

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, WOJCIECH HILGIER,
SŁAWOMIR JANUSZEWSKI

OCENA ZMIAN MORFOLOGICZNYCH
W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM
W DOŚWIADCZALNYM ZESPOLE POREANIMACYJNYM
DONIESIENIE WSTĘPNE

Zakład Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN,
Warszawa

Większość badań doświadczalnych nad patomorfologią ośrodkowego układu nerwowego w przypadkach jego pełnego niedokrwienia dotyczy wczesnych okresów procesu patologicznego, co wiąże się z trudnością uzyskania odpowiedniego modelu doświadczalnego pozwalającego na dowolnie długotrwałe przeżycie zwierząt po incydencie niedokrwinnym. Współcześnie stosowane modele zwierzęce wymagają bądź wykonania rozległego zabiegu operacyjnego, związanego z otwarciem klatki piersiowej dla podwiązania domózgowych pni tętniczych (Hossmann i wsp. 1973; Hossmann, Zimmermann 1974) i uszkodzenia układu naczyniowego w celu wykrwawienia zwierząt (Pluta, Kapuściński 1980), bądź też drastycznego wkroczenia do przestrzeni płynowych mózgu w przypadku doświadczeń ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (Pluta i wsp. 1980). We wszystkich typach doświadczeń niezbędne jest również wykonanie tracheostomii do prowadzenia kontrolowanej wentylacji płuc u farmakologicznie zwiotczonych zwierząt. Wszystkie te czynniki ograniczają możliwość przeżycia zwierząt, a tym samym śledzenie dynamiki rozwoju zmian poniedokrwiniennych.

Z badań na zróżnicowanych modelach niedokrwienia mózgu wiadomo, iż wyzwała ono głębokie nieprawidłowości metaboliczne oraz zaburzenia mikrokrążenia mózgu, utrzymujące się przez szereg godzin po przebytym incydencie niedokrwinnym, które same przez się odgrywają rolę istotnego czynnika uszkadzającego tkankę nerwową (Klatzo 1975, 1985). Dodatkowym czynnikiem jest zjawisko dojrzewania procesu patologicznego, prowadzące do ujawniania się nieprawidłowości tkankowych w różnym czasie po niedokrwieniu, odwrotnie proporcjonalnym do czasu za-

trzymania mózgowego krążenia krwi (Klatzo 1975). Uchwycenie całości kształtu zmian patomorfologicznych, ich charakteru, topografii, a przede wszystkim dynamiki wymaga przedłużonego okresu obserwacji. Nie gwarantuje go w warunkach całkowitego niedokrwienia mózgu stosowanie osłony farmakologicznej, która zresztą sama przez się komplikuje obraz zmian patomorfologicznych (Kapuściński, Mossakowski 1985).

W poszukiwaniu modelu odpowiedniego dla oceny dynamiki poniedokrwiennej encefalopatii, zapewniającego standaryzację warunków doświadczalnych, uniknięcie rozległej ingerencji chirurgicznej i stosowania środków farmakologicznych z jednej strony, a dowolnie długą przeżywalność zwierząt z drugiej, sięgnięto do modelu opisanego w 1982 r. przez Korpaczewa i współautorów. Polega on na pełnym zatrzymaniu krążenia krwi u szczurów, uzyskiwanym przez zaciśnięcie pęczka naczyniowego serca za pomocą specjalnie skonstruowanego urządzenia wprowadzanego do klatki piersiowej drogą wkłucia bez konieczności jej otwierania i prowadzenia kontrolowanej wentylacji płuc. Uwolnienie ucisku pęczka naczyniowego oraz zastosowanie zewnętrznego masażu serca pozwala na przywrócenie czynności układu krążenia w okresie 1—3 min. Jego długość zależy od czasu zatrzymania akcji serca. W okresie reanimacji stosuje się ponadto sztuczną wentylację płuc przy użyciu cienkiej rurki polietylenowej wprowadzonej dotchawiczo w końcowym okresie niedokrwienia i respiratora dla małych zwierząt doświadczalnych, prowadzoną aż do powrotu pełnosprawnej spontanicznej czynności oddechowej. Kontrola przepływu krwi w mózgu i w innych narządach wskazuje na jego pełne zatrzymanie w okresie ucisku pęczka naczyniowego. Ograniczoność ingerencji chirurgicznej i łatwość reanimacji pozwala na dowolnie długie przeżycie zwierząt po doświadczeniu.

Ograniczoność przedstawionego modelu doświadczalnego w porównaniu z omówionymi powyżej typami całkowitego niedokrwienia mózgu polega na tym, iż mamy tu do czynienia z zatrzymaniem krążenia krwi w całym organizmie, a zatrzymaniu akcji serca towarzyszy ustanie czynności oddechowej. Jest on więc w większym stopniu doświadczalnym modelem śmierci klinicznej niż pełnego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, któremu wprawdzie towarzyszy zatrzymanie czynności układu oddechowego, jest ono jednak kompensowane przez cały czas sztuczną wentylacją płuc. Parametry gazometryczne krwi podawane przez autorów modelu nie przekraczają jednak wartości spotykanych w innych typach całkowitego niedokrwienia mózgu (Pluta 1982).

Przedstawiony model doświadczalny został szczegółowo scharakteryzowany pod względem fizjopatologicznym i stał się podstawą rozległych badań neurofizjologicznych, dotyczących w pierwszej kolejności upośledzenia wyższych czynności nerwowych (Korpaczew i wsp. 1982). Nie spotkaliśmy natomiast jego analizy patomorfologicznej. Skłoniło to, przed

jego ewentualnym wykorzystaniem do dalszych badań nad patomechanizmem encefalopatii poresuscytacyjnej, do przeprowadzenia patomorfologicznej charakterystyki zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i ich dynamiki.

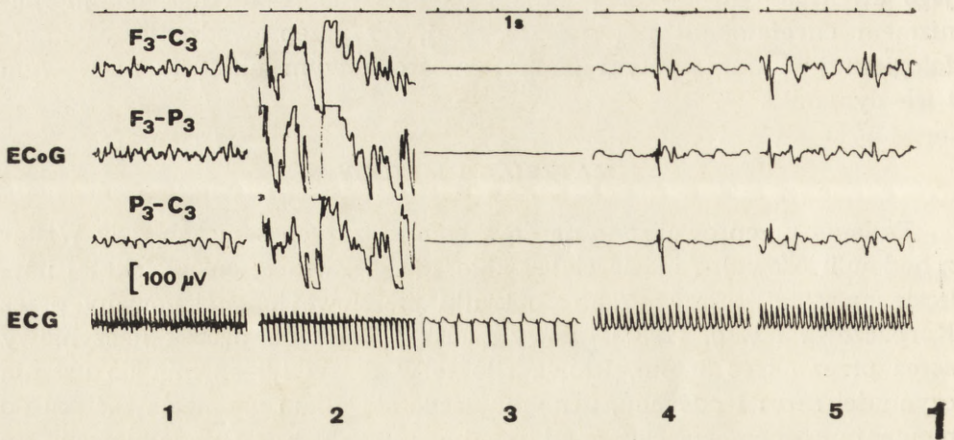
MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na dorosłych szczurach samcach rasy Wistar z hodowli losowej o masie ciała około 180 g. Zwierzętom w lekkiej narkozie eterowej wprowadzano do klatki piersiowej skonstruowany przez Korpaczewa i wsp. (1982) igłowy zacisk i uciskano pęczek naczyniowy serca przez okres 3 min. Prowadziło to w czasie 1,5—2 min do ustania czynności serca i oddechu, utrzymującego się mimo usunięcia zacisku do momentu rozpoczęcia czynności reanimacyjnych, które podejmowano po upływie 10 min. Zewnętrzny masaż serca stosowano do przywrócenia jego spontanicznej czynności. Kontrolowaną wentylację płuc powietrzem o normalnym składzie gazowym prowadzono przy użyciu respiratora dla małych zwierząt laboratoryjnych poprzez cienką rurkę polietylenową, wprowadzoną do tchawicy w końcowym okresie zatrzymania akcji serca. Przerwywano ją przy uzyskaniu pełnosprawnej własnej czynności oddechowej.

