, 7, 124—134.
23. Woolf A. L.: The Theoretical Basis of Clinical Electromyography. *Ann. Phys. Med.*, 1962a, 6, 189—209, 241—266.
24. Woolf A. L.: Changes in the Terminal Motor Innervation in Cases of Neuromuscular Disease. *Research in Muscular Dystrophy*. Pitman Medical Publishing Co. Ltd. London 1963, 99—108.
25. Woolf A. L.: Pathological Anatomy of the Intramuscular Nerve Endings. *Disorders of Voluntary Muscle*. Walton J. N. Churchill Ltd. 1964, London 163—193.
26. Zacks S. I.: *The Motor Endplate*. Saunders W. B. Co. Philadelphia, London 1964.

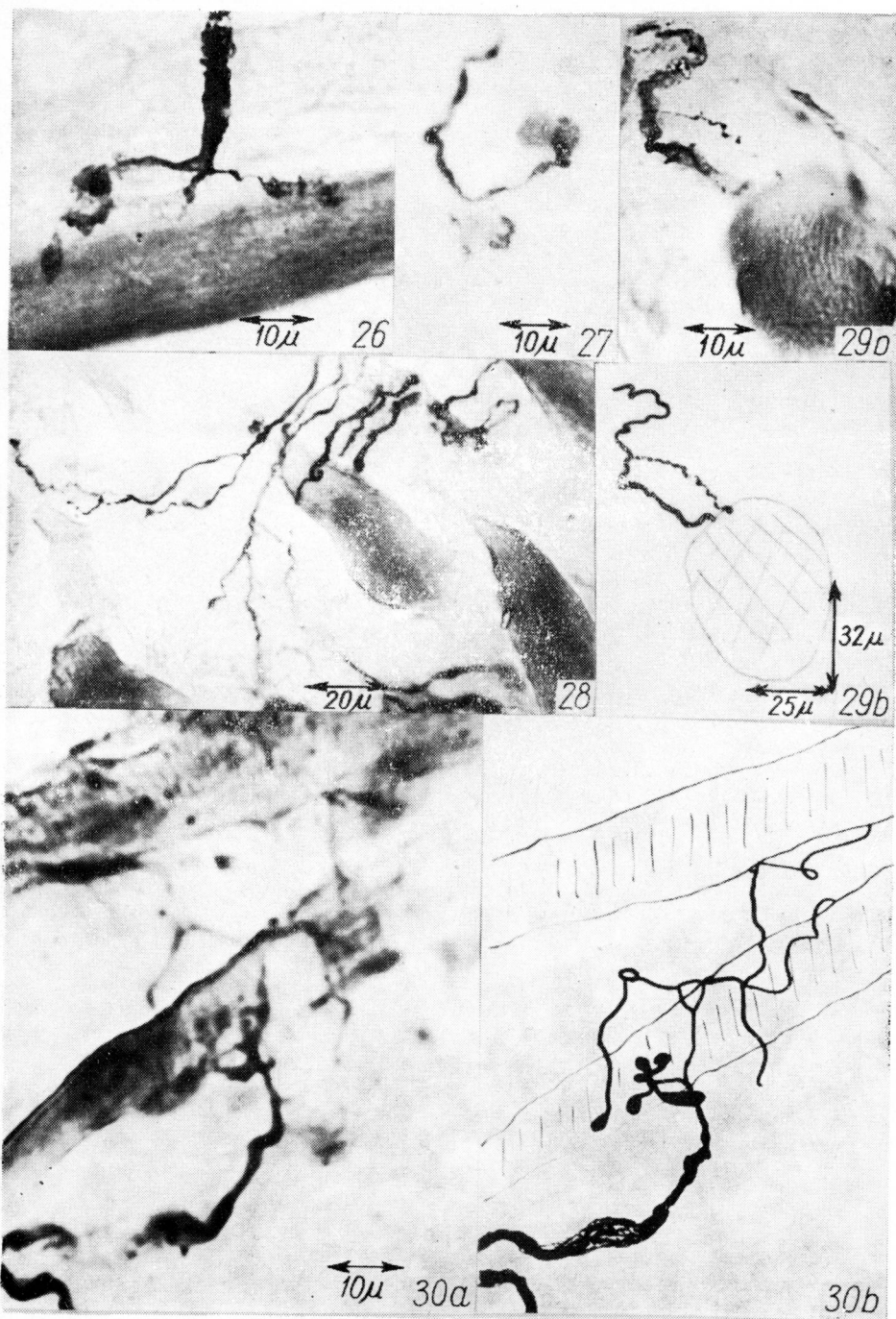
Piśmiennictwo cytowane w tekście obejmuje 115 pozycji. Ze względów technicznych Redakcja ograniczyła się tylko, za zgodą autorki, do podania 26 pozycji



