

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI, MIECZYSLAW SMIALEK, ALICJA PRONASZKO

ZABURZENIA PRZEPUSZCZALNOŚCI
NACZYŃ KRWIONOŚNYCH MÓZGU
W DOŚWIADCZALNEJ ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik Zespołu: doc. dr med. M. J. Mossakowski

Pomimo licznych i wszechstronnych badań, cały szereg elementów patomechanizmu uszkodzenia tkanki nerwowej, związanego z klinicznym zespołem encefalopatii pochodzenia wątrobowego, spowodowanej przez różne, nieswoiste uszkodzenia wątroby, pozostaje nadal niewyjaśniony.

Nieprawidłowości tkanki glejowej, dominujące w obrazie patologicznym mózgu w spontanicznych i doświadczalnych encefalopatiach wątrobowych (Adams, Faley 1949, Baker 1949, Laphame 1961, Mossakowski 1966 a, 1966 b) sugerują, że mamy do czynienia z pierwotną gliopatią, która wtórnie prowadzi do uszkodzenia pozostałych elementów miąższowych mózgu. Istnieją jednak również inne, istotne elementy obrazu patomorfologicznego encefalopatii wątrobowej, takie jak ogniskowe zgębczenie tkanki nerwowej, typowe zwłaszcza dla tzw. encefalopatii wrotno-układowej (Sherlock i wsp. 1954) oraz uogólniony obrzęk mózgu, występujący w większości przypadków spontanicznej encefalopatii wątrobowej (Mossakowski 1966 a) i w znacznym odsetku encefalopatii doświadczalnej (Mossakowski 1966 b). Powstaje przeto pytanie, czy nieprawidłowości tkanki glejowej, zbliżone swoim charakterem do opisanych przez Bignami'ego i wsp. (1965) oraz Carnoga i wsp. (1967) w przypadkach doświadczalnej encefalopatii ouabainowej, przebiegającej z typowymi ogniskami zgębczenia tkanki nerwowej, są odpowiedzialne za obie grupy wymienionych zmian, czy też bierze tu udział dodatkowy czynnik — zaburzonej przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu.

Celem podjętych badań było ustalenie charakteru ewentualnych zmian w przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu i ich roli w kształto-

* Praca wykonana w oparciu o pomoc finansową PL 480. U. S. Public Health Service, agreement 227704.

waniu obrazu patologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Ponieważ rozwój uszkodzeń tkanki nerwowej w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej jest procesem bardzo powolnym (Lapham 1961, Mossakowski 1966) słuszniejsze wydawało się zastosowanie przewlekłej metody oceny stanu przepuszczalności naczyń, niż użycie rutynowych znaczników barierowych. Przyżyciowa metoda srebrowa, opisana przez Wislockiego i Leduc (1952), w naszym przeświadczeniu najlepiej spełniała te wymagania. Autorzy metody ustalili, że w normalnych warunkach złogi srebra odkładają się jedynie w oponach miękkich, zrębie splotu naczyniówkowego, w ścianach naczyń krwionośnych (wyłącznie w komórkach śródbłonkowych) i w tych okolicach układu nerwowego, które są pozbawione mechanizmów barierowych, takich jak półko krańcowe, szyszynka i lejek przysadki (Wiśniewski, Olszewski 1962). Baldwin (1969) w badaniach nad wpływem hipotermii na stan bariery krwio-mózgowej potwierdził użyteczność tej metody do badań nad stanem przepuszczalności naczyń mózgowych.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 51 szczurach białych, rasy Wistar, obydwu płci. Wiek szczurów na początku doświadczenia wynosił dwa miesiące. W celu wywołania marskości wątroby 30 doświadczalnym zwierzętom wstrzykiwano co drugi dzień czterochlorek węgla w płynnej parafinie, wg metody podanej przez Georgijewa i wsp. (1968), w ilościach 0,1 ml CCl_4 na 100 g wagi ciała. Podskórne iniekcje płynnej parafiny, w takiej samej ilości w przeliczeniu na 100 g wagi ciała, jak zwierzęta doświadczalne otrzymywało 21 zwierząt kontrolnych. Obydwie grupy zwierząt otrzymywały do picia roztwór azotanu srebra, zgodnie z techniką Wislockiego i Leduc (1952).