Ze względu na dokładną fizjopatologiczną charakterystykę modelu opisaną przez jego autorów, ocenę stanu zwierząt ograniczono do obserwacji czasu powrotu czynności serca i oddechu i pojawiania się odruchu rogówkowego, a także zachowania się zwierząt i ich reakcji na bodźce bólowe, dźwiękowe i świetlne. W małej wydzielonej grupie zwierząt wykonano zapis czynności bioelektrycznej mózgu i serca.

Zatrzymanie akcji serca i oddechu prowadziło w okresie 10—15 sek do ustania czynności bioelektrycznej mózgu, przyjmującej w zapisie elektrokortykograficznym postać linii izoelektrycznej utrzymującej się przez cały okres niedokrwienia oraz około 32—35 min po reanimacji. Pod koniec tego okresu pojawiały się wykładniki nieciągłej czynności bioelektrycznej, porozielane okresami ciszy bioelektrycznej. Ciągły zapis czynności bioelektrycznej powracał po około 45—50 min po przywróceniu krążenia (ryc. 1). Zwraca uwagę fakt, iż mimo ustania mechanicznej czynności serca w zapisie elektrokardiograficznym obserwowano jego bardzo zwolnioną czynność bioelektryczną (ryc. 1). Zjawisko to stwierdzili również Korpaczew i wsp. (1982) u zwierząt, u których okres śmierci klinicznej nie przekraczał 10 min.

Zastosowanie czynności reanimacyjnych przywracało czynność serca w okresie 1—3 min. Średni czas u 23 zwierząt użytych do badań morfologicznych wynosił 1 min 30 s. Spontaniczna czynność oddechowa wracała między 1,5 min a 17 min (średnia 6 min 36s), z tym, że tylko



Ryc. 1. Zapis czynności bioelektrycznej mózgu i serca w czasie niedokrwienia i po reanimacji. 1 — Okres przed uciśnięciem pęczka naczyniowego serca, 2 — Okres bezpośrednio po uciśnięciu pęczka naczyniowego serca, 3 — 50 sekunda ucisku, 4 — 35 min po reanimacji, 5 — 45 min po reanimacji.

F₃-C₃ }
 F₃-P₃ } Odprowadzenia zapisu elektrokortykograficznego
 P₃-C₃ }

Fig. 1. Record of bioelectric activity of the brain and hearth during ischemia and after reanimation. 1 — Period before compression of, 2 — Period directly after compression of, 3 — 50th second of compression, 4 — 35 min of postreanimation period, 5 — 45 min of postreanimation period.

F₃-C₃ }
 F₃-P₃ } Leads of ECoG recording
 P₃-C₃ }

u 3 szczurów pojawiała się ona w czasie dłuższym niż 10 min. Powrót odruchu rogówkowego stwierdzano w przedziale czasowym 17—54 min (średnia — 29 min 30 s).

Po reanimacji zwierzęta wykazywały prężenie kończyn oraz znacznie wzmożone napięcie mięśniowe. Leżały z wyprostowanymi kończynami wysuniętymi poza tułów. Nie reagowały na bodźce bólowe i dźwiękowe. W ciągu pierwszych 6 godz. zaczynały wykonywać spontaniczne ruchy i przybierać prawidłową postawę. Powracały reakcje na bodźce zewnętrzne. Po 12 godz. ich zachowanie się było identyczne jak szczurów niepoddanych żadnym zabiegom doświadczalnym.

Zabieg charakteryzował się wysoką śmiertelnością zwierząt. Około 40% ich ginęło w okresie zatrzymania czynności serca i oddechu. Po reanimacji padały jedynie pojedyncze szczury.

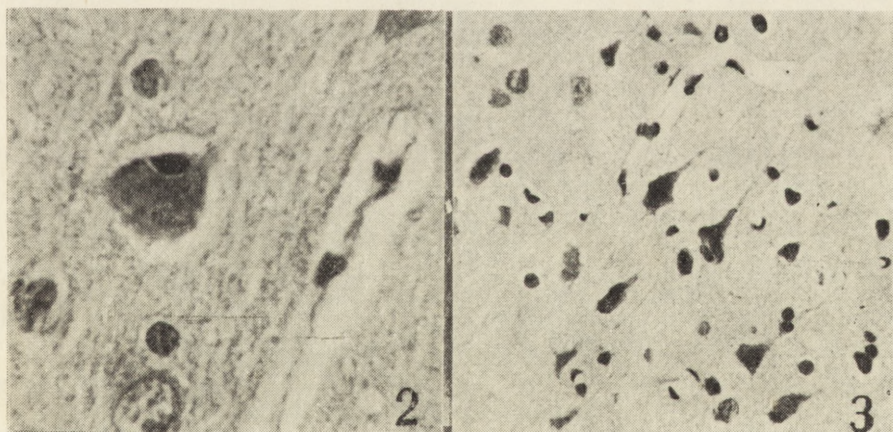
Zwierzęta zabijano w grupach po 3 do 5 po upływie 24 i 72 godz. oraz 7, 14, 21 i 24 dni po doświadczeniu, wykonując przezsercową perfuzję 10% zbuforowaną formaliną. Mózgowie wraz z krótkim fragmentem szyjnego odcinka rdzenia przetrzymywano następnie w płynie perfuzyjnym przez okres 4 tygodni. Wycinki tkankowe pobierane z dwóch poziomów półkul mózgu, śródmózgowia, mózdzku z mostem, rdzenia przedłużonego oraz szyjnego odcinka rdzenia kręgowego przeprowadza-

no w sposób rutynowy do parafiny. Skrawki parafinowe o grubości 10 μm barwiono hematoksyliną i eozyną oraz według metody Klüvera—Barrera.

WYNIKI

Nieprawidłowości strukturalne ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono we wszystkich przypadkach. Miały one zróżnicowany charakter w zależności od czasu przeżycia po incydencie niedokrwiennym. Występowały w postaci zmian rozsianych o różnej intensywności w poszczególnych formacjach mózgowia, jakkolwiek żadna z nich nie była całkowicie zaoszczędzona. W żadnym też przypadku nie stwierdzono pełnego ogniskowego rozpadu tkanki. Cechą znamioną całego materiału było znaczne zróżnicowanie intensywności uszkodzeń u poszczególnych zwierząt.

W najwcześniejszym okresie, to jest po 24 godz. przeżycia, nieprawidłowości tkankowe miały charakter rozsianych, nieswoistych zmian zwyrodnieniowych komórek nerwowych. Przeważały wśród nich uszkodzenia typu ostrego obrzmienia neuronów (ryc. 2), zmian niedokrwiennych (ryc. 3), homogenizacyjnych (ryc. 4) oraz obwodowej lub centralnej tigrolizy (ryc. 5). Występowały również komórki z cechami zwyrodnienia wodniczkowego, dwojakiego typu. Pierwszy z nich charakteryzował się obecnością pojedynczych, większych na ogół wodniczek, położonych w przyjądrowej części cytoplazmy, drugi — zagęszczeniem wodniczek skupionych wianuszkowato na obwodzie ciała komórkowego. Zmiany zwyrodnieniowe dotyczyły zazwyczaj pojedynczych neuronów lub ich