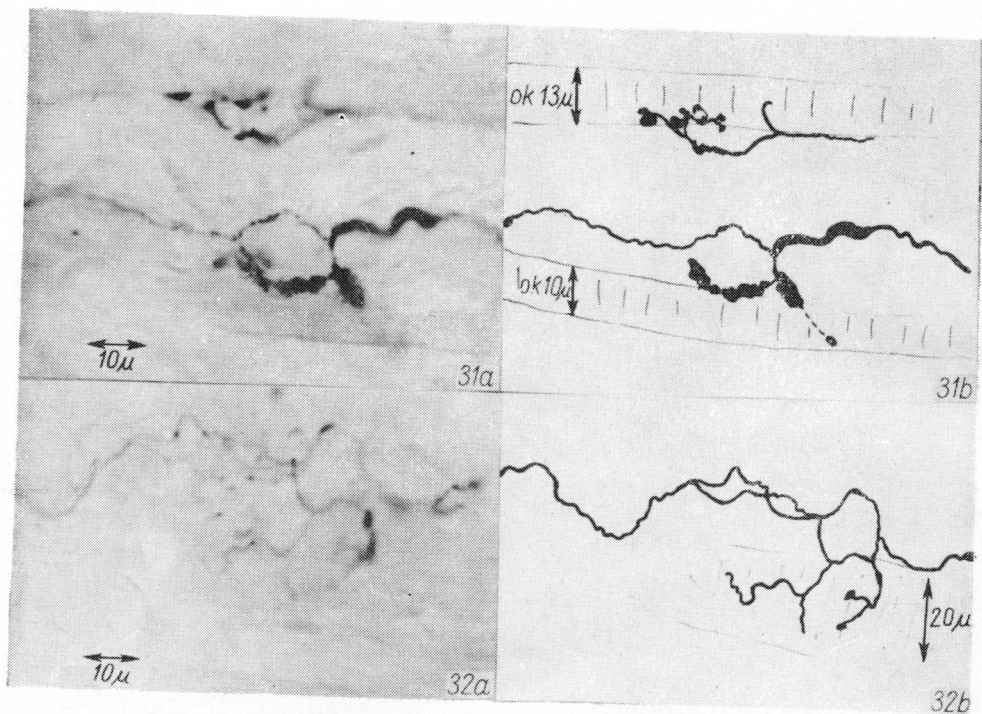


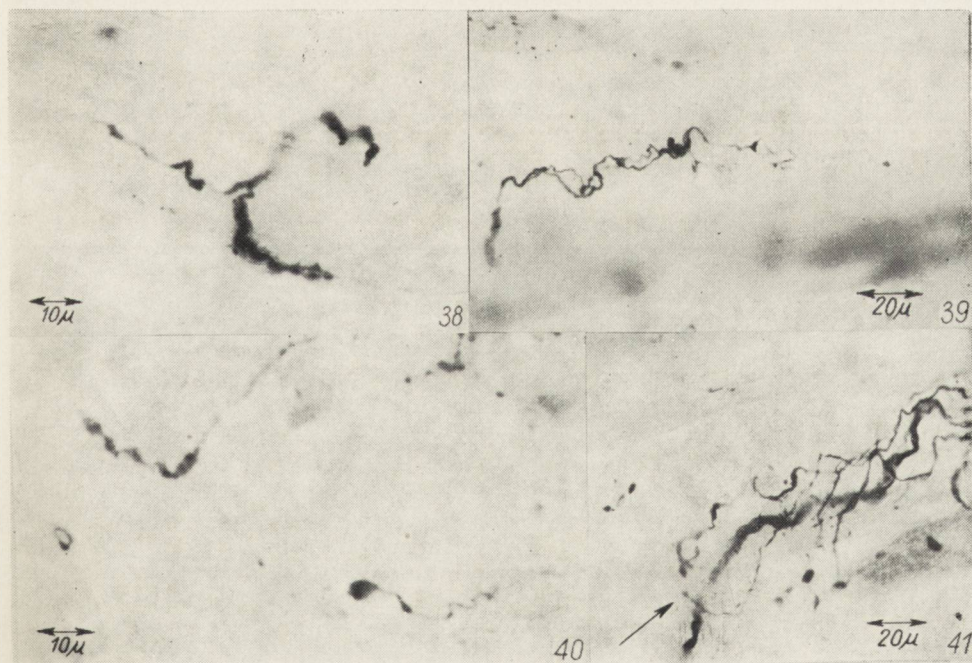
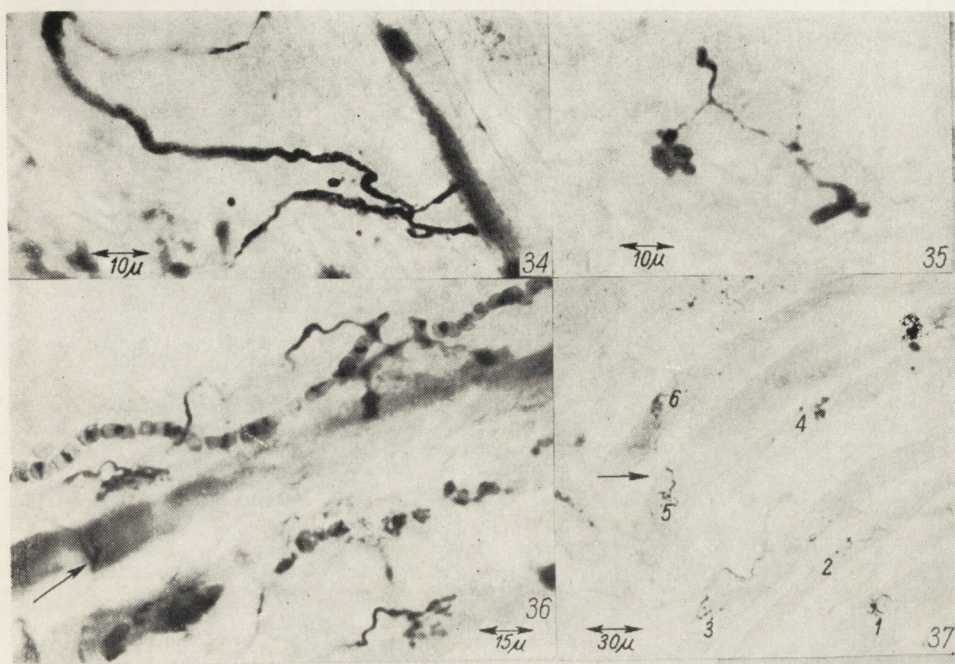


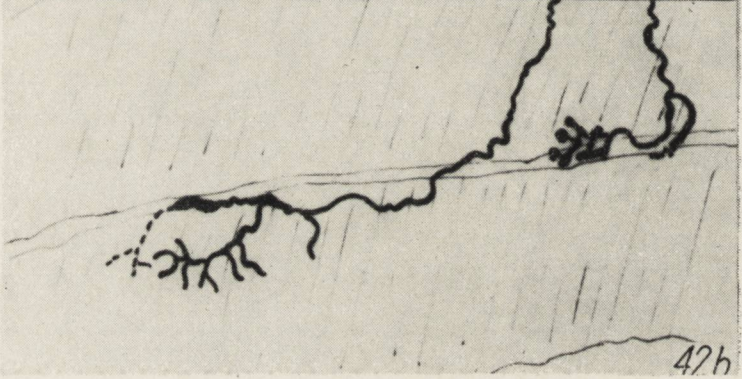
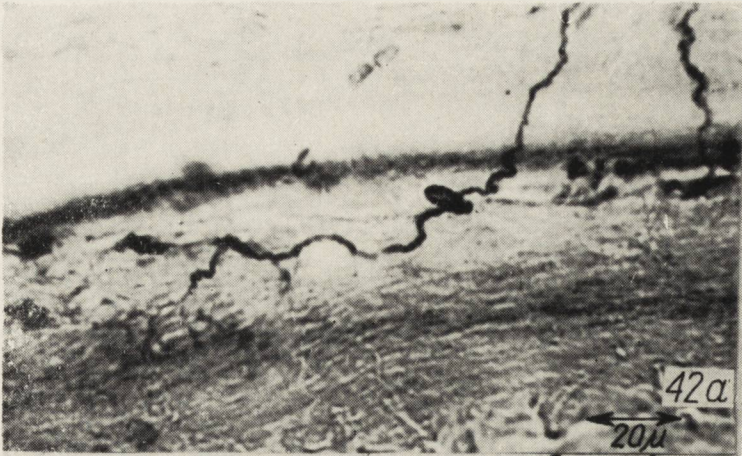












najistotniejszych dla dyskusji wyników i oryginalnych wniosków autora. Pozostałe pozycje piśmiennictwa do wglądu u autora i w Redakcji pisma.

Adres autorki: Klinika Neurologiczna AM, Warszawa, ul. Oczki 6.

#### PODPISY POD RYCINY

*Ryc. 1.* Przypadek sekcyjny (Nr 31/66). Mężczyzna lat 20. M. iliopsoas. Barwienie met. Holmesa. Widoczny pęczek nerwowy. Jądra komórek Schwanna słabo zabarwione. Włókna mięśniowe i ich jądra mocniej wybarwione.

*Fig. 1.* Autopsy case (No. 31/66). A man aged 20. M. iliopsoas. Holmes' silver impregnation. Intramuscular nerve bundle. Nuclei of Schwann cells poorly stained. Muscle fibres and their nuclei strongly impregnated.

*Ryc. 2.* Kontrolny materiał biopsyjny (Nr K/15). Dziewczynka lat 3. M. quadriceps femoris. BM\*. Duże różnice w średnicy włókien nerwowych w obrębie pęczka.

*Fig. 2.* Biopsy from a healthy girl aged 3 (No. K/15). M. quadriceps femoris. MB\*\*. Differences in diameter of the nerve fibres in the intramuscular nerve bundle.

*Ryc. 3.* Kontrolny materiał biopsyjny (Nr K/9). Chłopiec lat 6. M. tensor fasciae latae. BM\*. Liczne włókna nerwowe w miejscu przejścia pęczka wewnątrzmięśniowego w pęczki końcowe ulegają podziałowi na 2 lub 3 części.

*Fig. 3.* Biopsy from a healthy boy aged 6 (No. K/9). M. tensor fasciae latae. MB\*\*. At the point of division of the nerve bundle, many nerve fibres are divided into 2 or 3 branches.

*Ryc. 4.* Przypadek sekcyjny (Nr 31/66). Mężczyzna lat 20. M. iliopsoas. Barwienie met. Holmesa. Podział końcowego włókna nerwowego na dwie części. Rozgałęzienia tworzą zakończenia w różnych włóknach mięśniowych. Zakończenia prawie niewidoczne.

*Fig. 4.* Autopsy case (No. 31/66). A man aged 20. M. iliopsoas. Holmes' silver impregnation. Branching of the terminal nerve fibre. The branches form the end-plates on two different muscle fibres (the end-plates are badly visible).

*Ryc. 5a.* Kontrolny materiał biopsyjny (Nr K/25). Dziewczynka lat 13. M. gluteus maximus. BM\*. Zakończenie ruchowe.

*Fig. 5a.* Biopsy from a healthy girl aged 13 (No. K/25). M. gluteus maximus. MB\*\*. Motor end-plate.

*Ryc. 5b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 5b.* Drawing of preparation shown in Fig. 5a.

*Ryc. 6.* Kontrolny materiał biopsyjny (Nr K/20). Kobieta lat 71. M. tensor fasciae latae. BM\*. W jednym włóknie nerwowym widoczne różnej wielkości owalne zgrubienia, w drugim włóknie — małe, ograniczone obrznięcia.

*Fig. 6.* Biopsy from a healthy woman aged 71 (No. K/20). M. tensor fasciae latae. MB\*\*. Coarsely beaded nerve fibre, and the other with small, oval-shaped swellings.

*Ryc. 7a.* Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzedniej fotografii. Zakończenie średniej grubości włókna końcowego. Rozgałęzienia końcowe zakończone trzema zgrubieniami.

*Fig. 7a.* The same case muscle and staining as in Fig. 6. Medium — sized terminal nerve fibre forms terminal arborisation which ends in three terminal enlargements.

*Ryc. 7b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 7b.* Drawing of preparation shown in Fig. 7a.

*Ryc. 8.* Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzedniej fotografii. Końcowe włókno nerwowe o dużej średnicy. Dwa końcowe rozgałęzienia zakończone zgrubieniami.

\* BM — barwienie błękitem metylenowym.

\*\* MB — intravital metylen blue staining.

*Fig. 8.* The same case, muscle and staining as in Fig. 7a. A thick terminal nerve fibre terminates in two terminal expansions.

*Ryc. 9a.* Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzednich fotografiach. Bardzo cienkie włókno końcowe. Zakończenie w postaci dwu gron małych, pęcherzykowatych zgrubień.

