

MIECZYSLAW ŚMIAŁEK, MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

PATOMORFOLOGIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO
SZCZURÓW W ZATRUCIU ZWIĄZKAMI MANGANU

DONIESIENIE WSTĘPNE

Zespół Neuropatologii, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik: Prof. dr M. J. Mossakowski

Zatrucie związkami manganu u ludzi, spotykane w warunkach przemysłowej długotrwałej ekspozycji na ich działanie, prowadzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wyrażającego się zespołem psychoorganicznym oraz objawami pozapiramidowymi łączącymi cechy zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowatego i zespołu parkinsonowskiego (Mena i wsp. 1967). Dokumentacja neuropatologiczna, nielicznych zresztą przypadków poddanych dokładnemu badaniu histopatologicznemu, potwierdza na ogół lokalizację najbardziej zaawansowanych uszkodzeń tkankowych w zwojach podstawy (Meyer 1963). Ponadto mniej nasilone zmiany, przede wszystkim o cechach ubytków i zwyrodnień komórkowych, z towarzyszącą reakcją glejową i uszkodzeniem drobnych naczyń, opisywano również w innych okolicach ośrodkowego układu nerwowego, a także w obwodowym układzie nerwowym i w mięśniach (Aboudaram i wsp. 1958; Kircher i wsp. 1960; Kircher, Ritter 1961; Mena i wsp. 1967). Fakt równoczesnego uszkodzenia nerek, a zwłaszcza wątroby, skłaniał Pentschewa (1964) do przyjęcia koncepcji o wtórnym charakterze zmian mózgowych, związanych z pierwotną patologią tych właśnie narządów wewnętrznych, stanowiących główną drogę wydalania metalu z organizmu.

Liczne badania doświadczalne, podejmowane bądź w celu wyjaśnienia mechanizmów patogenetycznych zatrucia związkami manganu, bądź też dla uzyskania zwierzęcego modelu zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak choroba Wilsona lub choroba Parkinsona, wskazują na stałe zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, jakkolwiek rzadko udawało się uzyskać charakterystyczny zespół objawów neurologicznych (van Bogaert, Dallemagne 1946; Makarczenko 1956; Szabor 1957; Pentschew i wsp. 1964; Jonderko 1970). Zwraca przy tym uwagę ogromne różnicowanie zmian neuropatologicznych przypisywane zazwyczaj odmiennościom gatunkowym zwierząt doświadczalnych, różnym drogom podawania środka uszkadzającego, jak i wreszcie różnym związkom manganu (Meyer 1963).

Przedstawione w niniejszej pracy badania stanowiły kolejną próbę stworzenia zwierzęcego modelu uszkodzenia układu pozapiramidowego, naśladującego zespół parkinsonowski.

MATERIAŁ I METODY

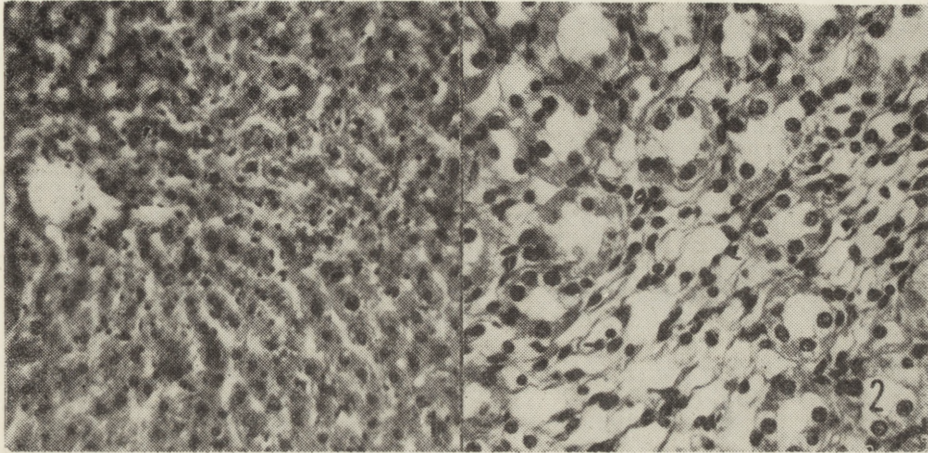
Badania przeprowadzono na 12 szczurach, samcach szczepu Wistar w wieku 6 tygodni na początku doświadczenia (ciężar ciała ok. 150 g), którym siedmiokrotnie w okresie 4 tygodni podano dożylnie chlorek manganawy ($MnCl_2$) w roztworze fizjologicznym chlorku sodowego. Dwie pierwsze dawki wynoszące w przeliczeniu na Mn^{++} 20 mg/kg ciężaru ciała zwierzęcia podawano w odstępie jednodniowym. Kolejne 3 zwiększone do 40 mg Mn^{++} /kg ciężaru ciała podano w równych odstępach czasu w ciągu jednego tygodnia. Następną po upływie dalszego tygodnia, a ostatnią po 2 tygodniach. Po ostatniej iniekcji chlorku manganawego zwierzęta pozostawiono w obserwacji klinicznej na okres 4 tygodni. Bezpośrednio po pierwszym podaniu środka toksycznego obserwowano się krótkotrwałe pobudzenie zwierząt, po którym następowało spowolnienie ruchowe oraz sinica. Występowało zwolnienie oddechów z 80/min do 30/min, a następnie ich przyspieszenie do ok. 100/min. Sinica zanikała po upływie ok. 10 min, a spowolnienie ruchowe po godzinie. Kolejne iniekcje wywoływały jedynie 1-godzinne obniżenie ruchliwości zwierząt. W czasie trwania doświadczeń zginęło 7 zwierząt. Padły one zazwyczaj w czasie lub bezpośrednio po podaniu chlorku manganawego. Przeżyło doświadczenie 5 zwierząt, które w okresie 4-tygodniowej obserwacji zachowywały się normalnie. Nie stwierdzono u nich żadnych objawów neurologicznych. Jedynie w końcowym okresie życia były nieco mniej ruchliwe i miały nieco gorszy apetyt. Ich sierść stała się matowa.