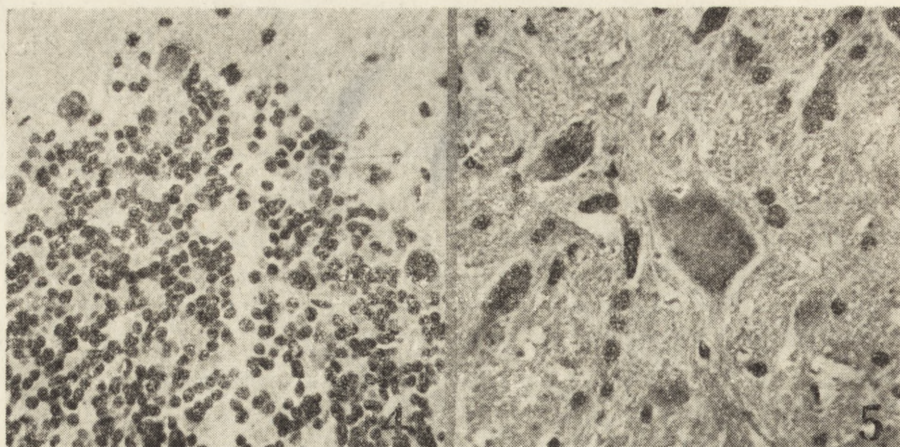


Ryc. 2. Ostre obrzmienie neuronu kory mózgu. 24 godz. po reanimacji H—E. Pow. 1000 \times

Fig. 2. Acute swelling of a cortical neuron. 24-h after reanimation. H—E. \times 1000

Ryc. 3. Zmiany niedokrwienne neuronów kory mózgu. 24 godz. po reanimacji H—E. Pow. 400 \times

Fig. 3. Ischemic changes of cortical neurons. 24-h postreanimation period. H—E. \times 400

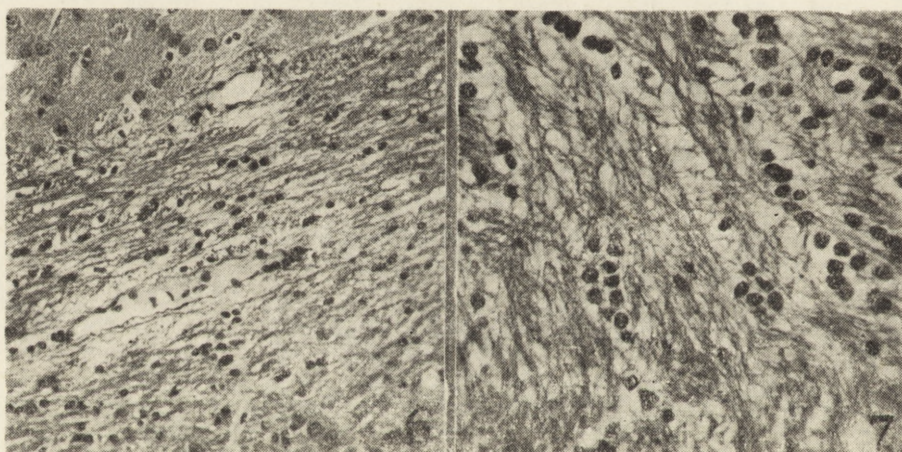


Ryc. 4. Zmiany homogenizacyjne komórek Purkiniego na szczycie zakrętu kory mózdzku. 24 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

Fig. 4. Homogenization of Purkinje cells. 24-h postreanimation period. H—E. × 400

Ryc. 5. Tigroliza komórki nerwowej jądra olbrzymiokomórkowego mostu. 24 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

Fig. 5. Tigrolysis of neuron from gigantocellular nucleus of the pons. 24-h postreanimation period. H—E. × 400



Ryc. 6. Rozrzedzenie utkania podkorowej istoty białej półkul mózgu. 24 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

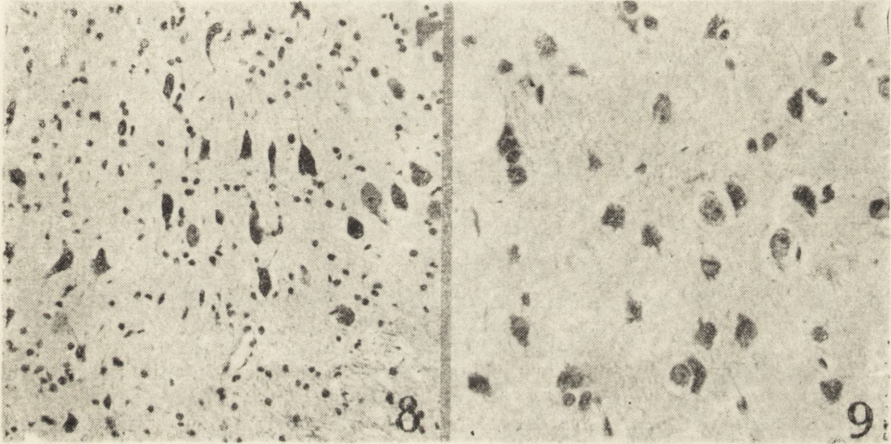
Fig. 6. Rarefaction of subcortical white matter from the cerebral hemisphere. 24-h postreanimation period. H—E. × 200

Ryc. 7. Rozluźnienie istoty białej oraz oligodendrocyty wykazujące cechy ostrego obrzmienia. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

Fig. 7. Rarefaction of subcortical white matter with oligodendrocytes showing features of acute swelling. 72-h postreanimation period. H—E. × 400

niewielkich ugrupowań położonych wśród całkowicie niezmienionej populacji komórek nerwowych. Występowały one prawie we wszystkich formacjach szarych ośrodkowego układu nerwowego, jednakże już w tym okresie zaznaczała się predylekcja do niektórych spośród nich. Była ona

znacznie wyraźniejsza przy dłuższym przeżyciu po reanimacji. Zmiany patologiczne najpospoliciej występowały w korze mózgu, przede wszystkim w jej II i III warstwie komórkowej, w skorupie, gdzie częściej dotyczyły neuronów dużych niż małych, w istocie czarnej, zajmując głównie jej odcinek przyśrodkowy, w korze mózdzku, niemal wyłącznie na szczycie zakrętów, w jądrach tworzących siatkowatego pnia mózgu, zwłaszcza w jądrze olbrzymiomórkowym mostu, w oliwkach dolnych i jądrze grzbietowym nerwu błędnego. W okresie tym zwracało uwagę bardzo dobre zachowanie struktur rogu Amona, gałki bladej i wzgórza, znanych z wybiórczej wrażliwości na niedokrwienie. Drugim elementem obrazu neuropatologicznego tej fazy okresu poresuscytacyjnego było uogólnione rozrzedzenie tkanki istoty białej półkul mózgu związane z poruszaniem pasm zmielinizowanych włókien nerwowych i ostrym obrzmieniem komórek gleju skąpowypustkowego (ryc. 6). Formacje białe mózdzku, pnia mózgu i rdzenia kręgowego były niezmiennione.