*Fig. 9a.* The same case, muscle and staining as in preceding fig. Very thin terminal nerve fibre forms terminal arborisation in form of many small, spherical or oval vesicular enlargements.

*Ryc. 9b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 9b.* Drawing of preparation shown in Fig. 9a.

*Ryc. 10.* PDM\* (26/63). M. deltoideus. BM\*. Ograniczone zgrubienie na przebiegu włókna nerwowego w obrębie pęczka końcowego.

*Fig. 10.* PDM\*\* (26/63). M. deltoideus. MB\*\*. Circumscribed enlargement of nerve fibre in terminal bundle.

*Ryc. 11.* PDM\* (179/67). M. biceps brachii. BM\*. Wyrażne pogrubienie obwodowego odcinka włókna końcowego. Cienkie rozgałęzienie końcowe posiada kontakt z włóknami mięśniowych, którego średnica wynosi około 12  $\mu$  (norma — około 25  $\mu$ ).

*Fig. 11.* PMD\*\* (179/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Thickening of the distal portion of the terminal nerve fibre. One, thin terminal expansion seems to be in contact with muscle fibre 12  $\mu$  in diameter (n.d. — 25  $\mu$ ).

*Ryc. 12.* PDM\* (87/63). M. deltoideus. Barwienie met. Holmesa. Zgrubienie obwodowego odcinka końcowego włókna nerwowego.

*Fig. 12.* PMD\*\* (87/63). M. deltoideus. Holmes' silver impregnation. Thickening of the distal portion of the terminal nerve fibre.

*Ryc. 13.* PDM\* (35/61). M. deltoideus. BM\*. Zgrubienia żyłakowate końcowego włókna nerwowego. Zmiana kształtu zakończenia. Średnica włókna mięśniowego około 9  $\mu$  (norma około 21  $\mu$ ).

*Fig. 13.* PMD\*\* (35/61). M. deltoideus. MB\*\*. Varicose swelling of the terminal nerve fibre. Stumpiness of end-plate. Muscle fibre 9  $\mu$  in diameter (n.d. — 21  $\mu$ ).

*Ryc. 14a.* Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzedniej rycinie. Rozległe, wybitne pogrubienie i obecność odgałęzień końcowego włókna nerwowego. Jedno odgałęzienie nawiązało, jak się wydaje, kontakt z włóknem mięśniowym.

*Fig. 14a.* The same case, muscle and staining as in Fig. 13. Prominent thickening of the terminal nerve fibre. Four thin sprouts are seen. It seems that one of them has made contact with muscle fibre.

*Ryc. 14b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 14b.* Drawing from the preparation shown in Fig. 14a.

*Ryc. 15.* PDM\* (89/65). M. biceps brachii. BM\*. Liczne, owalne zgrubienia na przebiegu włókien nerwowych pęczka końcowego.

*Fig. 15.* PMD\*\* (89/65). M. biceps brachii. MB\*\*. Nerve fibres of the terminal bundle show numerous, oval enlargements.

*Ryc. 16.* PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. Zakończenie niezmienione. Włókno końcowe wykazuje ograniczone i rozlane obrzmienia. Włókno mięśniowe o średnicy około 20  $\mu$  (norma 30—40  $\mu$ ); miejscami widoczne poprzeczne prążkowanie.

*Fig. 16.* PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. End-plate normal. Swelling of the terminal nerve fibre. Muscle fibre 20  $\mu$  in diameter (n.d. 30—40  $\mu$ ); cross striation in some areas may be seen.

*Ryc. 17.* PDM\* (169/66). M. deltoideus. BM\*. Rozgałęzienie włókna końcowego; widoczne ograniczone i rozlane obrzmienia włókien nerwowych.

*Fig. 17.* PMD\*\* (169/66). M. deltoideus. MB\*\*. Branching and swelling of the terminal nerve fibres.

*Ryc. 18.* PDM\* (186/65). M. biceps brachii. BM\*. Włókna nerwowe pęczka końcowego wykazują zmiany typu „ribbon-like swelling”.

*Fig. 18.* PMD\*\* (186/65). M. biceps brachii. MB\*\*. Nerve fibres of the terminal bundle show ribbon-like swelling.

\* PDM — Postępująca dystrofia mięśniowa.

\*\* PMD — Progressive Muscular Dystrophy.

Ryc. 19. PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. Na przebiegu włókna końcowego widoczne zlewające się obrzmienia. Przekształcenie rozgałęzień końcowych w nieregularne zgrubienia.

Fig. 19. PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Swelling of the terminal nerve fibre. Shrinking of the terminal expansions.

Ryc. 20. PDM\* (35/61). M. deltoideus. BM\*. Zakończenie w postaci dwu owalnych zgrubień. Włókno końcowe wyraźnych zmian nie wykazuje.

Fig. 20. PMD\*\* (35/61). M. deltoideus. MB\*\*. Transformation of the end-plate into two oval enlargements. Terminal nerve fibre seems normal.

Ryc. 21. PDM\* (17/63). M. deltoideus. BM\*. Zmiana kształtu zakończenia — zlanie się rozgałęzień końcowych w jedną, nieregularnego kształtu masę.

Fig. 21. PMD\*\* (17/63). M. deltoideus. MB\*\*. Shrinking and fusion of the terminal expansions.

Ryc. 22. PDM\* (35/61). M. deltoideus. BM\*. Uproszczone zakończenie (strzałka) w wąskim włóknie mięśniowym ( $8\mu$  średnicy; norma — około  $21\mu$ ).

Fig. 22. PMD\*\* (35/61). M. deltoideus. MB\*\*. Simplified end-plate (arrow) on narrow muscle fibre ( $8\mu$  in diameter; n. d. —  $21\mu$ ).

Ryc. 23. PDM\* (220/67). M. biceps brachii. BM\*. Zakończenie wydaje się uproszczone. Włókno mięśniowe o średnicy  $23\mu$  (norma —  $16\mu$ ). Struktura jego trudna do oceny, niemniej poprzeczne prążkowanie miejscami widoczne.

Fig. 23. PMD\*\* (220/67). M. biceps brachii. MB\*\*. End-plate seems to be simplified. Muscle fibre  $23\mu$  in diameter (n. d. —  $16\mu$ ). Its structure difficult for determination however in some areas cross — striation is seen.

Ryc. 24. Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzedniej rycinie. Zakończenie wydaje się zmienione ze względu na brak zgrubień końcowych. Włókno mięśniowe o średnicy  $18-20\mu$ ; struktura jego nie do oceny.

Fig. 24. The same case, muscle and staining as in Fig. 23. End-plate seems abnormal, because of loss of terminal enlargements. Muscle fibre  $18-20\mu$  in diameter: its structure can not be estimated.

Ryc. 25a. PDM\* (139/65). M. biceps brachii. BM\*. Dość duże zakończenie we włóknie mięśniowym o średnicy  $20-25\mu$  (norma —  $16\mu$ ). Struktura włókna mięśniowego trudna do oceny.

Fig. 25a. PMD\*\* (139/65). M. biceps brachii. MB\*\*. Fairly large end-plate on muscle fibre  $20-25\mu$  in diameter (n. d. —  $16\mu$ ). Its structure can not be estimated.

Ryc. 25b. Schemat poprzedniej ryciny.

Fig. 25b. Drawing of preparation shown in Fig. 25a.

Ryc. 26. PDM\* (43/63). M. deltoideus. BM\*. Uproszczone zakończenie we włóknie mięśniowym o średnicy  $16\mu$  (norma około  $21\mu$ ); i zachowanym poprzecznym prążkowaniu (obraz poprzednio porównywany do wyglądu bańki mydlanej).

Fig. 26. PMD\*\* (43/63). M. deltoideus. MB\*\*. This picture has been previously described by us as a soap bubble transformation of end-plate. It seems that it should be called simplification of end-plate. Muscle fibre  $16\mu$  in diameter (n. d. —  $21\mu$ ) and well preserved cross striation.

Ryc. 27. PDM\* (169/66). M. deltoideus. BM\*. W obrębie zakończenia widoczne jasne, kuliste jądra (jądra własne zakończenia?).

Fig. 27. PMD\*\* (169/66). M. deltoideus. MB\*\*. Spherical, pale-stained nuclei within end-plate are seen (? sole-plate nuclei).

Ryc. 28. PDM\* (91/63). M. deltoideus. BM\*. Rozgałęzienia końcowych włókien nerwowych. Kaliber rozgałęzień mniej więcej jednakowy.

Fig. 28. PMD\*\* (91/63). M. deltoideus. MB\*\*. Branching of the terminal nerve fibres. Diameter of the branches is nearly the same.

Ryc. 29a. PDM\* (186/65). M. biceps brachii. BM\*. Cienkie „paciorkowate” odgałęzienie odchodzące od obwodowej części włókna końcowego. Wydaje się, że dochodzi ono do tego samego włókna mięśniowego co macierzyste włókno nerwowe (wymiały włókna mięśniowego oznaczone na schemacie).