Zwierzęta uśmiercano przez otwarcie klatki piersiowej i wykonanie przezsercowej perfuzji zubożoną do pH 7,2 10% roztworem formaliny. Perfuzję przeprowadzano pod ciśnieniem 90—100 mm Hg. Do badania pobierano mózgowie, nerki i wątrobę. Mózgowie po wyjęciu z jamy czaszki krojono w płaszczyźnie czołowej na bloki o grubości ok. 2 mm. Do badania pobierano skrawki z poziomu przednich i w pełni rozwiniętych jąder podstawy, śródmózgowia, mostu z mózdzkiem, opuszki i górnego odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. Formalinowe bloki tkankowe przeprowadzano w sposób rutynowy do parafiny. Skrawki z mózgowia barwiono hematoksyliną i eozyną oraz wg metody Klüver-Barrery i Kanzler-Arendta. W przypadku narządów wewnętrznych ograniczono się do barwienia hematoksyliną i eozyną.

WYNIKI

W badaniu makroskopowym zarówno mózg, jak i narządy wewnętrzne nie wykazywały odchyłań od stanu prawidłowego.

W obrazie mikroskopowym wątroby zwracała uwagę obecność gruboziarnistej zawartości w cytoplazmie hepatocytów, rozluźnienie układów beleczek, zatarcie obrysów poszczególnych komórek oraz zróżnicowanie wielkości jąder komórek wątrobowych (ryc. 1). W nerkach stwierdzono obecność dyskretnych śródmiąższowych nacieków limfocytarnych w korze, oraz cechy uszkodzenia i zluszczenia komórek nabłonkowych kanalików zbiorczych w części rdzennej (ryc. 2).