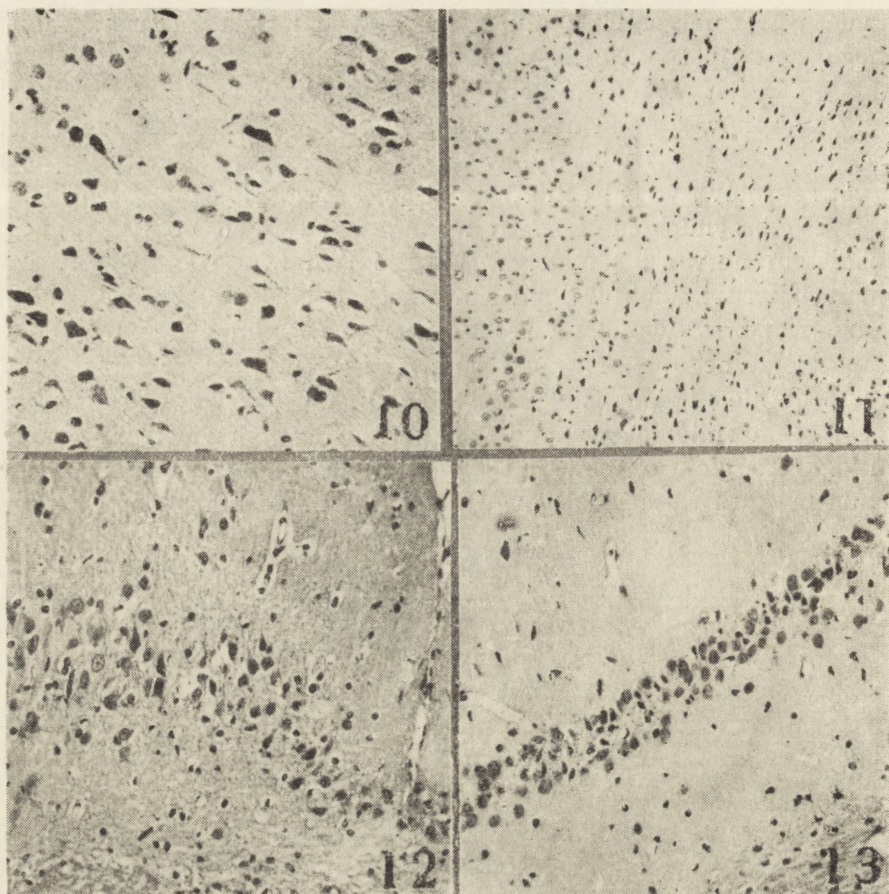
Ryc. 8. Grupa komórek z cechami zmian niedokrwiennych w jądrze zębatym mózdzku. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

Fig. 8. Group of ischemic neurons in dentate nucleus. 72-h postreanimation period. H—E. × 200

Ryc. 9. Obkurczone neurony warstwy ziarnistej kory mózgu. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

Fig. 9. Shrunken neurons of external granular cortical layer. 72-h postreanimation period. H—E × 400

Zmiany patologiczne w istocie białej były jeszcze bardziej nasilone w 3 dniu po reanimacji (ryc. 7). W tym czasie w istocie białej mózdzku stwierdzono pojawienie się drobnych jamek, które przy znacznym zagęszczeniu prowadziły do obrazu zgąbczenia tkanki. Zmiany komórkowe w formacjach szarych miały podobny charakter jak w poprzednim okresie, były tylko bardziej nasilone i obejmowały dodatkowe struktury, takie jak: jądro zębate mózdzku (ryc. 8), wzgórza, w tym przede wszystkim



Ryc. 10. Piramidowe neurony kory mózgu z cechami zwyrodnienia niedokrwien-
nego. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

Fig. 10. Ischemic pyramidal neurons from cerebral cortex. 72-h postreanimation
period. H—E. × 200

Ryc. 11. Warstwowe uszkodzenie kory mózgu (III warstwy). Widoczne zwyrodniałe
neurony oraz ubytki komórkowe. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 100 ×

Fig. 11. Diffuse lesion of third cortical layer. Damaged neurons and neuronal
loss. 72-h postreanimation period. H—E. × 100

Ryc. 12. Ubytki neuronów sektora CA₁ rogu Amona ograniczone do jego przy-
środkowej części. 72 godz. po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

Fig. 12. Neuronal loss in the CA₁ sector of Ammon's horn, limited to its medial
part. 72-h postreanimation period. H—E. × 200

Ryc. 13. Ubytek i zwyrodnienie neuronów sektora CA₁ rogu Amona w 7 dniu po
reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

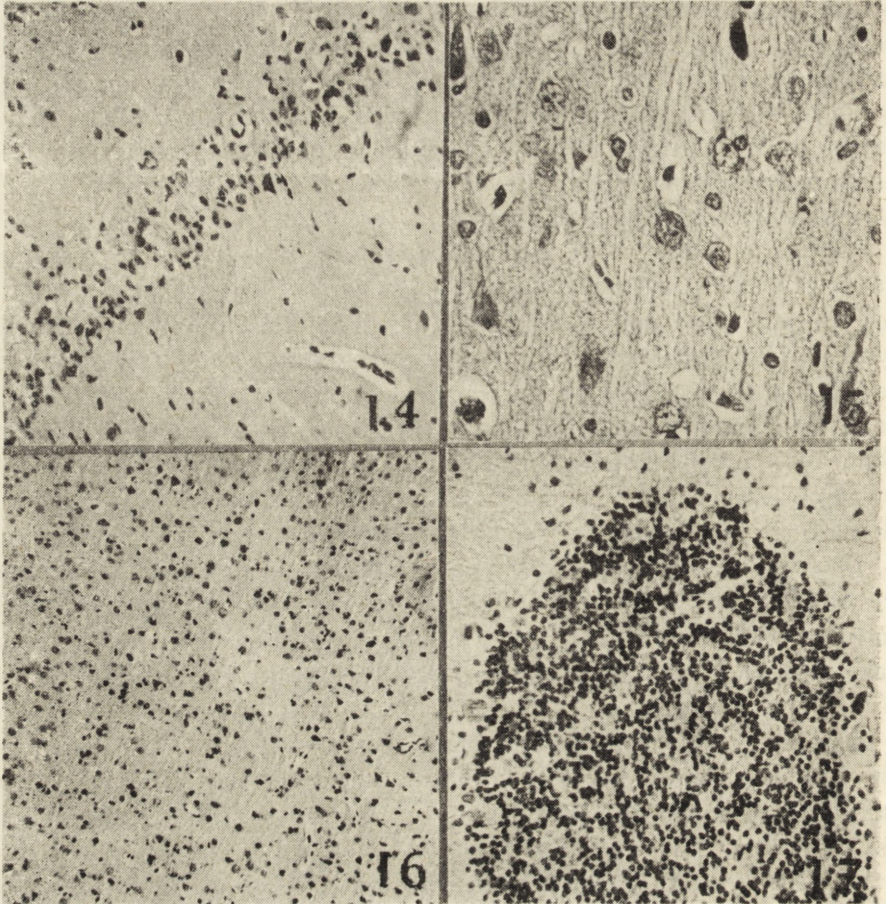
Fig. 13. Neuronal loss and degeneration in CA₁ sector of Amon's horn. 7 days
after reanimation. H—E. × 200

kim jego jądra siatkowate, gałkę błądą, a nawet rogi przednie rdzenia kręgowego. Wyraźniej zaznaczała się predylekcja uszkodzeń do powierzchownych warstw kory mózgu (ryc. 9) i jej warstwy III, w której najbardziej zmienione były duże komórki piramidowe (ryc. 10). Zjawiskiem

nowym, pojawiającym się w tym okresie, były cechy rozpadu komórek nerwowych oraz ich ubytki, występujące przede wszystkim w III warstwie kory (ryc. 11), a w mniejszym stopniu w formacjach rogu Amona (ryc. 12). W tym ostatnim miały one bardzo niewielkie nasilenie i ograniczone były do najbardziej przyśrodkowej części sektora CA₁. Cechą znaną ubytków komórkowych w tym czasie był całkowity brak towarzyszącego odczynu gwałtownego.