Zwierzęta uśmiercano w grupach, po upływie 2, 4 i 6 miesięcy od rozpoczęcia doświadczenia, tj. od zastosowania iniekcji czterochloru węgla. W celu uniknięcia ewentualnych różnic związanych z czasokresem podawania roztworu azotanu srebra i wiekiem zwierząt, doświadczenie ustawiono w ten sposób, że wszystkie zwierzęta otrzymywały do picia azotan srebra przez 7 miesięcy i wszystkie uśmiercane były w 9 miesiącu życia. Każda grupa doświadczalna składała się z 10 zwierząt, a kontrolna z 7.

Do badań histologicznych pobrano materiał z trzech standardowych okolic mózgowia (półkule mózgu na wysokości lejka przysadki i w pełni rozwiniętego wzgórza wzrokowego, oraz pień mózgu i mózdzek na linii przejścia mostu w opuszkę) i z wątroby. Materiał utrwalano w 10% obo-

jętej formalinie i zatapiano w parafinie. Skrawki mózgu barwiono hematoksyliną i eozyną, metodą Kanzler-Arendta i Heidenhaina oraz wg metody Gridleya. Mroźnikowe skrawki z mózgu impregnowano ponadto solami złota wg Cajala. Skrawki z wątroby barwiono wyłącznie hematoksyliną-eozyną i impregnowano wg Gridleya. Niebarwione skrawki z obydwu narządów badano w ciemnym polu w celu umiejscowienia złogów srebra. Dodatkowo dla oceny uszkodzenia bariery krwio-mózgowej, po 3 zwierzęta z każdej grupy otrzymały na 2 godziny przed śmiercią dożylnie 2% błękit Evansa w 7% roztworze albuminy wołowej. Rozkład znacznika w tkance oceniano makroskopowo, a następnie na skrawkach w mikroskopie fluorescencyjnym, przy użyciu lampy HBO 200.

WYNIKI

Obserwacje kliniczne: Od 4 miesiąca doświadczenia większość zwierząt wykazywała objawy puchliny brzusznej. Zwierzęta stawały się apatyczne, spowolniały, traciły apetyt, łysiały. Powłoki skórne i śluzówki wykazywały szare zabarwienie. Cztery zwierzęta z grupy 6-miesięcznej i dwa z 4-miesięcznej padły przed zakończeniem doświadczenia.

Obserwacje morfologiczne: U zwierząt grupy kontrolnej nie stwierdzano makroskopowych odchyłeń od stanu prawidłowego, poza szarym zabarwieniem narządów wewnętrznych, opony twardej mózgu i okolicy lejka przysadki.

W preparatach barwionych metodami histologicznymi zarówno w mózgu, jak i w wątrobie, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości morfologicznych. Preparaty z mózgu badane w ciemnym polu wykazały obecność obfitych złogów srebra w mięszu i naczyniach szyszynki (ryc. 1), lejka i tylnego płata przysadki (ryc. 2) oraz w zrębie splotu naczyńkowego (ryc. 3). Mniej obfite złogi metalu były obecne w oponach miękkich i w ścianach naczyń zarówno śród- jak i zewnątrzmożgowych (ryc. 4). Nie stwierdzono natomiast mięszowych złogów srebra w mózgu. Elementy łącznotkankowe w wątrobie były silnie wyimpregnowane.

Obraz morfologiczny zarówno mózgu, jak i wątroby, u zwierząt doświadczalnych z grupy 2-miesięcznej wykazywał istotne różnice w porównaniu ze zmianami obserwowanymi po 4- i 6-miesięcznym podawaniu czterochloru węgla; uzasadnia to ich odrębne omówienie.