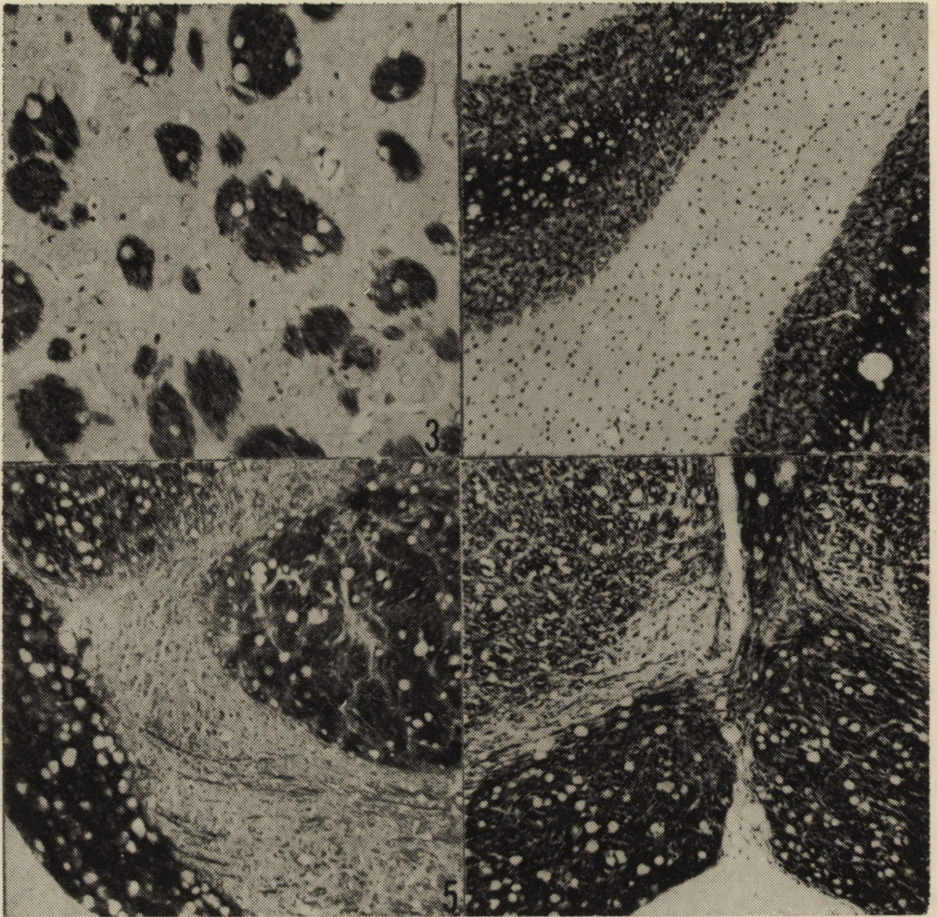
Ryc. 1. Wątroba. Rozluźnienie beleczkowego układu, zróżnicowanie rozmiarów jąder. H-E. Pow. 200×.

Fig. 1. Liver. Slight loosening of the trabecular arrangement. Different size of cell nuclei. H-E. ×200.

Ryc. 2. Część rdzenna nerki. Uszkodzenie i zluszczenie nabłonków kanalików zbiorczych. H-E. Pow. 400×.

Fig. 2. Medullary portion of kidney. Endothelial abnormalities in collective canaliculi. H-E. ×400.

W obrazie mikroskopowym mózgu dominowały nieprawidłowości istoty białej. Polegały one na obecności licznych lub bardzo licznych jamek o różnym stopniu zagęszczenia, których nagromadzenie składało się na obraz zgębczenia struktur włóknistych mózgu. Występowały one praktycznie w całej istocie białej mózgowia. Szczególnie wyraźne były w spoidle wielkim, w pęczkach strio-palidarnych zwojów podstawy (ryc. 3), w istocie rdzennej mózdzku (ryc. 4), w strukturach białych mostu (ryc. 5) i rdzenia kręgowego (ryc. 6). Występowały one również, acz mniej obficie i w sposób mniej uogólniony w formacjach szarych mózgowia, wykazując tu wyraźne zróżnicowanie w poszczególnych strukturach. W korze mózgu obecne były wyłącznie w głębszych warstwach zaoszczędzając niemal całkowicie jej warstwy powierzchniowe. Nie występowały w ogóle w istocie szarej prążkowie, wykazując stosunkowo duże nasilenie we wzgórzu (ryc. 7). Były również obfite w jądrze oliwy dolnej



Ryc. 3. Skupienia jamek w pęczkach strio-pallidarnych skorupy. Klüver-Barrera.
Pow. 200 ×.

Fig. 3. Accumulation of vacuoles in strio-pallidal bundles of the putamen. Klüver-Barrera.
× 200.

Ryc. 4. Zmiany gąbczaste blaszek istoty białej mózdzku przy niezmienionym obrazie kory.
Klüver-Barrera. Pow. 100 ×.

Fig. 4. Spongiosis of the cerebellar white matter with completely unchanged cortical structure.
Klüver-Barrera. × 100.

Ryc. 5. Zmiany gąbczaste w piramidzie i włóknach lukowatych mostu. Klüver-Barrera. Pow.
100 ×.

Fig. 5. Spongy abnormalities in the cortico-spinal tract and in arcuate fibres of the pons. Klüver-Barrera. × 100.

Ryc. 6. Zmiany gąbczaste w podopuszkowej części rdzenia szyjnego. Najsilniej zajęte pasma
piramid. Klüver-Barrera. Pow. 100 ×.