Późniejsze okresy obserwacji, obejmujące 7 i 14 dni po reanimacji, charakteryzowały się zmienioną formułą zmian patologicznych, wyrażającą się przewagą ubytków komórkowych nad zmianami zwyrodnieniowymi. Wśród tych ostatnich dominowały nadal cechy tzw. schorzenia niedokrwiennego. Pojawiały się cienie komórkowe oraz obkurczone neurony, klasyfikowane zazwyczaj jako tzw. schorzenie przewlekłe. Nie spotykano natomiast komórek nerwowych z cechami zwyrodnienia wodniczki i ostrego obrzmienia. Elementem dominującym obrazu neuropatologicznego były ciężkie uszkodzenia komórek piramidowych rogu Amona, obejmujące w sposób wybiórczy cały jego sektor CA₁. Obok znacznej redukcji populacji komórek nerwowych stwierdzano tu liczne komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego oraz wykładniki wczesnej reakcji gwałtownego (ryc. 13, 14). Ubytki komórkowe w korze mózgu były szczególnie zaakcentowane w warstwie III (ryc. 15) oraz w obszarach pogranicza unaczynienia przez duże pnie tętnicze, przede wszystkim tętnicę przednią i środkową mózgu (ryc. 16). I tu podobnie jak w rogu Amona ubytkom komórkowym towarzyszył rozplem komórek gwałtownego; niektóre spośród nich przypominały komórki Alzheimera typu II (ryc. 15). Odczyn ze strony gwałtownego Bergmanna towarzyszył również ubytkom komórek Purkiniego, występującym wyłącznie na szczycie zakrętów kory mózdzku, przy całkowicie niezmienionej ich populacji w głębi rowków (ryc. 17). Zwracał uwagę prawidłowy obraz istoty białej we wszystkich częściach mózgowia.

W 3 i 4 tygodniu po reanimacji obraz komórkowy struktur szarych nie odbiegał istotnie od stwierdzonego w 2 tygodniu. Zdecydowanie mniej było komórek z cechami nieswoistego zwyrodnienia, wśród których przeważały obkurczone neurony oraz nadal utrzymujące się zmiany niedokrwienne. Obok zwierząt z wyraźnymi ubytkami neuronów występowały i takie, u których nieprawidłowości strukturalne miały bardzo małe nasilenie. Zjawiskiem zasługującym na odnotowanie była obecność wyraźnego odczynu gwałtownego, przyjmującego postać bądź rozplemu rozlanego, towarzyszącego zwyrodnieniom i ubytkom komórek nerwowych (ryc. 18), bądź grudkowego (ryc. 19). W jednym i drugim przypadku astrocytom towarzyszyły pobudzone komórki mikrogleju. Innym elementem obrazu neuropatologicznego tej fazy okresu poreanimacyjnego były drobne, ograniczone ogniska rozluźnienia utkania i zblednięcia osłonek mie-



Ryc. 14. Róg Amona w 14 dniu po reanimacji. Zmiany zwyrodnieniowe i ubytki komórkowe sektora CA₁ są bardziej nasilone i towarzyszy im rozplem komórek glejowych. H—E. Pow. 100 ×

Fig. 14. Ammon's horn on 14th day after reanimation. Neuronal loss and degeneration are more advanced and accompanied by glial proliferation. H—E. × 100

Ryc. 15. Ubytek neuronów w warstwie III kory mózgu z towarzyszącym namnożeniem gleju. Niektóre komórki glejowe przypominają nagie jądra. 14 dni po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

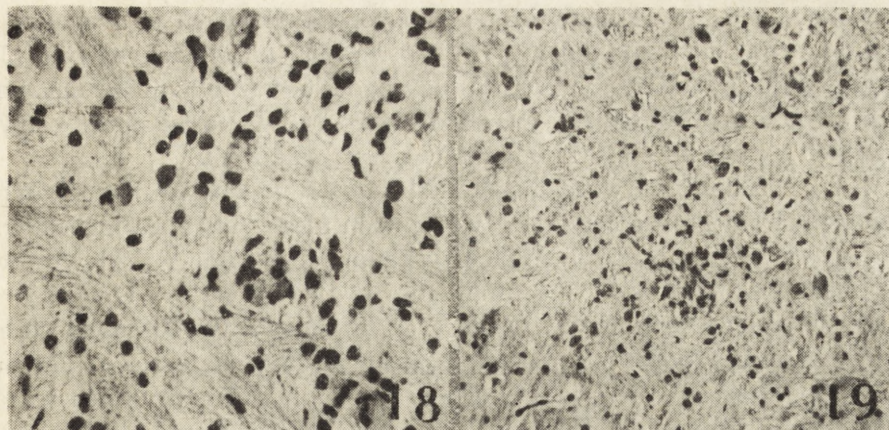
Fig. 15. Neuronal loss in 3rd cortical layer accompanied by increased number of glial cells, some of them resemble naked nuclei. 14 days of postreanimation period. H—E. × 400

Ryc. 16. Zwyrodnienie i ubytki komórek nerwowych w obszarze pogranicza unaczynienia tętnicy przedniej i środkowej mózgu. 14 dni po reanimacji. H—E. Pow. 100 ×

Fig. 16. Degeneration and neuronal loss in the borderline zone of vascularization by anterior and middle cerebral arteries. 14 days of postreanimation period. H—E. × 100

Ryc. 17. Ubytek komórek Purkiniego na szczycie zakrętu mózdzku. 14 dni po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

Fig. 17. Loss of Purkinje cells at the top of cerebellar gyrus. 14 days of postreanimation period. H—E. × 200



Ryc. 18. Rozlany rozplm astrocytów i mikrogleju towarzyszący zwyrodnieniu komórek nerwowych w bocznej części wzgórza. 21 dni po reanimacji. H—E. Pow. 400 ×

Fig. 18. Diffuse astrocytic and microglial proliferation accompanying neuronal degeneration on 21st day of postreanimation period. H—E. × 400

Ryc. 19. Grudkowy rozplm gleju w śródmózgowiu w 28 dniu po reanimacji. H—E. Pow. 200 ×

Fig. 19. Nodular glial proliferation in the substantia nigra. 28 days of postreanimation period. H—E. × 200

linowych, występujące na tle nie zmienionej skądinąd istoty białej półkul mózgu.

W żadnym okresie obserwacji nie stwierdzono nacieków złożonych z komórek krwiopochodnych.

OMÓWIENIE

Przedstawiony obraz strukturalnych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego jest ubogi w stosunku do 10-minutowego pełnego zatrzymania akcji serca i oddechu w warunkach normotermicznych, wydłużonego zresztą o okres reanimacji, który obejmował średnio 1,5 min, a w pojedynczych przypadkach 3 min do pełnosprawnego powrotu krążenia krwi. Wydaje się, że późniejszy na ogół powrót czynności oddechowej odgrywał w tym przypadku rolę drugorzędą, ze względu na stosowanie w tym czasie kontrolowanej wentylacji płuc. Zastosowane warunki doświadczalnej śmierci klinicznej prowadziły przy tym do głębokiego upośledzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego, wyrażającego się ustaniem czynności bioelektrycznej mózgu, do restytucji, której niezbędny był okres około 45 min, oraz zaburzeniami zachowania i motoryki zwierząt, porównywalnymi co do czasu trwania z obserwacjami innych autorów w pełnym niedokrwieniu mózgowia (Hossmann i wsp. 1973; Hossmann, Zimmermann 1974; Pluta, Kapuściński 1980; Pluta i wsp. 1980; Kapuściński, Mossakowski 1983, 1985). Nieporównywalne są natomiast

charakter, rozległość i topografia uszkodzeń tkankowych ze względu na czas, zarówno niedokrwienia, jak i przeżycia po niedokrwieniu. Jak wspomniano uprzednio, większość doświadczeń z pełnym niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego ma charakter doświadczeń ostrych ze względu na trudność utrzymania zwierząt przy życiu.