Wątroba u zwierząt z grupy 2-miesięcznej wykazywała różnego stopnia zwyrodnienie tłuszczowe komórek mięszowych, któremu nie towarzyszyły objawy rozplemu elementów tkanki łącznej. W mózgach zwierząt tej grupy obserwowano nieznaczny rozplem gleju astrocytarnego i jego

przerost, szczególnie wyraźny w pograniczu korowo-podkorowym. Zmianom tym towarzyszyły objawy zwyrodnienia astrocytów, przede wszystkim w postaci tzw. kłazmatodendrozy i nielicznych komórek Alzheimerera, typu II. Nie stwierdzano wyraźnych cech obrzęku mózgu. Obraz mózgu badanego w ciemnym polu nie różnił się od obserwowanego u zwierząt kontrolnych.

U zwierząt usypianych po 4 i 6 miesiącach doświadczenia obecny był pełny, typowy obraz marskości wątroby (ryc. 5, 6). W mózgach tych zwierząt obserwowano wszystkie charakterystyczne elementy encefalopatii wątrobowej. Zasadniczy wzorzec zmian był identyczny w obu grupach, pomimo niewielkich różnic ilościowych w natężeniu zmian. Najbardziej uderzającym zjawiskiem był uogólniony rozplam komórek glejowych, obejmujący wszystkie struktury mózgowia, z wyraźną przewagą zmian w pograniczu korowo-podkorowym i w warstwie drobinowej mózdzku. Towarzyszył im przerost pojedynczych astrocytów i ich zwyrodnienie prowadzące do fragmentacji i całkowitego rozpadu wypustek (ryc. 7). We wszystkich formacjach istoty szarej występowały liczne komórki Alzheimerera, typu II (ryc. 8) oraz tzw. komórki przejściowe. W żadnym przypadku nie obserwowano komórek Alzheimerera typu I i komórek Opalskiego. Ponadto liczne komórki nerwowe, we wszystkich skupieniach istoty szarej przede wszystkim korze mózgu, jądrach podstawy i w korze mózdzku, wykazywały uogólnione cechy nieswoistego zwyrodnienia. Nie stwierdzono uchwytnych nieprawidłowości w strukturze naczyń krwionośnych mózgu. U 2 zwierząt z grupy 6-miesięcznej występowały drobne ogniska zwyrodnienia gąbczastego w pniu mózgu. W ciemnym polu złogi srebra w typowych, opisanych powyżej, okolicach mózgu były obfitsze niż u zwierząt kontrolnych. Ponadto obecne były drobne, ziarniste złogi metalu w neuropilu kory mózgu i innych formacji szarych. Ich obfitsze skupienia występowały w otoczeniu naczyń mózgowych (ryc. 9). Liczne komórki glejowe, przede wszystkim astrocyty wypełnione były ziarenkami srebra. Występowały one we wszystkich częściach ośrodkowego układu nerwowego, z wyraźną przewagą istoty białej. Największa liczba astrocytów wyładowanych złogami srebra występowała w okolicy przykomorowej (ryc. 10) i podoponowej mózgu oraz pnia mózgowego. Złogi metalu występowały również w komórkach glejowych spoidła wielkiego i sklepienia mózgu (ryc. 11). Komórki nerwowe zwojów podstawy, jąder mostu, rogu Amona, a w mniejszym stopniu komórki Purkiniego zawierały śródplazmatyczne ziarenka metalu (ryc. 12). Nie obserwowano natomiast wyraźnego wzrostu ilości złogów srebra w śródbłonkach naczyń, w porównaniu z grupą kontrolną. W żadnej grupie zwierząt nie stwierdzono przechodzenia błękitu Evansa poza łożysko naczyniowe.