Fig. 29a. PMD\*\* (186/65). M. biceps brachii. MB\*\*. Thin, beaded sprout devived from terminal portion of the terminal nerve fibre. It seems, that both nerve fibres reach the same muscle fibre.

Ryc. 29b. Schemat poprzedniej ryciny.

Fig. 29b. Drawing of preparation shown in Fig. 29a.

*Ryc. 30a.* PDM\* (188/65). M. biceps brachii. BM\*. Nadmiernie rozwinięte zakończenie na skutek obecności odgałęzień ultraterminalnych. Odgałęzienia te dochodzą zarówno do tego samego jak i do innego, aniżeli macierzyste włókno nerwowe, włókna mięśniowego. Zgrubienie na przebiegu końcowego włókna nerwowego. Włókna mięśniowe o średnicach około  $10\mu$  (norma —  $16\mu$ ), z zachowanym poprzecznym prążkowaniem.

*Fig. 30a.* PMD\*\* (188/65). M. biceps brachii. MB\*\*. Elaborate terminal arborisation due to ultraterminal sprouts, which reach different muscle fibres. Thickening of the terminal nerve fibre. Muscle fibres about  $10\mu$  in diameter (n. d. —  $16\mu$ ) and well preserved cross-striation.

*Ryc. 30b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 30b.* Drawing of preparation shown in Fig. 30a.

*Ryc. 31a.* PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. W górnym włóknie mięśniowym zakończenie niezmiennione; włókno końcowe oddaje odgałęzienie. W dolnym włóknie mięśniowym rozgałęzienia końcowe przekształcone w dwa nieregularne zgrubienia, odgałęzienie ultraterminalne. Odgałęzienie odchodzące od obwodowej części włókna końcowego kończy się stożkiem wzrostowym. Zgrubienie obwodowego odcinka włókna końcowego. Średnice włókien mięśniowych podane na schemacie (norma  $30-40\mu$ ).

*Fig. 31a.* PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Normal terminal arborisation on the upper muscle fibre. Distal sprout from terminal nerve fibre. On the lower muscle fibre — terminal expansions transformed into two irregular enlargements; ultraterminal sprout. Sprout derived from the terminal nerve fibre terminates in growth cone. Thickening of the distal portion of terminal nerve fibre.

*Ryc. 31b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 31b.* Drawing of preparation shown in Fig. 31a.

*Ryc. 32a.* Ten sam przypadek, mięsień i barwienie co na poprzedniej rycinie. Rozgałęzienie włókna końcowego na dwa mniej więcej jednakowej średnicy odgałęzienia. Odgałęzienia obwodowe obu rozgałęzień tworzą jakby siatkę tzw. „neurocladism”. Widoczne zakończenie we włóknie mięśniowym średnicy  $20\mu$  (norma  $30-40\mu$ ). Struktura włókna nie do oceny.

*Fig. 32a.* The same case, muscle and staining as in Fig. 31a. Branching of the terminal nerve fibre into two branches showing nearly the same diameter. Distal sprouting of both branches leads to forming so-called neurocladism. End-plate on muscle fibre  $20\mu$  in diameter (n. d.  $30-40\mu$ ) may be seen. Structure of the muscle fibre can not be estimated.

*Ryc. 32b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 32b.* Drawing of preparation shown in Fig. 32a.

*Ryc. 33.* PDM\* (35/61). M. deltoideus. BM\*. W wąskich włóknach mięśniowych (wymiaru oznaczone na fotografii) widoczne niezmiennione bądź nieznacznie zmienione zakończenia. Wyraźne różnice w średnicy końcowych włókien nerwowych. X — odgałęzienie ultraterminalne (norma średnicy włókien mięśniowych — około  $21\mu$ ).

*Fig. 33.* PMD\*\* (35/61). M. deltoideus. MB\*\*. Normal or slightly abnormal end-plates on narrow muscle fibres are seen (diameter of muscle fibres marked on the photograph). Distinct differences in diameter of terminal nerve fibres. X — ultraterminal sprout (normal diameter of muscle fibres — about  $21\mu$ ).

*Ryc. 34.* PDM\* (43/63). M. deltoideus. BM\*. Do wąskiego, intensywnie zabarwionego włókna mięśniowego, dochodzą dwa różne końcowe włókna nerwowe zakończone małymi zgrubieniami.

*Fig. 34.* PMD\*\* (43/63). M. deltoideus. MB\*\*. Two small end-plates formed on single, narrow, strongly stained muscle fibre, by two separate terminal nerve fibres.

*Ryc. 35.* PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. Końcowe włókno nerwowe, w odcinku obwodowym, dzieli się na dwa, mniej więcej jednakowej średnicy rozgałęzienia. Zakończenie jednego rozgałęzienia wydaje się niezmiennione, drugiego — zmienione. Włókno mięśniowe o średnicy około  $10\mu$  (norma  $30-40\mu$ ).

*Fig. 35.* PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Terminal nerve fibre is divided into two branches — their diameter is nearly the same. One end-plate (left) seems normal, the other (right) — abnormal. Muscle fibre  $10\mu$  in diameter (n. d.  $30-40\mu$ ).

*Ryc. 36.* PDM\* (181/67). M. biceps brachii. BM\*. Widoczne dwa zakończenia w wąskim ( $5\ \mu$  średnicy) włóknie mięśniowym. Prawe zakończenie — uproszczone, lewe — niezmiennione. Wydaje się, że pochodzą one z jednego włókna końcowego (strzałka).

*Fig. 36.* PMD\*\* (181/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Two separated end-plates formed on single, narrow ( $5\ \mu$  in diameter) muscle fibre (n. d.  $21\ \mu$ ). One end-plate (left) seems normal, the other (right) — simplified. Probably both are derived, from one terminal nerve fibre (arrow).

*Ryc. 37.* PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. Sześć zakończeń w sześciu włóknach mięśniowych (norma średnicy włókien mięśniowych  $30\text{--}40\ \mu$ ).

- 1 — zakończenie niezmiennione; średnica włókna mięśniowego około  $30\ \mu$ ; poprzeczne prążkowanie widoczne,
- 2 — zakończenie uproszczone. Włókno mięśniowe o średnicy około  $15\ \mu$ , zmienione strukturalnie,
- 3 — zakończenie niezmiennione; obrzmienie włókna nerwowego; średnica włókna mięśniowego około  $20\ \mu$ , poprzeczne prążkowanie miejscami widoczne,
- 4 — zakończenie uproszczone w zmienionym strukturalnie włóknie mięśniowym o średnicy około  $20\ \mu$ ,
- 5 — niezmiennione zakończenie; włókno mięśniowe o średnicy około  $30\ \mu$ , z wyraźnym poprzecznym prążkowaniem,
- 6 — od zakończenia odchodzi bardzo cienkie odgałęzienie ultraterminalne (strzałka) dochodzące do zakończenia Nr 5. Włókno mięśniowe o średnicy około  $20\ \mu$ , z zachowanym poprzecznym prążkowaniem.

*Fig. 37.* PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Six end-plates on six muscle fibres (normal diameter of muscle fibres  $30\text{--}40\ \mu$ ).

- 1 — Normal end-plate on muscle fibre  $30\ \mu$  in diameter and well preserved cross striation.
- 2 — Simplified end-plate on muscle fibre about  $15\ \mu$  diameter showing structural changes.
- 3 — Normal end-plate; swelling of terminal nerve fibre. Muscle fibre about  $20\ \mu$  in diameter; cross-striation in some areas may be seen.
- 4 — Simplified end-plate on muscle fibre about  $20\ \mu$  in diameter showing structural changes.
- 5 — Normal end-plate on muscle fibre about  $30\ \mu$  in diameter and well preserved cross striation.
- 6 — Minute ultraterminal sprout (arrow) arises from end-plate reaching the other (No. 5) end-plate. Muscle fibre about  $20\ \mu$  in diameter and well preserved cross striation.

*Ryc. 38.* PDM\* (43/63). M. deltoideus. BM\*. W obrębie włókien mięśniowych o mniej więcej prawidłowych średnicach ( $16\ \mu$ ,  $17\ \mu$  i  $18\ \mu$ ) i zachowanym poprzecznym prążkowaniu widoczne rozgałęzienie w części obwodowej włókna końcowego. Dolne zakończenie — uproszczone (norma średnicy włókien mięśniowych — około  $21\ \mu$ ).

*Fig. 38.* PMD\*\* (43/63). M. deltoideus. MB\*\*. In the area of muscle fibres showing normal diameter ( $16\ \mu$ ,  $17\ \mu$  and  $18\ \mu$ ) and cross striation, branching at the distal portion of terminal nerve fibre is seen. The lower end-plate — simplified. (Normal diameter of muscle fibres — about  $21\ \mu$ ).