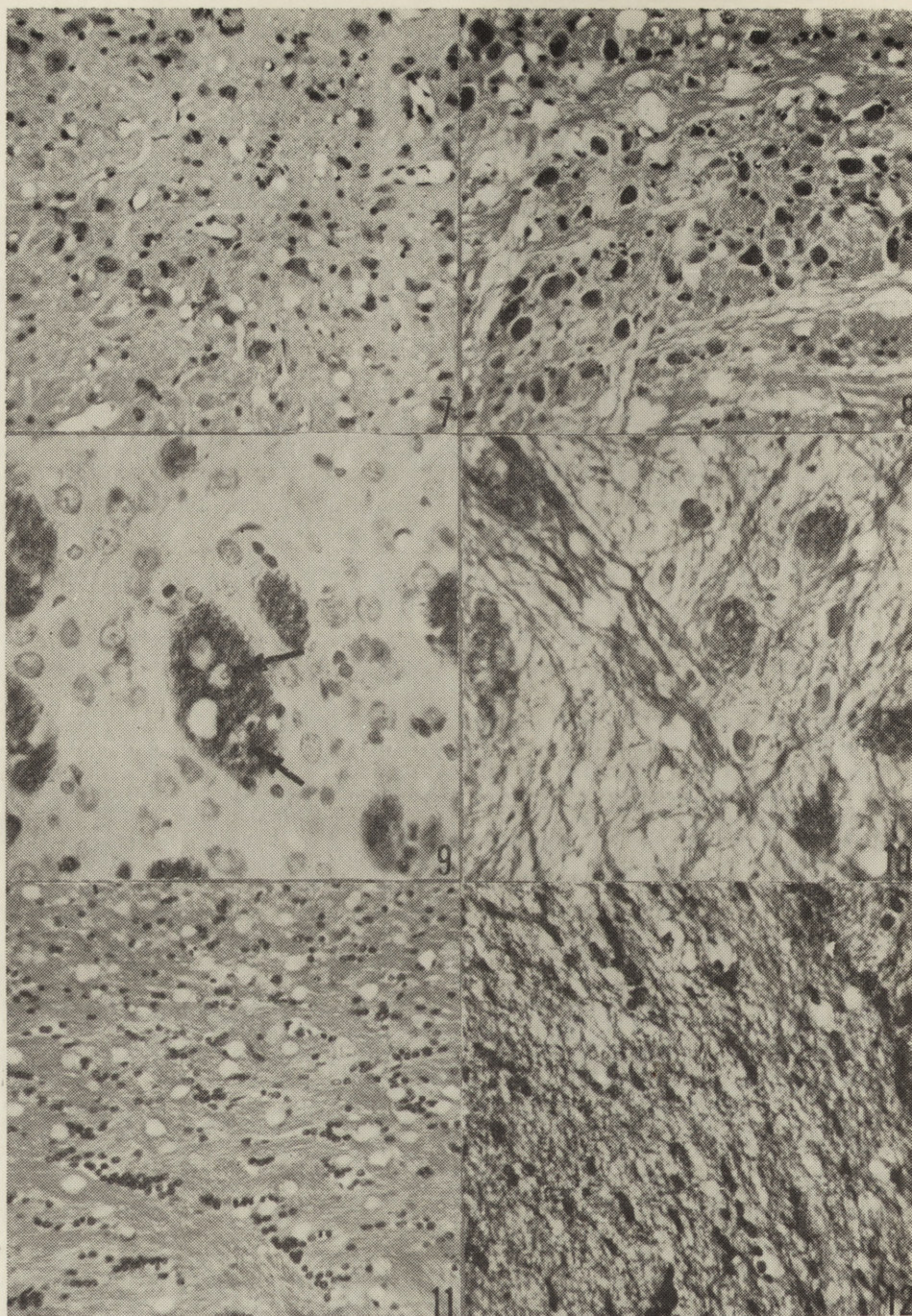
Fig. 6. Spongy abnormalities in the white matter of the subbulbar portion of the spinal cord.
Most severe changes seen in the pyramidal tracts. Klüver-Barrera. × 100.

(ryc. 8) oraz w rogach przednich rdzenia, co kontrastowało z niezmienionymi rogami tylnymi. Nie występowały w ogóle w zawoju hipokampa, korze mózgdzku i jądrach własnych mostu.