OMÓWIENIE

Podsumowując nasze obserwacje należy stwierdzić, że doświadczalna marskość wątroby, wywołana u szczurów podawaniem czterochlorku węgla prowadzi do rozwoju typowego obrazu morfologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Zmiany te, choć wyraźnie bardziej nasilone, są identyczne w swoim charakterze i umiejscowieniu z obrazem encefalopatii wątrobowej uzyskiwanej doświadczalnie przy zastosowaniu diety niskobiałkowej (Lapham 1961, Mossakowski 1966), a wykazują daleko idące analogie z obrazem encefalopatii pochodzenia wątrobowego, opisywanej u ludzi (Stadler 1936, Nikołajew 1937, Baker 1949, Mossakowski 1966 a) i ze zmianami obserwowanymi we wrodzonej hyperanemonemii (Bruton i wsp. 1970) u dzieci. Od zmian w encefalopatii wrotno-układowej (Sherlock i wsp. 1954, Summerskill i wsp. 1956, Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964) różni się brakiem lub minimalnym natężeniem zwyrodnienia gąbczastego tkanki nerwowej. Fakt występowania niewielkich zgąbczeń tylko w grupie zwierząt o 6-miesięcznym przebiegu doświadczenia, przy ich braku w grupach o krótszym czasie może wskazywać, że zgąbczenia stanowią późną zmianę w obrazie patomorfologicznym encefalopatii wątrobowej.

Nieznaczne zmiany morfologiczne w mózgu występowały już u zwierząt w 2-miesięcznej grupie doświadczalnej, podczas gdy w tym okresie uszkodzenie wątroby polegało jedynie na uogólnionym zwyrodnieniu tłuszczowym komórek mięszowych, bez uchwytnych cech marskości. Wydaje się, że może to stanowić poparcie dla poglądów Nikołajewa (1937), uważającego, że rolę czynnika uszkodzającego ośrodkowy układ nerwowy mogą odgrywać same produkty rozpadu i zwyrodnienia komórki wątrobowej.

Uszkodzeniom tkanki glejowej w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszy zwiększenie przepuszczalności naczyń mózgowych dla soli srebra, które pojawiają się w elementach mięszowych mózgu, takich jak neuropil, astrocyty i niektóre komórki nerwowe. W przypadkach bez zaburzeń w przepuszczalności naczyń odkładanie się soli srebra w mózgu jest ściśle ograniczone do tych jego okolic, które są pozbawione mechanizmów barierowych. Stwierdzono to zarówno w warunkach doświadczalnych (Wislocki, Leduc 1952), jak i w patologii ludzkiej (Hill, Pittsbury 1939). Zwiększenie przepuszczalności naczyń, występujące w naszym materiale, jest identyczne z zaburzeniami obserwowanymi w doświadczalnej hipotermii przez Baldwina (1968). Wydaje się, że mamy tu do czynienia z wybiórczym uszkodzeniem bariery krwio-mózgowej, ponieważ te same zwierzęta nie wykazywały zaburzeń przepuszczalności dla rutynowego, białkowego znacznika barierowego, jakim jest albumina

związana z błękitem Evansa. Ten typ zaburzeń przepuszczalności może odgrywać istotną rolę w patologii ludzkiej, ponieważ mogą one prowadzić do przedostawania się do układu nerwowego szkodliwych, drobno-cząsteczkowych substancji chemicznych, które w warunkach prawidłowych nie przechodzą przez barierę naczyniowo-mózgową, lub ich przedostawanie się przez nią jest wybitnie ograniczone. Do takich substancji może należeć m. in. miedź, której poziom w surowicy krwi znacznie wzrasta w przypadkach marskości wątroby, jak wykazały badania Holmberga i Laurella (1954) i nasze własne (Mossakowski i wsp. 1970).