Wysoki próg nieodwracalności uszkodzeń tkankowych ośrodkowego układu nerwowego u szczurów w warunkach niedotlenienia i niedokrwienia jest zjawiskiem znanym. Dla uzyskania ich Levine (1960) wprowadził model skojarzonego niedotlenienia i niedokrwienia. Oporność tę Kapuściński (1983) tłumaczy wysoką czynnościową wydolnością tętniczego pierścienia podstawy mózgu. Koncepcja ta wydaje się o tyle niepełna, iż w warunkach obustronnego podwiązania tętnic szyjnych wspólnych, a na takim modelu prowadził on swoje badania, przy braku uchwytanych zaburzeń przepływu krwi i uszkodzeń strukturalnych tkanki występują głębokie nieprawidłowości metaboliczne (Mossakowski i wsp. 1973; Smiałek i wsp. 1971; Sikorska 1978). Wydaje się więc, że istotnym czynnikiem, wymagającym zresztą wyjaśnienia, są gatunkowe odrębności metaboliczne podwyższające próg wrażliwości na niedokrwienie (Ames, Nesbett 1983; Hass 1981). Przemawiają za tym obok obecnych spostrzeżeń, obserwacje przeprowadzone na szczurach z odciętym dopływem krwi do mózgu przez obie tętnice szyjne wewnętrzne i obie tętnice kręgowe (Kapuściński, Mossakowski — dane niepublikowane). Dodatkowo zwraca uwagę fakt osobniczego zróżnicowania wrażliwości na niedokrwienie, wyrażającego się różnicami stopnia uszkodzeń tkankowych u poszczególnych zwierząt, stwierdzonymi w naszym materiale. Próba ich skorelowania ze skutecznością zabiegów reanimacyjnych, wyrażającą się czasem powrotu czynności serca i oddechu, dała wynik ujemny.

Zastosowane warunki doświadczalne pozwoliły na prześledzenie ewolucji zmian patologicznych, postępujących w czasie pomimo normalizacji wykładników czynności bioelektrycznej mózgu oraz powrotu do normy podstawowych funkcji ustroju, umożliwiającego dowolnie długie przeżycie zwierząt bez stosowania jakichkolwiek środków leczniczych. To ostatnie spostrzeżenie potwierdza nasze poprzednie obserwacje w innych typach niedokrwienia mózgu (Kapuściński, Mossakowski 1983, 1985). Jednakże w poprzednich doświadczeniach, przy znacznie dłuższym okresie niedokrwienia i stale pogłębiających się uszkodzeniach mózgu dochodziło do wtórnego załamania się jego czynności i śmierci zwierząt. Obecny model pozwala na uzyskanie uszkodzeń strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym przy równoczesnym utrzymaniu zwierząt przy życiu.

Nieprawidłowości tkankowe w mózgu, przypominające w swoim ogólnym wzorcu zmiany towarzyszące cardiac arrest (Brierley i wsp. 1971), wykazywały charakterystyczne sekwencje czasowe rozwoju i topografię. Ich pierwszą, wcześniejszą fazą były nieswoiste zwyrodnienia komórek nerwowych, a następną ich rozpad i zanik z towarzyszącym, umiarko-

wanym zresztą odczynem glejowym. Zmiany zwyrodnieniowe neuronów występowały również w drugiej „zanikowej” fazie uszkodzeń, zmieniał się jednak ich profil. Na ile bowiem we wczesnym okresie dominowały nieprawidłowości typu niedokrwiennego i homogenizacyjnego (te ostatnie stanowią zresztą jedynie lokalną odmianę zmian niedokrwiennych) oraz różnego typu tigroliza i zwyrodnienie wodniczkowe, na tyle w późnym utrzymywały się jedynie zmiany niedokrwienne i pojawiały się neurony z cechami tzw. schorzenia przewlekłego, zwanego również stwardnieniem komórek nerwowych. Taka kolejność zmian jest zjawiskiem znanym i potwierdzonym w licznych doświadczeniach prowadzonych na różnych modelach niedokrwienia mózgu u różnych zwierząt (Brown, Brierley 1966, 1973; Brierley i wsp. 1969).

Na podkreślenie zasługuje natomiast szereg odrębności naszego materiału.

Uszkodzenie niedokrwienne neuronów, zwane również zwyrodnieniem niedokrwiennym, uważane jest powszechnie za wczesne zjawisko patologiczne, pojawiające się już po upływie kilku godzin od zatrzymania lub ograniczenia mózgowego przepływu krwi. Są one poprzedzone drobnowodniczowymi zmianami cytoplazmy komórek nerwowych, odpowiadającymi w obrazie mikroskopowo-elektronowym obrzmieniu mitochondriów (Brierley i wsp. 1971; Brown, Brierley 1973). Obserwacje nasze, potwierdzając wczesny charakter zwyrodnienia ischemicznego, wskazują równocześnie na możliwość jego opóźnionego wystąpienia w zależności od zajętej struktury ośrodkowego układu nerwowego. W rogu Amona, formacji uznanej za szczególnie wrażliwą na niedokrwienie, pojawiały się one dopiero w 3—7 dnia po reanimacji. Nie obserwowano natomiast w ogóle mikrowakuolizacji cytoplazmy o typie opisanym przez Browna i Brierleya 1966, co może wiązać się ze stosunkowo późnym okresem najwcześniejszego pobierania materiału. Występowało natomiast, zresztą jako zjawisko przejściowe tylko i krótkotrwałe, wodniczkowe zwyrodnienie cytoplazmy neuronów uznane przez Agardha i wsp. (1980), i Kalimo i wsp. (1980) za typowe wyłącznie dla stanu hipoglikemii, odmienne od występujących jako następstwo niedokrwienia i niedotlenienia. W świetle naszych spostrzeżeń swoistość tej grupy uszkodzeń komórkowych wydaje się wątpliwa.

Topografia zmian patologicznych była na ogół typowa dla niedotlenienia i niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczyło to przede wszystkim rozkładu uszkodzeń w korze mózgu i mózdzku. Warto jednakże podkreślić, że typowość ta kształtowała się dopiero w miarę ewolucji procesu patologicznego. W najwcześniejszym okresie nieprawidłowości komórkowe, umiarkowane w swoim nasileniu, były uogólnione i z trudem udawało się uchwycić ich topograficzną predylekcję. Uszkodzenia neuronów w niektórych strukturach mózgowia, uznanych za selektywnie wrażliwe na niedokrwienie, wykazywały bardzo nieznacz-

ne nasilenie lub pojawiały się z kilkudniowym opóźnieniem, przeciwnie niż w okolicach traktowanych jako mniej wrażliwe. Gałka biała była rzadko i jedynie nieznacznie zajęta, w prążkowie zmiany dotyczyły bardziej dużych niż małych neuronów, we wzgórzu występowały one sporadycznie i ograniczone były wyłącznie do jego bocznych obszarów. Powtarzalne i częste uszkodzenia komórkowe obecne były natomiast w istocie czarnej, tworze siatkowatym pnia mózgu, przede wszystkim w jądrze olbrzymiokomórkowym i jądrach szwu oraz w jądrze grzbietowym nerwu błędnego. Ten rozkład zmian patologicznych może mieć oczywiste następstwa czynnościowe, nie dostrzeżone zresztą w naszych obserwacjach klinicznych.

W rozkładzie topograficznym nieprawidłowości strukturalnych, obok zróżnicowanej wrażliwości poszczególnych ugrupowań komórkowych, znajdowała swoje odzwierciedlenie patogenetyczna rola czynnika naczyniowego. Wyrażało się to przede wszystkim w częstym i powtarzalnym uszkodzeniu neuronów położonych w obszarze pogranicza unaczynienia dużych pni tętniczych mózgu, przede wszystkim tętnicy przedniej i środkowej. Okolice te zwane od czasu klasycznych opisów Zülcha (1953) obszarami ostatniej łąki charakteryzują się głębokimi zaburzeniami hemodynamicznymi w okresie restytucji krążenia krwi w mózgu (Mossakowski 1978; Mossakowski, Kwiatkowska-Patzer 1983).