Jamki, składające się na obraz stanu gąbczastego, wykazywały stosunkowo małe zróżnicowanie wielkości, jakkolwiek zdarzały się również większe położone wśród populacji drobnych. Na ogół odnosiło się wrażenie, że jamki występujące w pniu mózgu i w rdzeniu kręgowym były większe niż w strukturach półkul mózgu, jąder podstawy i mózgdzku. Zwraçało uwagę dobre zachowanie barwliwości osłonek mielinowych w otoczeniu jamek. W pojedynczych spośród nich udało się wykazać obecność położonych centralnie lub obwodowo jasnych, kulistych tworów, które mogą odpowiadać bądź jądróm komórek glejowych bądź też poprzecznie przeciętym włóknom osiowym (ryc. 9). Na przekrojach podłużnych pęczków włókien nerwowych udało się wykazać, że jamki bądź rozsuwają pojedyncze włókna nerwowe, bądź też przerywają ich ciągłość (ryc. 10). W niektórych strukturach mózgu, takich np. jak spoidło wielkie lub istota biała półkul stanowi gąbczastemu towarzyszył rozplem komórek glejowych (ryc. 11) oraz wzmożona produkcja włókien gleju (ryc. 12).

Uszkodzenia komórek nerwowych stanowiły na ogół rzadsze zjawisko. Występowały one stale w nowej korze w postaci pojedynczych, rozsianych, ciemnych, obkurczonych neuronów. Zmiany tego typu dotyczyły głównie komórek piramidowych, zwłaszcza dużych (ryc. 13). Widoczne były również w korowych strukturach wężomózgowia, przy zupełnie prawidłowym obrazie komórkowym zwojów podstawy, wzgórze, większości jąder pnia mózgu oraz kory mózgdzku. Ciemne, obkurczone neurony występowały często w jądrach oliwy dolnej. Miejscem powtarzalnych uszkodzeń komórkowych była warstwa komórek dwupiramidowych rogu Amona. Występowały tu obficie neurony z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego (ryc. 14) oraz ubytki komórkowe położone na granicy sektorów H_2 i H_3 .

Specjalną pozycję zajmowały symetryczne uszkodzenia istoty czarnej. Wyrażały się one zmniejszeniem populacji komórek nerwowych oraz zwyrodnieniem części zachowanych neuronów. Stwierdzane tu nieprawidłowości komórkowe miały przede wszystkim charakter „schorzenia przewlekłego” rzadziej tigrolizy (ryc. 15). Zwraçał przy tym uwagę prawidłowy obraz morfologiczny części spośród zachowanych komórek nerwowych. Przebiegające wśród nich zmielinizowane włókna wykazywały nierówne zarysy, związane z odcinkowym obrzmieniem osłonki. Stwierdzało się ponadto skupienia drobnoziarnistego materiału, wybarwiającego się trwałym błękitem alcjanu tak samo jak prawidłowe osłonki mielinowe (ryc. 16). W barwieniu wg Kanzler-Arendta uwidoczniło się zwiększenie włókień glejowych.



OMÓWIENIE

Spostrzegane nieprawidłowości strukturalne różnią się w istotny sposób od większości znanych opisów encefalopatii manganowej, zarówno u ludzi jak i u zwierząt doświadczalnych. Dominującym elementem obrazu neuropatologicznego są bowiem w naszym przypadku zmiany w istocie białej wykazujące cechy jej zwyrodnienia gąbczastego z towarzyszącym komórkowym i włóknistym odczynem glejowym, przy niezmienionym na ogół obrazie osłonek mielinowych. Uderza przy tym nikłość uszkodzeń komórek nerwowych, ograniczonych wyłącznie do kory mózgu, zwłaszcza zakrętu hipokampa i niektórych tylko formacji pnia. Zwyrodnienia komórkowe o różnym zresztą nasileniu i umiejscowieniu dominują w obrazie mózgu w doświadczalnej encefalopatii manganowej (van Bogaert, Dallemagne 1946; Makarczenko 1956; Pentschew i wsp. 1964; Jonderko 1970). Brak również w naszym materiale nieprawidłowości w strukturze naczyń, opisywanych jako charakterystyczne zarówno w zatruciach u ludzi (Kircher, Ritter 1961), jak i u zwierząt doświadczalnych (Makarczenko 1956). Zwraça w nim natomiast uwagę niemal wybiórcze uszkodzenie istoty czarnej, dotyczące zarówno jej populacji komórkowej, jak i włókien nerwowych. Zasluguje ono na szczególne podkreślenie wobec całkowicie prawidłowego obrazu komórkowego zwojów podstawy. Odnotować również warto brak uszkodzeń kory mózdzku, a zwłaszcza komórek Purkinjego, których zwyrodnienie stanowi istotny element doświad-

Ryc. 7. Zmiany gąbczaste we wzgórzu wśród prawidłowo zachowanych komórek nerwowych. H-E. Pow. 200×.

Fig. 7. Thalamus. Vacuoles surrounded by unchanged nerve cells. H-E. ×200.

Ryc. 8. Zwyrodnienie komórek oliwy dolnej, w której części komórek nerwowych wykazuje cechy ciemnych neuronów. H-E. Pow. 200×.

Fig. 8. Inferior olive. Part of neurons with features of the so-called dark neurons. H-E. ×200.

Ryc. 9. Pęczek striopallidarny w *striatum* w otoczeniu prawidłowo zachowanych komórek nerwowych. W jamkach widoczne są jasne, okrągłe, ostro obrysowane struktury (strzałki). Klüver-Barrera. Pow. 400×.

Fig. 9. Strio-pallidal bundle surrounded by unchanged nerve cells. Light, round, sharply delineated structures (arrows) within the vacuoles. Klüver-Barrera. ×400.

Ryc. 10. Pęczki włókien nerwowych w rogu przednim rdzenia kręgowego. Na ich przebiegu drobne jamki przerywające ich ciągłość lub rozsuwające poszczególne włókna. Klüver-Barrera. Pow. 400×.

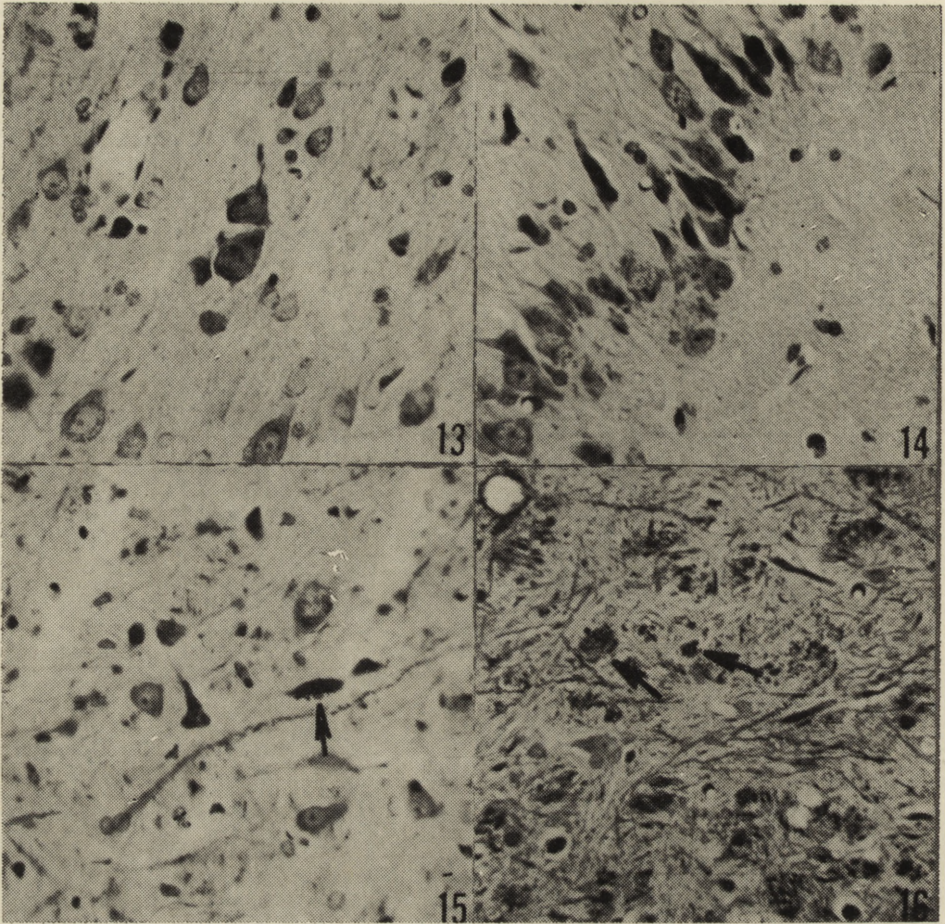
Fig. 10. Bundles of the nerve fibers passing the anterior spinal cord. Small holes disrupting their continuity or separating particular fibers are seen. Klüver-Barrera. ×400.

Ryc. 11. Spoidio wielkie mózgu. Wśród jamek składających się na obraz zgąbczenia widoczny rozplem komórek glejowych. H-E. Pow. 200×.

Fig. 11. Corpus callosum. Proliferation of glial nuclei between holes leading to spongy appearance of the tissue. H-E. ×200.

Ryc. 12. Fibroglejoza w istocie białej półkuli mózgu. Kanzler-Arendt. Pow. 400×.

Fig. 12. Fibrogliosis of the cerebral white matter. Kanzler-Arendt. ×400.



Ryc. 13. Duże komórki piramidowe kory mózgu z cechami zwyrodnienia. Klüver-Barrera. Pow. 400 ×.

Fig. 13. Degenerated large pyramidal cells in the cerebral cortex. Klüver-Barrera. × 400.

Ryc. 14. Kwasochłonne zwyrodnienie komórek piramidowych rogu Amona. H-E. Pow. 400 ×.

Fig. 14. Eosinophilic degeneration of the pyramidal Ammon's horn neurons. H-E. × 400.

Ryc. 15. Istota czarna. Zmniejszenie populacji komórek nerwowych, schorzenie przewlekłe części neuronów z widocznymi ziarnistościami zewnętrznej sieci Golgiego (strzałka), położonych wśród komórek o prawidłowej strukturze. Nieregularne obrysy włókien nerwowych. Klüver-Barrera. Pow. 400 ×.

Fig. 15. Substantia nigra. Reduced neuronal population, „chronic changes” with perineuronal granulations (arrow) of some neurons Laying between unchanged cells, irregular outlines of some nerve fibers. Klüver-Barrera. × 400.

Ryc. 16. Istota czarna. Skupienie ziarnistego materiału o barwliwości identycznej z osłonkami mielinowymi (strzałki). Nieregularne obrysy zachowanych włókien nerwowych. Klüver-Barrera. Pow. 400 ×.

Fig. 16. Substantia nigra. Aggregations of a granular material with myelin like staining properties (arrows). Irregular outlines of the remaining nerve fibers. Klüver-Barrera. × 400.

czalnej encefalopatii manganowej (van Bogaert, Dallemagne 1946; Jonderko 1970).

W poszukiwaniu podobieństw do już opisanych nieprawidłowości strukturalnych stanowiących następstwo zatrucia związkami manganu, przypomnieć należy, że Jonderko (1970) wspomina w swoich badaniach o możliwości wystąpienia stanu gąbczastego w istocie białej z towarzyszącym żywym odczynem mikroglejowym. Porównanie dokumentacji mikroskopowej pozwala na stwierdzenie całkowitej odrębności procesu patologicznego w jego materiale i w naszym. Obserwowane przez nas zmiany w istocie białej w swoim podstawowym wzorcu histopatologicznym przypominają nieprawidłowości występujące w zatruciu cyjankami (Wender i wsp. 1972) oraz dichlorofosem, fosforo-organicznym preparatem owadobójczym (Zelman 1977). Te ostatnie w badaniach mikroskopowo-elektronowych okazały się wykładnikami uszkodzenia włókien osiowych komórek nerwowych i wewnętrznych blaszek osłonek mielinowych (Zelman, Majdecki 1979).

Zarówno zmiany towarzyszące zatruciu cyjankami, jak i fosforo-organicznymi pestycydami stanowią morfologiczne odpowiedniki określonej odmiany obrzęku cytotoksycznego mózgu, przebiegającego bez uszkodzenia mechanizmów barierowych, w którym nieprawidłowe nagromadzenie płynu obrzękowego występuje w strukturach zmielinizowanego włókna osiowego. Przez analogię do nich wydaje się możliwe zaliczenie obserwowanych przez nas nieprawidłowości do tej samej kategorii zjawisk. O prawdziwości tego przypuszczenia rozstrzygną badania mikroskopowo-elektronowe.

Zagadnieniem otwartym pozostaje mechanizm odrębności strukturalnych uszkodzeń stwierdzonych w naszym materiale w stosunku do innych znanych doświadczalnych modeli encefalopatii manganowej. W próbie ich wyjaśnienia należy, jak się wydaje, brać pod uwagę swoistości gatunkowe zwierząt, drogę podania substancji toksycznej, jej dawkę, a także sam schemat doświadczenia. Wszystkie te czynniki mogą w sposób istotny modyfikować zarówno charakter jak i intensywność nieprawidłowości tkankowych.

Mimo szczupłości przedstawionego materiału i ograniczenia badań do histopatologicznej analizy wyłącznie jednej grupy zwierząt, uniemożliwiającego próbę patogenetycznej oceny zmian, wydawało się celowe jego przedstawienie ze względu na unikalność obrazu neuropatologicznego.

М. Сьялек, М. Я. Моссаковски

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС В ОТРАВЛЕНИИ СОЕДИНЕНИЯМИ МАНГАНА

Резюме

В нахождении экспериментальной модели синдрома Паркинсона были проведены исследования на 12 крысах, отравленных хлористым марганцем в общей дозе 240 мг/кг веса животного в пересчете на Mn^{++} , вводимой в 7 внутривен-

ных инъекциях в течение 4 недель. После последнего отравления животных содержали в течение дальнейших 4 недель без применения экспериментальных мероприятий.

Предметом патоморфологической оценки были мозги, печени и почки животных. Обращающим на себя внимание структурным нарушением в центральной нервной системе был обобщенный спонгиоз белого вещества внушающий картину цитотоксического отека мозга. Этим изменениям сопутствовал незначительный, регионально дифференцированный фиброзный и клеточный глейоз. Спонгиозные изменения в серых образованиях были менее выражены и ограничивались к глубоким слоям мозговой коры, таламуса, нижней оливы и передних рогов спинного мозга.

Повреждения нервных клеток были незначительны и обнаруживались в новой коре и Аммоновой коре. Кроме того было обнаружено симметрическое повреждение черного вещества с отсутствием нервных клеток, их дегенерацией, набуханием и распадом миелиновых оболочек.

M. Śmiałek, M. J. Mossakowski

NEUROPATHOLOGY OF MANGANESE INTOXICATION IN RATS PRELIMINARY COMMUNICATION

Summary

In search for an experimental model of Parkinsonian syndrom pathomorphological studies were carried out on 12 rats subjected to manganese intoxication. Manganous chloride (in total dosis of 240 mg/kg of body weight, counted of Mn^{++}) was intravenously injected in 7 doses during the period of 4 weeks. For following 4 weeks animals were not subjected to any experimental treatment. The animals were sacrificed by intracardiac perfusion with neutral 10% formaline. Brains, livers and kidneys were studied histologically.

The most striking neuropathological finding consisted in generalized vacuolization of the white matter, suggesting the features of the cytotoxic brain edema. The above mentioned abnormalities were accompanied by slight cellular and fibrous gliosis of regionally different intensity. In the grey matter spongy changes were less intensive and limited to some structures such as deep layers of the neocortex, thalamus, inferior olives and anterior horns of the spinal cord. Slight neuronal abnormalities were found in the cerebral cortex and Ammons horn. Bilateral symmetrical changes were present in substantia nigra. They consisted in neuronal loss and degeneration, as well as in swelling and breakdown of myelin sheaths.

Very slight abnormalities of both liver and kidneys suggest the primary nature of the brain lesions.

PIŚMIENNICTWO

1. Aboudaram V., Bluche V., Ritter V.: Depistage précoce du manganisme. *Maroc. Med.* 1958, 37, 463—471.
2. Bogaert van L., Dallemagne M. J.: Approches expérimentales des troubles nerveux du manganisme. *Msch. Psych. Neurol.* 1946, 111, 60—73.
3. Jonderko G.: Badania mechanizmów patogenetycznych przewlekłego zatrucia manganem. *Śląska Akademia Medyczna*, 1970, 3—59.

4. Kircher J. P., Ritter J.: Lésions corticales dans l'intoxications par le manganese. *Rev. Neurol.* 1961, 104, 362—365.
5. Kircher I. P., Ritter J., Marti Feced C., Belaquane T.: Frequence des lésions corticales dans le manganisme. *Arch. Mal. Profess.* 1960, 21, 736—739.
6. Makarzenko A. F.: Izmeneniya nierwnoj sistiemy pri intoksikacii mangancem. A.N.U. ZSRR, Kijów 1956, 211—272.
7. Mena I., Marin O., Fuenzalida A., Cortziar G. C.: Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 1967, 17, 128—136.
8. Meyer A.: W: *Neuropathology*. Red. W. Blackwood, W. McMenemey, A. Meyer, R. M. Norman. D. S. Russell. Arnold, London 1963, 261.
9. Pentschew A.: Contribution of experimental manganese encephalopathy to neurology and neuropathology. *Rev. Neuro-Psiq.* 1964, 27, 405—421.
10. Pentschew A., Ebner F. F., Kowatch R. M.: Experimental manganese encephalopathy in monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1964, 22, 488—496.
11. Szabor A.: Contribution à la question du manganisme. *Psych. Neurol.* 1957, 133, 221—236.
12. Wender M., Kozik M., Wajgt A.: Histoenzymology of experimental cyanide encephalopathy. *Acta histochem.* 1972, 43, 361—371.
13. Zelman I. B.: Patomorfologia mózgu szczura w doświadczalnym zatruciu fosforoorganicznym pestycydem dichlorfosem (DDVP). *Neuropat. Pol.* 1977, 15, 516—522.
14. Zelman I. B., Majdecki T.: Zmiany ultrastrukturalne w mózгах szczurów po zatruciu fosforoorganicznym insektycydem dichlorfosem (DDVP). *Neuropat. Pol.* 1979, 17, 443—453.

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