*Ryc. 39.* PDM\* (59/63). M. deltoideus. BM\*. Dwa blisko siebie położone zakończenia powstałe z rozwidlenia włókna końcowego. Włókno mięśniowe o średnicy  $50\ \mu$  (norma  $30\text{--}40\ \mu$ ), z zachowanym poprzecznym prążkowaniem.

*Fig. 39.* PMD\*\* (59/63). M. deltoideus. MB\*\*. Two end-plates formed on single muscle fibre by two branches of terminal nerve fibre. Muscle fibre  $50\ \mu$  in diameter (n. d.  $30\text{--}40\ \mu$ ) and well preserved cross striation.

*Ryc. 40.* PDM\* (191/67). M. biceps brachii. BM\*. Dwa zakończenia we włóknie mięśniowym o średnicy około  $20\ \mu$  (norma  $30\text{--}40\ \mu$ ) i zachowanym poprzecznym prążkowaniu. Jedno zakończenie wydłużone; drugie — w postaci jednego zgrubienia. Zakończenia pochodzą z różnych końcowych włókien nerwowych.

*Fig. 40.* PMD\*\* (191/67). M. biceps brachii. MB\*\*. Two separated end-plates on single muscle fibre about  $20\ \mu$  in diameter (n. d.  $30\text{--}40\ \mu$ ) and well preserved cross striation. One end plate — elongated; the other — in form of single enlargement. Both derived from the different terminal nerve fibres.



*Ryc. 41.* PDM\* (43/63). *M. deltoideus*. BM\*\*. Do włókna mięśniowego o średnicy  $20\ \mu$  (norma  $21\ \mu$ ) i zachowanym poprzecznym prążkowaniu dochodzą dwa końcowe włókna nerwowe. Na przebiegu jednego z nich widoczne zgrubienie. Zakończenie tego włókna jest niezmienione. Zakończenie drugiego włókna w postaci małego, pojedynczego zgrubienia (strzałka).

*Fig. 41.* PMD\*\* (43/63). *M. deltoideus*. MB\*\*. Two terminal nerve fibres reach single muscle fibre  $20\ \mu$  in diameter (n.d.  $21\ \mu$ ) and well preserved cross striation. Circumscribed enlargement in one of terminal fibres. Its ending seems normal. The other ending in form of small, single enlargement (arrow).

*Rys. 42a.* PDM\* (59/63). *M. deltoideus*. BM\*. Włókno mięśniowe o średnicy  $75\ \mu$  (norma  $30\text{--}40\ \mu$ ). Struktura włókna nie do oceny. Po lewej dość duże zakończenie. Jest prawdopodobne, że prawe zakończenie znajduje się również w tym włóknie.

*Fig. 42a.* PMD\*\* (59/63). *M. deltoideus*. MB\*\*. Muscle fibre  $75\ \mu$  in diameter. Its structure can not be estimated. On left — fairly large end plate. It is possible, that the other end-plate (on right) is in the contact with this muscle fibre.

*Ryc. 42b.* Schemat poprzedniej ryciny.

*Fig. 42b.* Drawing of preparation showing in Fig. 42a.

*Ryc. 43.* PDM\* (2/63). *M. quadriceps femoris*. BM\*. Zakończenie przekształcone w dwa zgrubienia, bez kontaktu z włóknem mięśniowym. Końcowe włókno nerwowe bez wyraźnych zmian. Włókna nerwowe pęczka końcowego o wyglądzie „paciorkowatym”.

*Fig. 43.* PMD\*\* (2/63). *M. quadriceps femoris*. MB\*\*. Terminal expansions transformed into two enlargements; loss of contact with muscle fibre. Terminal nerve fibre without any changes. Beaded nerve fibres of terminal bundle.

DANUTA MARKIEWICZ, BOŻENA OLESZCZUK, ANDRZEJ BLASZKE

ENCEFALOPATIA TLENKOWĘGLOWA  
W PRZYPADKU NASTRĘCZAJĄCYM  
KLINICZNE TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE

Wojewódzki Szpital Chorób Układu Nerwowego w Lublinie  
Dyrektor: dr W. Brennenstuhl

W obszernym piśmiennictwie poświęconym encefalopatii tlenkowej praktycznie nie istnieje problem trudności diagnostycznych (Grudzińska i Wacławik 1958, Jellinger 1962, Lapresle i Fardeau 1966, Osetowska 1964, Ostrowska 1967, Pentschew 1958, Seitelberger i Jellinger 1960, Schwedenberg 1959, Wender 1962). Wiąże się to przede wszystkim z możliwością uzyskania z reguły już w wywiadzie informacji o zatruciu czadem lub gazem świetlnym. Jeżeli jej zabraknie, kliniczna ocena etiologii procesu chorobowego może być trudna, a czasami wręcz niemożliwa.

W przedstawionym przypadku kliniczne trudności w ustaleniu rozpoznania były spowodowane brakiem danych, które świadczyłyby o możliwości narażenia chorej na szkodliwe działanie tlenku węgla. Wyraźne sugestie diagnostyczne nasuwały się dopiero w wyniku badania morfologicznego mózgu. Stały się one bodźcem do dalszego uzupełnienia wywiadu i ponownej retrospektywnej analizy zespołu klinicznego. Uzyskane w ten sposób dodatkowe informacje łącznie z charakterystycznym obrazem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego pozwoliły ostatecznie na wyjaśnienie etiologii obserwowanego procesu chorobowego.

Przypadek dotyczy kobiety lat 59 (Nr h. ch. 1263/66), która przebywała na oddziale psychiatrycznym naszego Szpitala od 14 do 26.II.66 r. i po 12 dniach pobytu zmarła.

Trzy tygodnie wcześniej, chora zgłaszała się do lekarza rejonowego ze skargami na ogólne złe samopoczucie i bóle kończyn dolnych. Zwolnienia nie otrzymała, ale mimo to opuściła dwa dni pracy. Następnie podjęła ją ponownie na okres kilkunastu dni. W tym czasie zaobserwowano u niej opaczne wykonywanie poprzednio wyuczonych czynności, wystąpiły zaburzenia orientacji i spadek aktywności. Przestała intere-

sować się otoczeniem i troszczyć o zabezpieczenie podstawowych potrzeb życiowych. Znowu po raz drugi przerwała pracę. Pogłębiły się objawy spowolnienia psychoruchowego. Była senna i zniedołężniała.

Z dodatkowo uzupełnionego wywiadu, po otrzymaniu wyniku badania morfologicznego mózgu ustalono, że w izbie w której chora prowadziła gospodarstwo znajdował się dymiący od dłuższego czasu piec węglowy. Pomieszczenie zajmowane przez nią podczas pracy było również ogrzewane przez przenośny piec węglowy ze złą wentylacją. Okresowo miewała bóle głowy. Zgłaszała skargi na ogólne osłabienie. Od szeregu lat nałogowo piła alkohol. W dniu poprzedzającym zgłoszenie się do lekarza rejonowego wypila znaczną jego ilość i w parę godzin później w czasie gotowania posiłku „zaszła”. Następnego dnia zataczała się przy chodzeniu. Pracowała przy montażu siatek metalowych. Nie miała do czynienia z żadnymi szkodliwymi substancjami chemicznymi. Nie stosowano u niej również żadnych środków narkotycznych. Nigdy poważniej nie chorowała.

Stan psychiczny w dniu przyjęcia: spowolniała, nawiązanie kontaktu trudne, konieczne stałe aktywowanie nawet dla uzyskania tylko fragmentarycznych odpowiedzi. Była negatywistyczna i niezorientowana w sytuacji. Sprawiała wrażenie bezradnej. W gestach i mimice występowały elementy zachowania psychogenne. Chód był niepewny, drobnymi kroczkami, występowały trudności przy zmianie pozycji. Z odchyień w badaniu somatycznym stwierdzono wychudzenie, ciastowate obrzęki na podudziach i w okolicy krzyżowej oraz przyspieszoną akcję serca i zaostrozony szmer pęcherzykowy.

W czasie pobytu na oddziale wystąpiło bardzo szybkie pogorszenie. Mimo braku porażen samodzielnie posiłków nie przyjmowała, nie opuszczała łóżka, zanieczyszczała się. Nawiązanie kontaktu z chorą stało się wkrótce zupełnie niemożliwe. Wystąpiła wysoka gorączka i pojawiły się gwałtownie rozprzestrzeniające się odleżyny na pośladkach, w okolicy podłopatkowej i na podudziach. Po tygodniowym pobycie na oddziale, przy stale utrzymującej się wysokiej temperaturze i ciężkim stanie ogólnym wystąpiły objawy obwodowej niewydolności krążenia.

W przeprowadzonej w tym czasie konsultacji neurologicznej stwierdzono stan głębokiej śpiączki, który utrzymywał się w ciągu paru następnych dni aż do chwili zgonu.

Z badań laboratoryjnych zwraca uwagę wysoki poziom mocznika i glukozy we krwi bez zmian w moczu, które wystąpiły w ostatnich dniach przed zgonem. W czasie całej obserwacji szpitalnej stwierdzono narastanie leukocytozy i OB.

Zmarła z rozpoznaniem klinicznym — stanu zamroczenia świadomości o niejasnej przyczynie (infekcyjnej?), ostrej obwodowej niewydolności krążenia i azotemicznej niewydolności nerek.

Wynik sekcji ogólnej: zator lewej tętnicy płucnej, zakrzepica głębokich żył podudzia, zwyrodnienie mięszone wątroby, mięśnia sercowego i nerek, obustronne odoskrzelowe zapalenie płuc. (Badanie wykonał dr med. F. Woźniak).

W badaniu makroskopowym mózgu (Nr prot. sekc. 13/1966) utrwalonego w formolu i krojonego w płaszczyźnie czołowej stwierdzono obustronnie obecność jam porozmięknieniowych, zlokalizowanych symetrycznie w przednio-przyśrodkowej części gałki bladej i rozlane uszkodzenie istoty białej półkul. Na kolejnych przekrojach od bieguna czołowego aż do potylicy występowało intensywnie szare zabarwienie substancji białej mózgu z licznymi punkcikowatymi krwinkotokami o charakterze *purpura cerebri* (ryc. 1, 2, 3, 4). W pniu mózgu i w mózdzku uchwytnych w badaniu makroskopowym zmian nie stwierdzono.

Badanie mikroskopowe: Do badania mikroskopowego pobrano skrawki z obu półkul mózgu na poziomie czołowym, ciemieniowym i potylicznym oraz mózdzek, śródmózgowie, most i opuszkę. Materiał parafinowy barwiono hematoksyliną i eozyną, fioletem krezyłu, metodą Heidenhaina, Kanzler-Arendta i van Gieson. Materiał mrożony barwiono Sudanem III.

W powiększeniach lupowych w preparatach barwionych hematoksyliną Heidenhaina uderza rozlana demielinizacja substancji białej półkul mózgu na wszystkich pobranych do badania poziomach. Najintensywniejsza w centrum semiovale sięga głęboko w osie zawojów płata czołowego, ciemieniowego, skroniowego i potylicy. W badaniu mikroskopowym stwierdza się gąbczaste rozrzedzenie podłoża mielinowego, szczególnie intensywne w partiach centralnych substancji białej, wykazujące miejscami zmiany typowe dla martwicy obrzękowej. W dużych powiększeniach osłonki mielinowe wykazują spęcznienie i fragmentację. Wyraźnie zaoszczędzone są osłonki długich dróg i włókien spoidłowych: chiasma opticum, corpus callosum, commissura anterior, capsula interna, externa i extrema (ryc. 5). W osiach zawojów demielinizacja ma charakter plamisty. Wokół naczyń występują wysepki lepiej zachowanej mieliny. Demielinizacja obejmuje również warstwę U-włókien. W mózdzku zmiany podobne do obserwowanych w istocie białej półkul tylko o mniejszym nasileniu. Stosunkowo dobrze zachowane są osłonki mielinowe układów pęczkowych w pniu mózgu. Odczyny reparacyjne ze strony gleju włóknistego przy tak zaawansowanych zmianach obrzękowych i związanej z nimi demielinizacji są uderzająco skąpe. W barwieniu met. Kanzler-Arendta wyraźniejsze zagęszczenie pilśni glejowej

obserwuje się jedynie w substancji białej płata skroniowego. Proliferaacja gleju komórkowego jest znacznie rozleglejsza i obserwuje się ją również w okolicy podkorowej innych części mózgu. Zmiany progresywne obecne są w całej substancji białej mózgu i mózdzku. Występują one w postaci astrocytów tucznych, pobudzonych jąder oligodendrogleju z widocznym rąbkim protoplazmy i pałeczkowatych komórek mikrogleju (ryc. 6). Niekiedy widoczne są zmiany wsteczne takie jak wakuolizacja jąder, piankowatość i słabsze zabarwienie protoplazmy oraz fragmentacja wypustek w astrocytach. Odczyn mezodermalny jeszcze bardziej skąpy niż glejowy. Nieliczne rozpadające się makrofagi i pojedyncze łącznotkankowe elementy włókniste obserwuje się w ścianie jamy poroźmięknieniowej na terenie gałki bladej. Ponadto pojedyncze komórki żerne zawierające kropelki pomarańczowo barwiącego się Sudanem III tłuszczu, występują w okołonaczyniowych ogniskach martwicy. Uszkodzenie układu naczyniowego ma charakter rozlany. Stwierdza się zastój, zatarcie budowy warstwowej i martwicę ścian naczyniowych. Okołonaczyniowo występują często krwinkotoki per diapedesim i ogniska martwicy krwotocznej (ryc. 7). W naczyniach gałki bladej były obecne intensywne złogi pseudowapnia. Ponadto w naczyniach większego kalibru obserwowano zawansowane zmiany włókniste.

W korze mózgu obserwowano rozlane przerzedzenie komórek nerwowych we wszystkich przebadanych okolicach. Pola całkowitych opustoszeń występowały przeważnie okołonaczyniowo. W mózdzku widoczne było również rozlane przerzedzenie w warstwie komórek Purkiniego, a na dnie rowków obserwowano całkowity ich zanik. W zachowanych komórkach nerwowych obserwowano często zwyrodnienie barwikowe oraz obrazy przewlekłego i ischemicznego schorzenia komórkowego.

W oponach stwierdzono obrzęk i przekrwienie.

#### OMÓWIENIE

W podsumowaniu należy stwierdzić, że u 59-letniej kobiety rozwinął się ciągu około trzech tygodni zespół psycho-organiczny o charakterze postępujących zaburzeń świadomości z dyskretnymi objawami uszkodzenia układu pozapiramidowego. Chora zmarła wśród objawów głębokiej śpiączki poprzedzonej ostrą niewydolnością krążenia, wysoką gorączką i ciężkimi zaburzeniami troficznymi. Sekcja ogólna wykazała zator tętnicy płucnej w przebiegu zakrzepicy głębokich żył podudzia.

W obrazie morfologicznym uszkodzenia mózgu stwierdzono obustronną, symetryczną martwicę gałki bladej, rozległe uszkodzenie układu naczyniowego, obrzęk i rozległą demielinizację istoty białej półkul. Obser-

wowany zespół morfologiczny miał więc charakter typowy dla znanych z piśmiennictwa opisów uszkodzeń spowodowanych działaniem czynników anoksyjnych endo- lub egzogennej natury (Brzezicki 1933/1934, Jacob 1958, Lehoczky 1949, Lumsden 1950, Meyer 1958, Pentschew 1955, 1958, Scholz 1963).

Podwyższony poziom mocznika mógłby sugerować mocznicę. Jednakże z uwagi na fakt, że wystąpił on w ostatnich dniach życia chorej i bez poważniejszego uszkodzenia nerek należy przyjąć, że był on raczej wynikiem schyłkowej niedomogi nerek w przebiegu niewydolności krążenia. Obserwowana również w stanie agonalnym hyperglikemia w surowicy krwi nie mogła mieć znaczenia w kształtowaniu obrazu chorobowego przypadku. Była ona najprawdopodobniej artefaktem spowodowanym dożylnym podawaniem w tym czasie dużych ilości hipertonicznych roztworów glukozy.

Ze znanych czynników egzogennych, które mogłyby się przyczynić do powstania charakterystycznego zespołu neuropatologicznego, w omawianym przypadku wchodził w rachubę jedynie przewlekły alkoholizm i obiektywnie istniejąca możliwość zatrucia czadem z powodu złego stanu technicznego pieców. Brak jednak danych, które świadczyłyby o przebyciu przez pacjentkę typowego ostrego zatrucia tlenkiem węgla. Być może, że jego klinicznym ekwiwalentem było „zasłabnięcie” podczas gotowania posiłku w parę godzin po wypiciu większej porcji alkoholu i utrzymujące się następnego dnia zaburzenia równowagi. Były to pierwsze kliniczne uchwytne objawy chorobowe. Ten nietypowy dla klinicznego zespołu encefalopatii tlenkowęgłowej moment można by tłumaczyć w omawianym przypadku istnieniem predyspozycji na szkodliwe działanie nawet niewielkich ilości tlenku węgla, związanej z przewlekłym alkoholizmem i uwarunkowanymi wiekiem zmianami zwyrodnieniowymi w układzie naczyniowym.

Przyjęcie takiego stanowiska wydaje się uzasadnione w świetle danych, dotyczących znaczenia dla kształtowania się obrazu zmian chorobowych czynników dodatkowo obciążających ustrój narażony na szkodliwy wpływ tlenku węgla (Osetowska 1964, Ostrowska 1967, Pentschew 1958, Wender 1962).

Inne natomiast elementy obserwowanego zespołu chorobowego jak postępująca deterioracja psychiczna, zaznaczony zespół pozapiramidowy oraz zaburzenia trofiki, zwiększone pogotowie zakrzepowe, narastające zamroczenie i schyłkowa śpiączka mieszczą się w klinicznym zespole encefalopatii tlenkowęgłowej. Istotnego znaczenia nabrały one jednak dopiero w konfrontacji z wynikami badania morfologicznego mózgu. Stwierdzony bowiem zespół zmian z obustronną symetryczną martwicą

gałki bladej był typowy dla znanych z piśmiennictwa opisów uszkodzenia układu nerwowego w następstwie zatrucia tlenkiem węgla (Lehoczky 1949, Osetowska 1964, Ostrowska 1967, Seitelberger, Jellinger 1960, Schwendenber 1959).

Д. Маркевич, В. Олешчук, А. Бляшке

## ОКИСЬУГЛЕРОДНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В СЛУЧАЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТРУДНОСТЕЙ

### Содержание

Авторы описывают случай 59-летней женщины, у которой в течение нескольких недель развился мало характерный клинический симптом. Отсутствие в анамнезе данных, свидетельствующих о том, что пациентка прошла острое отравление СО, не позволило на клиническое выяснение этиологии наблюдаемого болезненного процесса. Это было возможно на основании морфологического исследования после обнаружения типичного для энцефалопатии СО симптома повреждения мозга и получения добавочных сведений, относительно возможности подвергнуть больную вредному действию окиси углерода.

Не совсем типичное клиническое начало наблюдаемого болезненного симптомокомплекса авторами объясняется имеющим место предрасположением к вредному действию СО в связи с хроническим алкоголизмом и обусловленными возрастом дегенеративными изменениями в сосудистой системе.

D. Markiewicz, B. Oleszczuk, A. Blaszkę

## CARBONO-MONOXIDE ENCEPHALOPATHY IN A CASE PRESENTING DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

### Summary

The authors discuss a case of a 59 years old woman in whom within several weeks developed a clinical syndrome in little characteristic. In the case history the lack of data indicating the patient's being through CO intoxication, did not afford clinical explanation of the etiology in the investigated morbid process. It was only possible after morphological investigations to define a typical for CO encephalopathy of brain injuries, and after obtaining additional data about the possibility of exposing the patient to injurious effects of carbon monoxide.

The incompletely typical clinical inception of the investigated morbid syndrome, the authors explain with the existant predisposition to injurious effects of CO in connection to chronic alcoholism and conditioned degenerative changes in the vascular system.

## PIŚMIENNICTWO

1. Brzeziński E.: Vaso- i kapilaroarchitektonika striopallidum i jej znaczenie dla patogenezy udaru mózgowego. *Neurologia Polska*, 1933/1934, 16/17, 89—101.
2. Grudzińska B., Waclawik C.: Ostre naczyniowe zaburzenia mózgowo po zatruciu tlenkiem węgla. *Przegląd Lekarski*, 1958, 14, 306—308.
3. Jacob H.: Das Zentralnervensystem bei Infektionen, Intoxikationen und anderen Allgemein- und Organerkrankungen. Henke-Lubarsch. *Handbuch der Spez. Path. Anatomie*, 13. 2 A. Springer. Berlin 1958.
4. Jellinger K.: Komatöse Form der „CO-Leukoencephalopathie“. *Acta Neuropath.* 1962, 1, 411—415.
5. Lapresle J., Fardeau M.: Les leuco-encephalopathies de l'intoxication oxycarbonée. Etude de seize observations anatomo-cliniques. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1966, 6, 4, 327—348.
6. Lehoczyk T.: Du mécanisme physiopathologique de lésions centrales de l'intoxication oxycarbonée. *Acta Neurol. Belgica*. 1949, 49, 488—495.
7. Lumsden C. E.: Cyan-encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1950, 13, 1—15.
8. Messing Z.: Przyczynek do anatomii patologicznej zatrucia tlenkiem węgla. *Neurologia Polska* 1933/1934, 16/17, 181—189.
9. Meyer A.: Anoxic poisons. Greenfield. *Neuropathology*. Arnold. London 1958.
10. Osetowska E.: Encefalopatia CO. *Neuropatologia Polska*. 1964, I, 159—172.
11. Ostrowska D.: Morfologia odczynów tkankowych w encefalopatii tlenkowiegłowej. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 1967, I, 5, 562—568.
12. Pentschew A.: Sensitization against lead and its significance in the cause and mechanism of lead encephalopathy. II. *International Congress of Neuropathology*. Excerpta Medica. London 1955, 8, 8, 863—865.
13. Pentschew A.: Gasförmige Gifte. Henke-Lubarsch. *Rössle. Handbuch Spez. Path. Anatomie*. 13. 2 B. Springer. Berlin 1958.
14. Scholz W.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Sauerstoffmangel. *Arbeiten aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie*. Springer. Berlin 1963, 24.
15. Seitelberger F., Jellinger K.: Zur Frage der „CO-Leukoencephalopathie“. *Wien. Klin. Wschr.* 1960, 72, 422—429.
16. Schwedenberg T. H.: Leukoencephalopathy following Carbon monoxide poisoning. *J. Neuropath.* 1959, 18, 597—60.
17. Wender M.: Rozlana demielinizacja istoty białej mózgu w zatruciu tlenkiem węgla. *Neurol. Neuroch. Psych.* 1962, 12, 487—494.

Adres autorów: Wojewódzki Szpital Chorób Układu Nerwowego, Lublin, ul. Abramowicka 2.

## Podpisy pod ryciną

Ryc. 1, 2, 3, 4. Jamy poroziębieniowe w galce bladej oznaczono strzałkami. Na kolejnych przekrojach widoczne rozlane uszkodzenie substancji białej półkuli i zmiany krwotoczne o charakterze purpura cerebri. Skala 1 : 2.

Fig. 1, 2, 3, 4. Post-emolition cavities in the globus pallidus is indicated with arrows. In successive sections exhibits the injured white substance of the hemispheres, and hemorrhagic changes of a purpura cerebri character. Scale 1 : 2.



*Ryc. 5.* Rozlana demielinizacja w centrum semiovale sięga głęboko w osie za-wojów. Zaoszczędzone układy włókien spoidłowych i długich dróg. W gałce bladej ubytek tkanki spowodowany martwicą. Barw. met. Heidenhaina. Pow. lupowe.

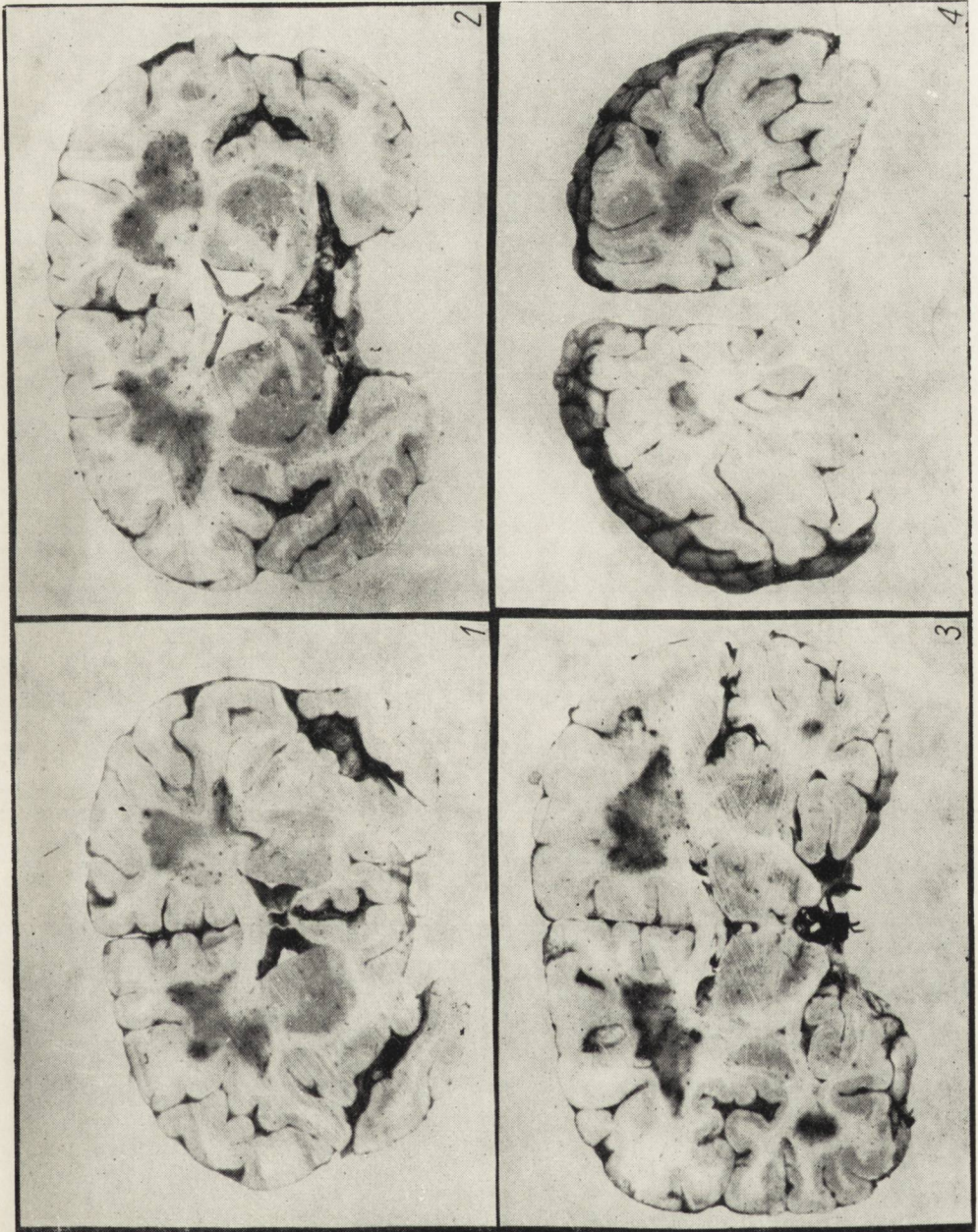
*Fig. 5.* Diffused demialinization in the center of semiovale reaches deep into the axes of the convolutions. There are saved systems of the commussurous fibres, and long tracts. In the globus pallidus the loss of tissue effected by necrosis. Stained according to Heidenhain method. Magn. glass enlarg.

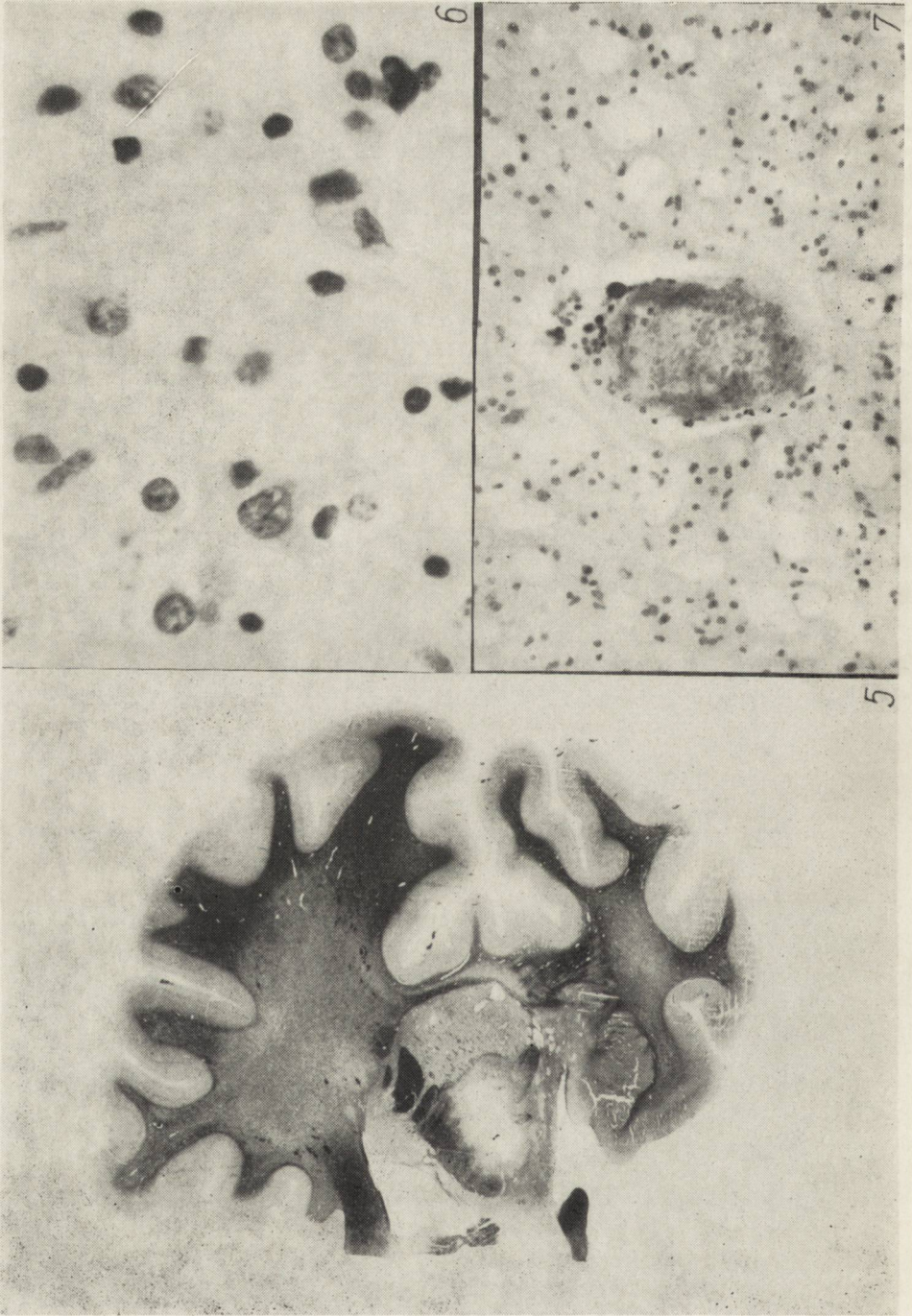
*Ryc. 6.* Zmiany progresywne w gleju: formy pałeczkowate mikrogleju, pobudzone jądra oligodendrogleju z widocznym rąbkiem protoplazmy. Barw. H-E. Pow. 450 X.

*Fig. 6.* Progressive changes in glia: bacilliform microglia, stimulated oligodendroglia nuclei exhibiting an edge of protoplasm. Stained H-E. Magn. X 450.

*Ryc. 7.* Zastój. Zatarcie budowy warstwowej i fragmentaryczna martwica ściany naczyniowej. Skąpy naciek drobnookrągłokomórkowy. Barw. H-E. Pow. 200 X.

*Fig. 7.* Stasis. Obliteration of the stratal structure and fragmentary necrosis of the vascular wall. Scanty fine-round-celled infiltration. Stained H-E. Magn. X 200.





## SPIS TREŚCI

E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk, A. Taraszewska: Neuropatologia doświadczalnego EEE, wywołanego przez szczepy izolowane w Polsce . . .	341
H. Jędrzejowska: Badania histopatologiczne wewnątrzmięśniowych ruchomych włókien nerwowych w postępującej dystrofii mięśniowej . . .	359
D. Markiewicz, B. Oleszczuk, A. Błaszke: Encefalopatia tlenkowęgłowa w przypadku następczym kliniczne trudności diagnostyczne . . .	403

## СОДЕРЖАНИЕ

Е. Осетовска, З. Врублевска-Мулярчик, А. Тарашевска: Невропатология экспериментального ЕЕЕ, вызванного штаммами изолированными в Польше . . .	341
Г. Енджеиовска: Гистопатологические исследования внутримышечных двигательных нервных волокон в прогрессирующей мышечной дистрофии . . .	359
Д. Маркевич, В. Олешчук, А. Бляшке: Окисьюглеродная энцефалопатия в случае клинических диагностических трудностей . . .	403

## CONTENTS

E. Osetowska, Z. Wróblewska-Mularczyk, T. Taraszewska: Neuropathology of experimental EEE caused by strains isolated in Poland . . .	341
H. Jędrzejowska: Histological studies on intramuscular motor nerve fibres and their endings in Muscular Dystrophy . . .	359
D. Markiewicz, B. Oleszczuk, A. Błaszke: Carbono-monoxide encephalopathy in a case presenting diagnostic difficulties . . .	403

#### WARUNKI PRENUMERATY

Cena prenumeraty krajowej:

półrocznie	— 50.—
rocznie	— 100.—

Prenumeraty przyjmowane są do 10 dnia miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty.

Prenumeratę na kraj dla czytelników indywidualnych przyjmują urzędy pocztowe oraz listonosze.

Czytelnicy indywidualni mogą dokonywać wpłat również na konto PKO Nr 1-6-100020 — Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw „Ruch” Warszawa, ul. Wronia 23.

Wszystkie instytucje państwowe i społeczne mogą zamawiać prenumeratę wyłącznie za pośrednictwem Oddziałów i Delegatur „Ruch”.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę, która jest o 40% droższa od krajowej, przyjmuje Biuro Kolportażu Wydawnictw Zagranicznych „Ruch” Warszawa, ul. Wronia 23 konto PKO Nr 1-6-100024 tel. 20-46-88.

Exemplarze zdezaktualizowane można nabyć w Punkcie Wysyłkowym Prasy Archiwalnej „Ruch” — Warszawa, ul. Nowomiejska 15/17, na miejscu lub na zamówienie za zaliczeniem pocztowym.