Odrębnego komentarza wymagają uszkodzenia struktur rogu Amona. Były one obok nieprawidłowości w II i III warstwie kory nowej i w korze mózdzku najpospolitszym zjawiskiem patologicznym i dotyczyły wybiórczo komórek piramidowych sektora CA₁, przy całkowicie niezmienionych jego pozostałych odcinkach. Na specjalną uwagę zasługuje ich opóźnione pojawianie się w stosunku do zmian w innych obszarach mózgowia, reprezentujące tzw. zjawisko dojrzewania procesu patologicznego, opisane w niedokrwieniu mózgu u chomików mongolskich (Klatzo 1975; Suzuki i wsp. 1983a; Mossakowski, Gadamski 1985). Według koncepcji Klatzo (1985) wybiórcza wrażliwość neuronów sektora CA₁ związana może być w mniejszym stopniu z wpływem samego niedokrwienia, a w większym z ich hiperaktywnością w okresie poniedokrwieniowym, zaobserwowaną przez Suzuki i wsp. (1983b). Prawdziwość tego poglądu w stosunku do zastosowanego przez nas modelu u szczurów wymaga oddzielnego potwierdzenia doświadczalnego, jakkolwiek sugerować ją może opóźnienie uszkodzeń komórkowych w sektorze CA₁ rogu Amona w stosunku do innych okolic mózgu.

Morfologiczne wykładniki obrzęku mózgu występowały jedynie we wczesnym okresie obserwacji. Ich lokalizacja ograniczona do istoty białej oraz charakter morfologiczny sugerują naczyniopochodny mechanizm patogenetyczny obrzęku (Klatzo 1967). Nie stwierdzono natomiast histopatologicznych znamion obrzęku cytotoksycznego, stanowiącego typowe następstwo niedokrwienia mózgu, występujące bądź jako faza wstępna, bądź

jako jedyna postać obrzęku (Klatzo 1975). Brak jego wykładników wyrażających się przede wszystkim drobnowodniczkowym zwyrodnieniem neuropilu może być znów związany ze stosunkowo późnym okresem naszych obserwacji i wymaga odrębnego wyjaśnienia. Na podkreślenie zasługuje natomiast zwiewność objawów obrzękowych, utrzymujących się zazwyczaj znacznie dłużej, zwłaszcza przy nie stosowaniu leczenia przeciwobrzękowego. Być może następstwem obrzęku były późne ogniska rozrzedzenia istoty białej i zblednięcia osłonek mielinowych wykazujące związek z większymi naczyniami żyłnymi. Umiarkowana reakcja glejowa stanowiła zjawisko późne towarzyszące wyraźnym już ubytkom neuronów. Na podkreślenie zasługuje jej mieszany astrocytarno-mikroglejowy charakter oraz kierunek ewolucji astrogleju do komórek Alzheimerera typu II. Możliwość tego charakteru przeobrażeń gleju gwiaździstego w warunkach głębokiego niedokrwienia mózgu podnoszona była między innymi przez Maślińską i Oniszczuk (1970). Wydaje się to zrozumiałe w świetle obrazu mikroskopowo-elektronowego nagich jąder i faktu, iż niedokrwieniu mózgu towarzyszy znaczne obrzmienie astrocytów (Mosakowski, Gajkowska 1984).

Umiarkowane nasilenie uszkodzeń tkankowych mózgowia oraz możliwość długotrwałego przeżycia zwierząt sprawiają, iż model doświadczalny opracowany przez Korpaczewa i wsp. (1982) jest dogodny nie tylko do badań neurofizjologicznych, lecz również do analizy mechanizmów i dynamiki encefalopatii niedokrwiennej.

MORPHOLOGICAL ABNORMALITIES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF RATS IN EXPERIMENTAL POSTRESUSCITATION PERIOD

Summary

The paper presents morphological analysis of the central nervous system of rats in which 10 min. clinical death was experimentally induced according to the method described by Korpaczew et al. (1982). Cardiac arrest resulting from compressing the cardiac vessels bundle lead in the course of 10—15 sec. to total cessation of the cerebral bioelectric activity. Its return was observed in ± 32 min after cardiac function was restored by external thoracic massage. Brain ischemia was followed by stop of spontaneous respiration. Animals were artificially ventilated but only after cardiac function recovery. Spontaneous respiration appeared in average 6 min. after the end of cardiac arrest. Resuscitated animals were kept in laboratory conditions for the period ranging from 24 h to 28 days and then they were sacrificed in groups by transcardiac perfusion with buffered 10% formaldehyde.

Light microscope studies revealed structural abnormalities of the central nervous system in all examined animals. They were moderate in their severity and showed great individual variability. Typical evolution of the pathological process was the most characteristic feature. In the earliest period of observations morphological tissue alterations were generalized and did not show topographic predilection. Nonspecific neuronal degeneration prevailed, among which cytoplasmic

microvacuolization and ischemic and homogeneous changes of neurons were most common. White matter structures showed slight rarefaction. In the later stage, including 3rd and 7th days following resuscitation neuronal changes showed some regional prevalency albeit to areas considered to be less vulnerable to cerebral ischemia. Neuronal degeneration prevailed, however, loss of nerve cells was also present. The latter was mostly limited to the cerebral neocortex, CA₁ sector of Ammon's horn, cerebellar cortex, striatum, substantia nigra and reticular formation of the brain stem, first of all its gigantocellular nuclei. Severe tissue alteration in the cortical borderline zones was very typical. General pattern of tissue impairment was changing after 7 days of survival. The number of neurons with degenerative features was remarkably reduced, neuronal loss in above mentioned localization was more accentuated, this being accompanied by glial proliferation. In the final period of observation foci of tissue breakdown in the white matter were present.

The observations revealed typical evolution of pathological process in various stages of postresuscitation period, pointing to the features of maturation phenomenon and the role of circulatory disturbances in the development of brain pathology. These observations indicate the applied experimental model to be well suited for further studies on the mechanism of postresuscitation encephalopathy.

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ СИНДРОМЕ.
ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ.

Резюме

Провелась оценка морфологических изменений центральной нервной системы крыс, у которых по методу Корпачева и сошр. (1982), был вызван в эксперименте на 10 минут синдром клинической смерти. Задержка сердечной деятельности после компрессии сосудистого пучка вела к полному приостановлению биоэлектрической активности коры мозга в течение 10—15 сек. Возвращение биоэлектрической деятельности коры наблюдалась с 32 минуты после возвращения сердечной деятельности. Артифициальное дыхание проводилось до возвращения спонтанного дыхания, которое появлялось в среднем после 6 минут и 36 секунд. После ресусцитации животные были задержаны в вивариуме с 24 часов по 28 дней.

Патоморфологическое исследование показало структурные нарушения в центральной нервной системе всех исследованных животных. В общем эти нарушения были умеренно насильные и характеризовались отчетливой индивидуальной изменчивостью. Типическим феноменом была характеристическая эволюция патологического процесса. В ранний период патологические изменения были обобщенные, без отчетливой топографической склонности. Они характеризовались неспецифической дегенерацией нейронов, в которой преобладала микровакуолизация цитоплазма и ишемические и гомогенизационные изменения. В это время наблюдалось легкое разрежение белого вещества. В более поздний период, охватывающий 3 и 7 день после ресусцитации топографическая склонность структурных нарушений была более выразительная, хотя эти нарушения были найдены также в структурах признанных стойкими по отношению к ишемии. Все ещё преобладали дегенерационные изменения нейронов, хотя появлялось также уменьшение количества нервных клеток, локализованное, прежде всего, в новой коре мозга, в секторе CA₁ аммониева рога, в коре мозжечка, в полосатом теле, черном веществе и сетевидном образовании, прежде всего в гигантоцеллюлярном ядре.

Наблюдались характерные значительные тканевые нарушения в смежных зонах кровоснабжения, связанных с большими артериальными стволами. Картина структурных нарушений изменялась с 7-ого дня после ресусцитации. Количество нервных клеток с признака-

ми дегенерации уменьшалось, увеличивались тканевые убытки в в/у локализации и появились показатели прогрессивной глиозной реакции. Эти изменения появились во время очередных недель наблюдения. В его конечном периоде обнаружались очаги распада в белом веществе.