Na podstawie naszych obserwacji trudno jest w sposób jednoznaczny przesądzić wzajemne zależności między zwiększoną przepuszczalnością naczyń mózgowych dla soli srebra, a uszkodzeniem tkanki glejowej. Uszkodzenie gleju wyprzedza w czasie pojawienie się wyraźnych zaburzeń przepuszczalności naczyniowej. Występuje ono już u zwierząt usypianych po dwóch miesiącach doświadczenia, podczas gdy zaburzenia przepuszczalności pojawiają się dopiero po 4 i 6 miesiącach, tj. w okresie w pełni rozwiniętej encefalopatii. Nie przesądza to oczywiście zależności przyczynowej obu zjawisk. Wydaje się jednak usprawiedliwione przypuszczenie, że uszkodzenie gleju odgrywać może w tym przypadku istotną rolę w zaburzeniach mechanizmu barierowego, które z kolei wpływać mogą na dalszy rozwój i pogłębienie się gliopatii. Wskazuje na to, między innymi, gromadzenie się złogów srebra, nieobojętnego dla tkanki, przede wszystkim w astrocytach. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że zaburzeniom w układzie barierowym, obserwowanym w naszym materiale, nie towarzyszą uchwytnie histologiczne nieprawidłowości struktury ściany naczyniowej.

WNIOSKI

1. Doświadczalna marskość wątroby, wywołana podawaniem czterochlorku węgla prowadzi do rozwoju obrazu morfologicznego encefalopatii wątrobowej, z dominującym uszkodzeniem gleju astrocytarnego.
2. Uszkodzeniom gleju towarzyszą zmiany w przepuszczalności naczyń mózgowych dla soli srebra, podawanych przewlekle przez cały okres doświadczenia.
3. Zwiększenie przepuszczalności dla soli srebra, przy braku zmian w przepuszczalności dla białkowych znaczników barierowych, wskazuje na wybiórczy charakter uszkodzenia układu barierowego.
4. Wczesne pojawianie się strukturalnych uszkodzeń gleju astrocytarnego, wskazuje na ich prawdopodobną rolę w zaburzeniach mechanizmów barierowych, obserwowanych w przeprowadzonym doświadczeniu.

М. И. Моссаковски, М. Сьмялек, А. Пронашко

НАРУШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме

Целью исследования было определение состояния проницаемости мозговых сосудов в экспериментальной печеночной энцефалопатии. Исследования были проведены на 51 белой крысе расы Вистар. В экспериментальной группе было 30, а в контрольной — 21 крыса.

В экспериментальной группе цирроз печени вызывался подачей четыреххлористого угля в жидком парафине в виде подкожных инъекций. Контрольная группа получала инъекции жидкого парафина. Все животные получали 1,5% раствор азотнокислого серебра для питья в качестве индикатора состояния проницаемости мозговых сосудов.

Повреждение печени по характеру жировой дегенерации наблюдалось спустя два месяца, а полная картина цирроза имела место после 4 и 6 месяцев по ходу опытов. У животных из двухмесячной группы наблюдались легкие изменения в глии, характерные для печеночной энцефалопатии; ее полный морфологический образ проявлялся в мозгах животных умерщвляемых на 4 и 6 месяцев введения четыреххлористого угля, то есть в период полностью оформленного цирроза печени. В этот же период имели место изменения, свидетельствующие о повышенной проницаемости мозговых сосудов для солей серебра при правильном состоянии барьерной системы для альбумина, сопряженного с Эвансблаумом. Этот вид изменений указывает на избирательное повреждение барьерных механизмов для солей серебра при их правильном состоянии для макромолекулярных веществ. Факт, что повреждение глии опережает во времени появление отложений серебра в паренхимных элементах мозга указывает, по мнению авторов, на ее участие в образовании нарушений барьерных механизмов, наблюдаемых в проведенных опытах. Однако, с другой стороны, увеличение проницаемости сосудов может составлять фактор усугубляющий глиопатию.

M. J. Mossakowski, M. Smialek, A. Pronaszko

DISTURBANCES IN PERMEABILITY OF CEREBRAL BLOOD VESSELS IN EXPERIMENTAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Summary

The purpose of the study was to determine the permeability of the cerebral blood vessels in hepatic encephalopathy. The experiments were performed on 51 white Wistar rats. The experimental group consisted of 30 and the control of 21 animals.

In the experimental group, liver cirrhosis was induced by subcutaneous injection of carbon tetrachloride in liquid paraffin. The controls received only liquid paraffin in same amounts as experimental animals. All animals received a 1.5% silver nitrate solution to drink as a marker of the permeability of cerebral vessels.

Liver lesions of the character of lipid degeneration were observed two months after starting the injections, and a full picture of liver cirrhosis could be seen

after 4 and 6 months. In animals of the group sacrificed after 2 months there occurred in the brain delicate changes in the glia, characteristic of hepatic encephalopathy. A full morphological picture of this condition was observed in the brain of animals sacrificed after 4 and 6 months of treatment with carbon tetrachloride, i.e. when cirrhosis reached its full development. At the same time changes occurred indicating an enhanced permeability of the cerebral vessels for silver salts, the state of the blood-brain barrier remaining unchanged for Evans blue labeled albumin. This kind of changes is evidence of selective injury to the barrier mechanisms for silver salts, its state remaining unaltered for macromolecular substances. The fact that damage to glia precedes in time the appearance of silver deposits in the parenchymal elements of the brain seems to suggest, in the authors' opinion, that these lesions contribute to the disturbances in the barrier mechanisms, observed in the present experiments. On the other hand, the enhanced permeability of the vessels may be a factor aggravating gliopathy.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Foley J. M.: The neurological more common types of severe liver disease. *Trans. Amer. Neurol. Soc.*, 1949, 74, 217—225.
2. Baker A. B.: The central nervous system in hepatic disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1949, 8, 283—294.
3. Baldwin M.: Cerebral argyria after hibernation. *Arch. Neurol.*, 1968, 18, 813—816.
4. Bignami A., Palladini G.: Subacute spongiform encephalopathy. An experimental study. *Proc. of Fifth Internat. Congress Neuropath. Excerpta Med.*, Amsterdam 1966, 572—575.
5. Bruton C. J., Corselis J.A.N., Russel A.: Hereditary hyperanemonemia. *Brain*, 1970, w druku.
6. Cornog J. L. Jun., Gonatas N. K., Feierman J. R.: Effects of intracerebral injections of ouabain on the fine structure of rat cerebral cortex. *Am. J. Path.*, 1967, 51, 573—590.
7. Georgijew A., Kołczak M., Węgiel J.: Niektóre obserwacje dotyczące wpływu CCl_4 na wątrobę prawidłową i regenerującą. *Pat. Polska*, 1968, 19, 179—187.
8. Hill W. R., Pillsbury D. M.: *Argyria. The pharmacology of silver.* Williams and Wilking, Baltimore 1939, 172.
9. Halmberg C. G., Laurell C. B.: Oxidase reactions in human plasma caused by ceruloplasmine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1951, 3, 103—108.
10. Lapham L. W.: A study of protoplasmic astrocytes in experimentally produced hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 305—309.
11. Mossakowski M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. *Proc. of the Fifth Intern. Congress of Neuropath. Exp. Med.*, Amsterdam 1966 a, 891—896.
12. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Polska*, 1966 b, 4, 231—304.
13. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encephalopathia porto-systemica. *Neuropat. Pol.*, 1964, 2, 179—192.
14. Mossakowski M. J., Renkawek K., Krańnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic encephalopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berlin)* 1970, 16, 1—16.

15. Nikolajev V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. Virchows Archiv., 1937, 299, 309—315.
16. Sherlock S., Summerskill W. H., White L. P., Phear A. E.: Portalsystemic encephalopathy: neurological complication of liver disease. Lancet, 1954, II, 454.
17. Stadler H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirneränderungen. Z. Neurol., 1936, 154, 626—657.
18. Summerskill W. H. J., Davidson E. A., Sherlock S., Steiner R. E.: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive collateral circulation. Quart. J. Med., 1956, 25, 245—253.
19. Wislocki G. B., Leduc E. H.: Vital staining of the hematoencephalic barrier by silver nitrate and trypan blue and cytological comparison of the neurohypophysis, pineal body, area postrema, intercolumnar tubercle and supraoptic crest. J. Comp. Neurol., 1952, 96, 371—398.
20. Wiśniewski H., Olszewski J.: Vascular permeability in the area postrema and hypothalamus. Neurology, 1963, 13, 385—394.

Adres autorów: Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa, ul. Dworkowa 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Wyimpregnowana złogami srebra sieć naczyniowa szyszynki. Liczne ziarniste złogi metalu położone poza zrębem naczyniowym. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

Fig. 1. Vascular network of pineal gland impregnated with silver salts. Numerous glanular metal deposits situated beyond vascular stroma. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 2. Obfite złogi metalu w tylnym płacie przysadki mózgowej, położone w ścianie naczyń krwionośnych i w zrębie. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 X.

Fig. 2. Profuse metal deposits in posterior hypophyseal lobe in vascular wall and in stroma. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 3. Wyimpregnowany złogami metalu zrąb łącznotkankowy splotu naczyniówkowego komory bocznej. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. X 200.

Fig. 3. Silver impregnated stroma of choroid plexus of lateral ventricle. Unstained section. Dark field microscopy. X 200.

Ryc. 4. Wysrebrzone naczynia i opony miękkie podstawy mózgu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 150 X.

Fig. 4. Silver impregnated vessels and pia-arachnoid of base of brain. Unstained section. Dark field microscopy. X 150.

Ryc. 5. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Typowy obraz doświadczalnej marskości wątroby. Widoczne gniazda zachowanej tkanki mięszkowej, guzki regeneracyjne oraz obfity rozplęł włóknistej tkanki łącznej. H-E. Pow. 200 X.

Fig. 5. Experimental case of 6 months duration. Typical picture of experimental liver cirrhosis. Areas of preserved parenchymal tissue regeneration nodules and profuse connective tissue proliferation are visible. H-E. X 200.

Ryc. 6. Przypadek z 6-miesięcznym przeżyciem. Obfite włókna srebrochłonne pomiędzy gniazdami zachowanych mięszkowych komórek wątroby. Gridley. Pow. 400 X.

Fig. 6. Experimental case of 6 months duration. Abundant argentophilic fibers among islands of preserved parenchymal liver cells. Gridley. X 400.

Ryc. 7. Szczur doświadczalny 4-miesięczny. Widoczne astrocyty z pofragmentaryzowanymi wypustkami. Cajal. Pow. 300 \times .

Fig. 7. Experimental case of 4 months duration. Astrocytes with fragmented processes. Klamatodendrosis. Cajal. $\times 300$.

Ryc. 8. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Widoczne liczne komórki Alzheimera, typu II. H-E. pow. 200 \times .

Fig. 8. Experimental case of 6 months duration. Numerous Alzheimer cells, type II. H-E. $\times 200$.

Ryc. 9. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Obfite złogi ziaren srebra w otoczeniu naczyńia jąder podstawy. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 300 \times .

Fig. 9. Experimental case of 6 months duration. Numerous deposits of silver grains around vessel of basal nuclei. Unstained section. Dark field microscopy. $\times 300$.

Ryc. 10. Szczur doświadczalny 4-miesięczny. Liczne astrocyty wypełnione ziarenkami srebra w podwyściółkowej okolicy komory III. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 240 \times .

Fig. 10. Experimental case of 4 months duration. Numerous astrocytes filled with silver grains in subependymal region of third ventricle. Unstained section. Dark field microscopy. $\times 240$.

Ryc. 11. Przypadek z 4-miesięcznym przeżyciem. Komórki glejowe sklepienia mózgu wypełnione są świecącymi złogami metalu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 \times .

Fig. 11. Experimental case of 4 months duration. Glial cells of fornix are filled with bright metal deposits. Unstained section. Dark field microscopy. $\times 200$.

Ryc. 12. Szczur doświadczalny 6-miesięczny. Jądra podstawy mostu. Większość komórek nerwowych i glejowych wyładowana ziarenkami metalu. Ciemne pole, preparat nie barwiony. Pow. 200 \times .

Fig. 12. Experimental case of 6 months duration. Nuclei pontis. Most nerve and glial cells filled with silver grains. Unstained section. Dark field microscopy. $\times 200$.