Проведенные исследования показали характерную эволюцию патологического процесса в послересuscitaционном периоде, а также его созревание. Эти наблюдения показывают, что примененная экспериментальная модель пригодна для наблюдения послересuscitaционной энцефалопатии.

PIŚMIENICTWO

1. Aghardh C. D., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B. K.: Hypoglycemic brain injury. Metabolic and light microscopic findings in rat cerebral cortex during profound insulin-induced hypoglycemia and in the recovery period following glucose administration. *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1980, 50, 31—41.
2. Ames A., III, Nesbett F. B.: Pathophysiology of ischemic cell death: I. Time of onset of irreversible damage, importance of the different components of the ischemic insult. *Stroke*, 1983, 14, 219—226.
3. Brierley J. B., Adams J. H., Graham D. J., Simpson J. A.: Neocortical death after cardiac arrest. *Lancet*, 1971, 2, 560—565.
4. Brierley J. B., Brown A. W., Excell B. J., Meldrum B. S.: Brain damage in the rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. I. Its nature, distribution and general physiological correlates. *Brain Res.*, 1969, 13, 68—75.
5. Brierley J. B., Brown A. W., Meldrum B. S.: The nature and time course of neuronal alterations resulting from oligemia and hypoglycemia in the brain of *Macaca mulata*. *Brain Res.*, 1971, 25, 483—499.
6. Brown A. W., Brierley J. B.: Evidence for early anoxic-ischemic cell damage in the rat brain. *Experientia*, 1966, 22, 546—547.
7. Brown A. W., Brierley J. B.: The earliest alterations in the rat neurons after anoxia-ischemia. *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1973, 23, 9—22.
8. Hass W. K.: Beyond cerebral blood flow metabolism and ischemic threshold. Examination of the role of calcium in the initiation of cerebral infarction. W: *Cerebral Vascular Disease*. Vol. 3. Red. J. S. Meyer, H. Lechner, M. Reivich, E. D. Ott, A. Aranibar. *Excerpta Med.* Amsterdam, 1981, 3—17.
9. Hossmann K.-A., Kobayashi K., Hossmann H., Kleihues O.: Recovery of cerebral energy metabolism after complete ischemia of one hour's duration. *Naturwissenschaften*, 1973, 60, 53—54.
10. Hossmann K.-A., Zimmermann V.: Resuscitation of the monkey brain after 1 h complete ischemia. I. Physiological and morphological observations. *Brain Res.*, 1974, 81, 59—74.
11. Kalimo H., Aghardh C. D., Olsson Y., Siesjö B. K.: Hypoglycemic brain injury. II. Electron microscopic findings in the rat cerebral cortical neurons during profound insulin-induced hypoglycemia and in the recovery period following glucose administration. *Acta Neuropath.*, Berl., 1980, 50, 43—52.
12. Kapuściński A.: Ocena wpływu okluzji tętnic szyjnych wspólnych i zmian ciśnienia tętniczego na czynność bioelektryczną mózgu. *Neuropat. Pol.*, 1983, 21, 417—425.
13. Kapuściński A., Mossakowski M. J.: Pathophysiological and morphological observations after 30 min bilateral ligation of the common carotid artery. *Advances in the Biosciences*. 43, *Stroke: Animal Models*. Red.: V. Stefanovich. Pergamon Press. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1983, pp. 63—82.

14. Kapuściński A., Mossakowski M. J.: Próby farmakologicznego przeciwdziałania zmianom niedokrwinnym w mózgu królików po jego całkowitym niedokrwieniu. *Neuropat. Pol.*, 1985, 23, 97—118.
15. Klatzo I.: Brain Edema. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1967, 26, 1—3.
16. Klatzo I.: Pathophysiological aspects of cerebral ischemia. W: *Nervous System. Vol. 1. The basic neuroscience*. Red. D. B. Tower. Raven Press, New York, 1975, 313—322.
17. Klatzo I.: Some of the pathophysiological aspects of cerebral ischemia. XVIII Danube Symposium for Neurological Sciences. Innsbruck, 17—19 October 1985. Abstr. p. 16.
18. Korpaczew W. G., Łysenkov S. P., Tiel Ł. Z.: Modelowanie klinicznej śmierci i postreanimacyjnej choroby u krysa. *Patolog. Fizjol. i Eksp. Terap.*, 1982, 3, 78—80.
19. Levine S.: Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Amer. J. Path.* 1960, 36, 1—17.
20. Maślińska D., Oniszczuk J.: Uszkodzenie układu nerwowego płodu donoszonego w przypadku nagłej śmierci matki. *Neuropat. Pol.*, 1970, 8, 417—422.
21. Mossakowski M. J.: Cerebral circulatory disturbances in various types of hypoxic conditions. W: *Advances in Neurology*. Red. J. Cervos-Navarro. Raven Press. New York 1978, 20, 161—171.
22. Mossakowski M. J., Gadamski R.: Wpływ indometacyny na niedokrwienne uszkodzenia sektora CA₁ rogu Amona u chomików mongolskich. *Neuropat. Pol.*, 1985, 23, 493—506.
23. Mossakowski M. J., Gajkowska B.: Influence of indomethacin on the ultrastructural pathology of the brain following temporary ischemia in Mongolian gerbils. *Neuropat. Pol.*, 1984, 22, 347—365.
24. Mossakowski M. J., Kwiatkowska-Patzer B.: Wpływ indometacyny na niedokrwienne uszkodzenia mózgu u chomika mongolskiego. *Neuropat. Pol.*, 1983, 21, 287—301.
25. Mossakowski M. J., Pronaszko-Kurczyńska A., Korthals J., Wrutniak A.: Wpływ umiarkowanego niedokrwienia na poziom glikogenu w mózgu w zależności od stopnia dojrzałości ośrodkowego układu nerwowego. *Neuropat. Pol.*, 1973, 11, 53—66.
26. Pluta R.: Badanie możliwości przeżycia mózgowia po całkowitym niedokrwieniu i zmian jemu towarzyszących. Praca doktorska. CMDiK PAN 1982.
27. Pluta R., Kapuściński A.: Całkowite niedokrwienie mózgu a czynność bioelektryczna. *Neuropat. Pol.*, 1980, 18, 41—52.
28. Pluta R., Tołowa S., Kapuściński A.: Całkowite niedokrwienie mózgowia w wyniku ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. *Neuropat. Pol.*, 1980, 18, 365—384.
29. Sikorska M.: Metabolizm cyklicznego adenozy-3',5'-monofosforanu w mózgu szczura w warunkach niedokrwienia. Praca doktorska. CMDiK PAN, 1978.
30. Suzuki R., Yamaguchi T., Kirino T., Orzi F., Klatzo I.: The effect of 5-minute ischemia in Mongolian gerbils. I. Blood-brain barrier, cerebral blood flow and local cerebral glucose utilization changes. *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1983a, 60, 217—222.
31. Suzuki R., Yamaguchi T., Chou-Luh Li, Klatzo I.: The effect of 5-minute ischemia in Mongolian gerbils. II. Changes in spontaneous activity in cerebral cortex and CA₁ sector of hippocampus. *Acta Neuropath.*, (Berl.) 1983b, 60, 217—222.

32. Smiałek M., Sikorska M., Bicz W., Mossakowski M. J.: UDP glucose: glycogen- α -4-glucosyltransferase and α -1,4-glucan: orthophosphateglucosyl-transferase activity in rat brain in experimental ischemia. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1971, 19, 242—248.
33. Zülch K. J.: Neue Befunde und Deutungen aus der Gefäßpathologie des Hirns und Rückenmarks. *Zbl. Allg. Path.*, 1953, 90, 402.

Adres autorów: Zakład Neuropatologii CMDiK PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa.