

Barbara Chojnacka

ZMIANY MORFOLOGICZNE
W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM
KRÓLIKÓW Z DZIEDZICZNĄ DRŻĄCZKĄ PORAŻNĄ
W ZALEŻNOŚCI OD CZASU PRZEŻYCIA

Promotor

Prof. dr med. Ewa Osetowska

1972

Dublet 25/14

B a r b a r a C h o j n a c k a

**Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Ośrodek Neurologii Porównawczej
Mińsk Mazowiecki**



ZS 14

**ZMIANY MORFOLOGICZNE W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM
KRÓLIKÓW Z DZIEDZICZNĄ DRZĄCZKĄ PORAZNĄ
W ZALEŻNOŚCI OD CZASU PRZEŻYCIA**

Praca na stopień doktora medycyny

Promotor: Prof. dr med. Ewa Osetowska

Mińsk Mazowiecki 1972

ZMIANY MORFOLOGICZNE W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM
KRÓLIKÓW Z DZIEDZICZNĄ DRZĄCZKĄ PORAZNĄ
W ZALEŻNOŚCI OD CZASU PRZEŻYCIA.

P L A N P R A C Y

I. ZAŁOŻENIA TEORETYCZNE PRACY

II. HISTORIA RODZINNA KRÓLIKA Z DZIEDZICZNĄ DRŻCZKĄ PORAZNĄ

III. BEZPOŚREDNI CEL BADAŃ

IV. MATERIAŁ I METODA

V. WYNIKI

1. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym spostrzegane w "grupie ostrej" tj. u królików z przeżyciem do 4 miesięcy
2. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym występujące u królików z przebiegiem chorobowym przewlekłym, stacjonarnym i z kliniczną poprawą /czas przeżycia od 10 miesięcy do 2 lat/

VI. DYSKUSJA

VII. WNIOSKI KOŃCOWE

I. ZAŁOŻENIA TEORETYCZNE PRACY

Jeżeli przyjmie się jako zasadę bezsprzeczną, że postęp w dziedzinie nauk medycznych /przy czym mam tu na myśli znajomość choroby jak i postępowanie lecznicze/ zaczyna się i rozwija w oparciu o doświadczenie na zwierzęciu, postęp w zakresie badań nad chorobami dziedzicznymi u człowieka jest na tej samej zasadzie ograniczony. Zastrzeżenie to nie dotyczy oczywiście chorób, w których uwarunkowany genetycznie błąd daje się wykryć w płynach ustrojowych, jak to ma miejsce w amino-aciduriach /Crome 1967, Eastham 1968/ i czasowo wyeliminować przez odpowiednie postępowanie lecznicze. Natomiast nie ma sposobu, by uszkodzenie doświadczone zmienić w dziedziczne uszkodzenie organizmu i w ten sposób zapewnić sobie stały, regularny dopływ materiału do zaplanowanych badań.

Prawdopodobnie żaden dział patologii człowieka nie jest tak trudny dla usystematyzowanego podejścia naukowego jak patologia chorób dziedzicznych, szczególnie zaś patologia genetycznie uwarunkowanych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Trudność ta polega na niemożności systematycznej obserwacji chorych ludzi w kilku pokoleniach, na złożoności obrazu klinicznego i na przewlekłości przebiegu, który sprawia, że obserwowany materiał nie może być doprowadzony do weryfikacji.

Uszkodzenia mózgu o podobnym obrazie klinicznym mogą powstać w wyniku działania różnych procesów chorobowych, a brak kontroli biologicznej u obserwowanych osobników może doprowadzić badającego do mylnych wniosków. Dlatego wiedza o chorobach dziedzicznych ośrodkowego układu nerwowego złożona

jest z wielu fragmentów i licznych luk. Obserwacje przyżyciowe i badania kliniczne chorych w kilku pokoleniach są potwierdzone przeważnie tylko pojedynczymi weryfikacjami sekcyjnymi. Spośród tych badań sekcyjnych tylko nieliczne mają odpowiedniki histo- i neurochemiczne. Jeżeli zaś pojawi się pełna dokumentacja sekcyjna materiału autopsyjnego, to dotyczy ona przeważnie tylko jednego osobnika z jednej odosobnionej rodziny, lub w najlepszym razie dwojga rodzeństwa /Mossakowski 1961/. Z literatury przedmiotu znane są światowe wędrówki van Bogaerta, który przez 20 lat poświęcał swoje wakacje na uzupełnienie anamnezy i katamnezy rodzin obarczonych zespołami dziedzicznymi /van Bogaert 1959/. Do wyjątków należą także obserwacje Davenporta i Muncie /cyt. za van Bogaertem jw./, którzy w przebadanej grupie 4370 osób, wyodrębnili 962 ludzi z przewlekłą płasawicą, pochodzących tylko od 6 przodków, z których trzech rodzonych braci wyemigrowało w XVII w. z Anglii do Nowej Anglii. Z tych tradycyjnie już przekazywanych przez historię neurologii prac-gigantów wprowadzono kryteria dziedzicznych zwyrodnień mózgu. Dla klasyków zagadnienia choroby dziedziczne powinny odpowiadać trzem podstawowym właściwościom:

1. pojawiać się w tym samym wieku u dotkniętego osobnika /homochronia/,
2. w następnych pokoleniach choroba może pojawić się wcześniej, lecz z zaostrzeniem objawów /tzw. antepositio i teoria antycypacji/
3. powtarzać się w tej samej postaci /homologia/ z tymi samymi objawami /homotypia/ u licznych członków i pochodnych od tej samej rodziny /Kehrer 1956/.

Spełnienie tego kryterium miało jednak pozostać w sferze życzeń, powodując początkowo rozbitcie jednej choroby na różne odmiany, tak co do wieku, jak zespołów klinicznych i odchyłeń anatomicznych. "Homochronia" u osobników w różnych rodzinach i pokoleniach zmieniała się nie tylko w "antepositio", ale i w "postpositio", często razem z osłabieniem zespołu. Homologia została wyparta przez częściową homotypię, tzn. pewien zespół objawów utrzymujący swą stabilność. Pojawily się pojęcia klinicznych zespołów poronnych i konstytucji patologicznych, które występowały wśród różnych członków tej samej rodziny.

Postęp wiedzy i doskonalenie technik badawczych pozwala na pogłębienie badań obciążonych osobników. Jednak do pogłębienia badań nad samą chorobą dziedziczną, jej zmiennością w pokoleniach, adaptacją lub dezadaptacją w zależności od łączenia genu chorobowego z różnymi genotypami, z tendencjami do stabilności lub letalnego zanikania, potrzebny jest odpowiedni model badawczy. Model taki musi przede wszystkim obejmować liczne pokolenia, odpowiednią ilość osobników w pokoleniach i przez odpowiednie sprawdzanie wycinkowe problemu prowadzić perspektywicznie do możliwości wykrycia istoty choroby i poznania praw jej zmienności.

Natura nie wyłączyła zwierząt z kręgu chorób dziedzicznych ośrodkowego układu nerwowego. W poszukiwaniu modelu do badań nad schorzeniem dziedzicznym sięgamy rzeczy nasuwają się analogie z dziedziny neurologii i neuropatologii porównawczej. Jednak w przeciwieństwie do zaplanowanego modelu w doświadczeniu sztucznym, model choroby dziedzicznej mózgu nie czeka na eksperymentatora. Wszystkie znane mutacje chorobowe doty-

czące układu nerwowego są jeśli tak można powiedzieć "wynajęte" i prowadzone przez swoich odkrywców /Innes, Saunder 1962/ Bardzo liczne mutacje neurologiczne myszy /Sidman i wsp. 1965/ są mniej pociągające do wykorzystania w neurologii porównawczej ze względu na małe rozmiary zwierzęcia i trudności w przystosowaniu do niego schematu badania neurologicznego stosowanego u człowieka i w przeprowadzaniu porównań neuropatologicznych z człowiekiem.

W 1964 r. została wykryta /Osetowska, Wiśniewski 1966, Osetowska 1967/ mutacja chorobowa neurologiczna sprzężona z chromosomem płci u królika szynszyla. Stała się ona modelem choroby dziedzicznej na którym Ośrodek Neurologii Doświadczalnej CMD i K PAN pracuje od szeregu lat zajmując się zarówno charakterystyką jednostki obciążonej jak i charakterystyką choroby. Posiadany model jest tym bardziej pociągający że zaobserwowany u tegoż królika zespół chorobowy posiada swój fenotypowy i jak się wydaje genotypowy odpowiednik u człowieka, opisany w 1963 r. przez Johnatona i McKusicka. Całość badań nad chorobą dziedziczną ośrodkowego układu nerwowego na króliku z dziedziczną drżączką porażną jest problemem opracowywanym przez zespół naszego Ośrodka w bieżącym /i prawdopodobnie następnym/ pięcioleciu. Praca niniejsza obejmuje tylko wycinek tych badań: charakterystykę histologiczną zmian mózgowych spostrzeganych u zwierząt padających w okresie ostrym choroby i porównanie tego obrazu ze zmianami w mózgu u zwierząt, które przeżyły okres ostry

i bądź to uległy znacznej poprawie bądź symptomatycznemu "restitutio ad integrum".

II. HISTORIA RODZINNA KRÓLIKA Z DZIEDZICZNĄ DRŻĄCZKĄ PORAZNĄ

W roku 1964 samica rasy szynszyl Nr 3385, klinicznie zdrowa urodziła w miocie obejmującym 6 królików /z czego 5 samic/ królika, u którego zauważono w dwa tygodnie po urodzeniu drobnofaliste drżenia tułowia i głowy. Królik padł po upływie dwóch miesięcy. Wskutek wadliwej konserwacji całości zwłok nie udało się oznaczyć płci. Na podstawie porozumienia pomiędzy kierownikiem Zakładu Zwierząt Laboratoryjnych PAN /inż. Feliks Luszawski/, a kierownikiem Zakładu Neuropatologii PAN /prof. Ewa Osetowska/ mózg przebadano histologicznie. Znalezione zmiany zostały początkowo potraktowane jako sporadyczne zwyrodnienie osobnicze. W kolejnych miotach /z wyjątkiem trzeciego/ który przez pomyłkę został sprzedany i nie włączony do obserwacji/ samica ta obok potomstwa klinicznie zdrowego rodziła króliki samce z drżeniami ciała. Do drżeń tych dołączały się później niedowłady kończyn. Ten pierwszy okres obserwacyjny został podsumowany w pracy Osetowskiej i Wiśniewskiego /1966/. Wszystkie chore króliki należały do tego samego pokolenia. Zaobserwowaną chorobę nazwano "ataksją rodzinną" przez skojarzenie z królikiem Sawina, Andersa /Anders 1945, Sawin i wsp. 1942/.

Po trzecim miocie cała "rodzina" królików wraz z matką nosicielką została zakupiona przez Zakład Neuropatologii PAN.

W 1965 r. dwie córki samicy 3385, klinicznie zdrowe urodziły chore króliki samce. Pojawienie się w drugim pokoleniu chorego królika-samca, urodzonego przez klinicznie zdrową matkę, nasunęło następujące hipotezy:

1. obserwowana choroba jest dziedziczną;
2. obserwowana choroba przenosi się na następne pokolenia w sprzężeniu z chromosomem X

Dalsze obserwacje genetyczne Osetowskiej, prowadzone zgodnie ze stwierdzeniem autorki /Osetowska, Taraszewska 1968/ według wskazówek konsultacyjnych prof. dr Haliny Krzanowskiej /kierownika Katedry Genetyki Zwierząt UJ w Krakowie/ starały się potwierdzić obie hipotezy. Po otrzymaniu pierwszego chorego królika z taką poprawą kliniczną, która umożliwiła mu krycie, skrzyżowano go z samicą nosicielką. Otrzymano po raz pierwszy samicę objawową /Osetowska 1967/. Po uzyskaniu chorej samicy z odpowiednią poprawą kliniczną, skrzyżowano dwa chore zwierzęta, uzyskując cały miot drżący /Osetowska, Taraszewska 1968/. Do ostatecznego udowodnienia hipotezy sprzężenia genu chorobowego z chromosomem płci pozostaje zreprodukowanie całej choroby na królikach innego koloru, przez pokrycie zdrowej samicy innej rasy chorym królikiem z poprawą kliniczną. Doświadczenie to jest obecnie w toku. Dotychczas odkładano je ze względu na możliwość wprowadzenia nowych parametrów doświadczalnych wraz z osobnikiem o innym genotypie. Skomplikowało by to obserwacje pierwszego okresu. Objawy kliniczne u królika Osetowskiej zaczynają się pomiędzy 10 a 19 dniem życia. Po dłuższej obserwacji

Osetowska /1967/ odrzuciła początkowe rozpoznanie ataksji, przyrównując rytmiczne, drobnofaliste drżenia do zespołu drżeń parkinsonoidalnych. Drżenia, które są pierwszym objawem dotyczą głowy, uszu, tułowia i ogonka. Następnie pojawiają się niedowłady kończyn spastyczne. W pierwszych pokoleniach niedowłady w kończynach tylnych wyprzedzały objawy z kończyn przednich. Od szóstego pokolenia niedowłady występują prawie równocześnie we wszystkich czterech kończynach, ale ich nasilenie jest zmiennie u różnych osobników. W przypadkach z przebiegiem niepomysłnym drżenia nasilają się, a niedowłady przechodzą w zupełne porażenia kończyn tylnych /zwierzę leży na boku/. Kończyny przednie "pływają" rozstawione odsiebnie. Zgon następuje wskutek upośledzenia sprawności ruchowej /trudny dostęp do wody i karmnika w miotach mieszanych/ oraz z chorób przypadkowych jak zakażenia dróg oddechowych lub pokarmowych. Czas przeżycia w przypadkach przebiegających ostro wynosił od 5 tygodni do 4 miesięcy. W przypadkach z poprawą drżenia stopniowo zaczynają skabnąć i zanikają, Niedowłady w kończynach przednich utrzymują się wyjątkowo. W kończynach tylnych utrzymuje się niewielkie obniżenie siły mięśniowej, szczególnie widoczne u samic w czasie krycia /Rutczyński 1972/. W takim stanie króliki niewiele różniące się od zwierząt zdrowych mogą przeżyć kilka lat. Padają z chorób przypadkowych bądź podlegają selekcji w zależności od zapotrzebowania naukowego i warunków przestrzennych Ośrodka.

W pierwszym okresie /1964 - 1967/ badania neuropatologiczne były prowadzone wyłącznie na zwierzętach usypianych w stanie preagonalnym. Nie usypiano zwierząt w trakcie ostrego przebiegu choroby oraz zwierząt z poprawą kliniczną, ponieważ oszczędzano stado, którego dalsze losy były niepewne; od najwcześniejszego okresu doświadczalnego zauważono tendencje letalne w zmutowanym szczepie.

Zmiany w mózgu opisane przez Osetowską /1967/ dotyczą stosunkowo niewielkiego materiału /11 przypadków/. Stanowiły go jednak przypadki, w których /z wyjątkiem pierwszego królika/ można było wykluczyć wszystkie przypadkowe zmiany pośmiertne. Króliki w stanie preagonalnym miały pobierany mózg do perfuzji metodą Cammermeyera /1961/. Materiał ten służył równocześnie jako wzorzec porównawczy do badań w okresie 1967 - 1970, kiedy to ze względu na trudności przestrzenne i personalowe Ośrodka można było pobierać materiał mózgowy tylko po uspieniu konwencjonalnym.

W ośrodkowym układzie nerwowym zwierząt, u których mózg pobierano po perfuzji, u schyłku okresu ostrego Osetowska /Osetowska 1967, Osetowska, Taraszewska 1968/ stwierdziła następujące uszkodzenia:

1. Proces zwyrodniający rozpoczyna się od neuronów. Ulegają one obrzękowi, następnie rozpadowi. Fazy przemian prowadzących do rozpadu kształtują się odmiennie dla neuronów różnego typu.
2. W 9 przypadkach na 11 obserwowano odkładanie się na zwyrodniałych komórkach neuronalnych materiału określonego wstępnie jako "pseudowapń". Zjawiska tego typu u królików były obserwowane niezwykle rzadko /tylko w dwóch innych przypadkach, po sprawach zapalnych/ /Da Fano, Perdrau 1926, Innes, Saunders 1962/.

3. Zwyródnienie aksonu i osłonek mielinowych występuje wtórnie do zniszczenia neuronu.
4. Zmiany neuronalne dotyczą całego mózgu; najbardziej zaoszczędzona jest kora mózgu i neurony rdzenia. Zwyródnienia układowe obserwuje się w drogach mózgowo-mostowo-móźdżkowych i rdzeniowo-móźdżkowych, pojawiają się one również wcześniej w drogach piramidowych.

Otrzymane wyniki weryfikacji neuropatologicznej, obraz kliniczny i odmienny typ dziedziczenia pozwoliły na wczesne różnicowanie królika Osetowskiej z królikiem neurologicznym amerykańskim /Anders 1945, Sawin i wsp. 1942, O'Leary i wsp. 1962/ i z królikiem niemieckim Nachtsheima /1934, 1936, 1949, 1958/. Do różnicowania tych trzech szczepów obarczonych dziedziczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego powrócimy w dyskusji wyników własnych.

III. OKREŚLENIE BEZPOŚREDNIEGO CELU BADAŃ WŁASNYCH

Powiedziano powyżej, że przedmiotem tej pracy jest porównanie zmian morfologicznych w mózgu u królików z dziedziczną drżączką porażną w ostrym okresie choroby i u królików z kliniczną poprawą /lub objawowym wyzdrowieniem/ i przedłużonym przeżyciem. W tym ogólnym sformułowaniu zawarte są pewne punkty szczegółowe, które poniżej postaram się określić.

1/ Przez szczegółowe przebadanie morfologiczne królików uśpionych /padłych/ w ostrym okresie choroby na materiale dwukrotnie większym niż ten jakim rozporządzała Osetowska w r. 1967 oraz Osetowska i Taraszewska w r. 1968 będzie można potwierdzić, względnie poszerzyć dotychczasowe dane o zmianach mózgowych u królika z dziedziczną drżączką porażną.

2/ Króliki przebadane neurologicznie przez Osetowską pochodzą z I i II pokolenia. Króliki przebadane w grupie ostrej niniejszej pracy pochodzą z pokoleń od III do VI. Przypadki z różnych pokoleń pozwalają na potwierdzenie homochromii i homologii /względnie homotypii/; prawidłowości istotnych dla charakterystyki choroby dziedzicznej w ogóle. Aczkolwiek ilość reprezentantów poszczególnych pokoleń są w naszym materiale niewielkie nabierają one istotnego znaczenia przez swoją jednolitość metodyczną w porównaniu z analogicznymi sporadycznymi obserwacjami u człowieka.

3/ Nie jest znany obraz mózgu w okresie stacjonarnym, klinicznie prawie "niemym", ani w chorobach dziedzicznych Śródkowego układu nerwowego u człowieka, ani u dużych zwierząt. Określenie charakteru tego obrazu u królika w okresie przewlekłym może być potraktowane jako studium modelowe.

4/ kolejnym celem pracy jest zestawienie zaobserwowanych zmian w grupie ostrej i przewlekłej i określenie ich wzajemnego stosunku, jak również patognomoniczności neuropatologicznej względnie jej braku w obu odmianach przebiegu choroby.

5/ Podsumowując odpowiedzi uzyskane dla czterech poprzednich punktów podejmiemy próbę interpretacji poprawy klinicznej, w świetle wyników badań neuropatologicznych oraz próbę oceny, czy i co nowego wnoszą badania objęte niniejszą pracą do ogólnej charakterystyki drżączki porażnej u królika. W tym punkcie będzie się można zorientować, czy na podstawie posiadanych wiadomości o modelu doświadczalnym choroby dziedzicznej mózgu u królika można już poszukiwać orientacyjnych odniesień do patologii człowieka.

IV. MATERIAŁ I METODA

M a t e r i a ł

Pracę wykonano na 45 królikach z dziedziczną drżączką porażną. 25 zwierząt użyto do określenia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w okresie ostrym; 20 królików stanowiło grupę przewlekłą.

Dane dokumentacyjne dla obu grup zestawione są w tabeli I i II. W kolumnach podano liczbę porządkową królika, jego numer w katalogu materiału mikroskopowego, czas przeżycia, pokolenie, sumaryczną charakterystykę objawów klinicznych. W rubryce "uwagi" podano informacje dodatkowe, które uznano za istotne dla oceny neuropatologicznej materiału. Jako materiałem kontrolnym dla grupy ostrej posłużono się mózgiami 10 królików młodych, bez objawów neurologicznych i pochodzących z różnych ras. Padły one z chorób narządu pokarmowego, oddechowego lub moczowego. Jako materiał kontrolny dla grupy przewlekłej posłużyły mózgi trzech królików starczych, które padły w wieku od 4 do 7 lat.

M e t o d y

Króliki usypiano Eunarconem, podawanym do żyły brzeżnej ucha w dawce 2 ml na kg wagi ciała. Wykorzystano także króliki, które padły spontanicznie, jeśli można było zrobić ich sekcję niemal bezpośrednio po zgonie. Sekcję ogólną z określeniem współistniejących zmian w narządach wewnętrznych wykonywano u wszystkich zwierząt.

Mózg i rdzeń utrwalano w 10% formalinie i po upływie od 14 dni do 6 tygodni pobierano skrawki z następujących poziomów:

1. Przodomózgowie z przednią częścią striatum
2. Kora mózgowa razem z górną i dolną korą hipokampalną i skrzyżowaniem nerwów wzrokowych
3. śródmózgowie
4. mózdzek i most
5. mózdzek i opuszka
- 6 - 8. rdzeń szyjny, piersiowy i lędźwiowy

Skrawki z mózgu i rdzenia zatapiano w parafinie i kraja-
no w serii nieciągłej.

Preparaty barwiono: hematoksyliną-eozyną, fioletem krezy-
lu na elementy komórkowe oraz metodą Heidenhaina na osłonki
mielinowe, metodą Holzera w modyfikacji Kanzler-Arendta na
glej włóknisty, metodą van Gieson na włókna łącznotkankowe
/klejorodne/, impregnowano srebrem wg metody Holmesa na włókno
nerwowe i retikulinowe. Ilość zastosowanych barwień i ogra-
niczenie się do techniki parafinowej wynikało z ograniczonej
bazy technicznej ośrodka, który pełną organizację kliniki
królika, laboratorium i kadry laboratoryjnej mógł podjąć
dopiero w drugiej połowie 1970 r. Dlatego zaistniała koniecz-
ność częściowego wykorzystania materiału przechowywanego
w bloczkach parafinowych.

Dla każdego przypadku sporządzano osobny opis protoko-
larny, uwzględniający strukturę zmian oraz ich topografię
w zakresie pobranych poziomów. Dla celów niniejszej pracy
wyniki jednostkowe zebrano w dwa protokoły zbiorcze. Uwi-
doczniono w nich /przez podanie w nawiasie numeru przypadku/
ewentualne odchylenia obserwowane sporadycznie.

V. W Y N I K I

1. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym spostrzegane w grupie "ostrej" tj. u królików z przeżyciem do 4 miesięcy

T o p o g r a f i a z m i a n

U królików padających w ostrym okresie choroby występuje uszkodzenie neuronów we wszystkich strukturach, objętych schematem pobierania skrawków. Różne jednak jest nasilenie zmian, jakościowo i ilościowo, zależnie od poziomu. Z reguły najbardziej obfite i demonstratywne zmiany są w jądrach wzgórza. W przypadkach z pełnym zespołem chorobowym wzgórze daje wrażenie powszechnego zniszczenia neuronów. W następnej kolejności po wzgórzu uszkodzone są komórki striatum, a szczególnie wyraźnie komórki duże. W korze mózgu zmiany neuronalne rozsiane są na większej przestrzeni. Ze względu na wielkość neuronów szybciej dostrzegalne są zmiany w warstwie VI i VII. Jądra podwzgórza w tej pracy nie były weryfikowane regularnie. W śródmózgowiu najwyraźniejsze zmiany obserwowano w neuronach substancji siateczkowej i w istocie czarnej. We wzgórzach czworaczych zmiany komórkowe nie są uogólnione. Wśród neuronów mostu zmiany występują wyraźnie we wszystkich jego częściach. W jądrach nerwów czaszkowych obserwuje się liczne uszkodzenia komórkowe; nie spotykano jednak całkowitego zniszczenia neuronów na wszystkich poziomach jądra. Duże ubytki komórkowe spostrzega się w oliwach; znaczne uszkodzenia widoczne są w jądrach siateczkowatych wielkokomórkowych opuszki.

W mózdzku występuje niemal powszechne uszkodzenie komórek Purkinjego. Ich kompletne odcinkowe wypadnięcia obserwuje się jednak rzadko.

Zmiany w rdzeniu dotyczą głównie komórek ruchowych, na tym poziomie również uszkodzenia komórek przeważają nad ich zanikami,

Wczesne zmiany występują w zwojach międzykręgowych.

W istocie białej uszkodzenia rozwijają się wtórnie do zmian neuronalnych. Zmiany w istocie białej półkul są rozsiane, natomiast w śródmózgowiu, moście, opuszce, mózdzku i rdzeniu obserwuje się zmiany w pęczkach nerwowych /drogach długich/. Uderzającą zmianą jest ograniczone uszkodzenie pasm wzrokowych.

S t r u k t u r a z m i a n

Zmiany neuronalne kształtują się odrębnie w zależności od typu neuronu. We wzgórzu obserwuje się najwcześniej obrzęk całej komórki nerwowej: zarysy protoplazmy rozplývają się od obwodu, powiększa się jądro komórkowe z równoczesnym zanikaniem chromatyny jądrowej. Jądro staje się wyraźnie większe w stosunku do wymiarów komórki /pomniejszonej z powodu obwodowej tigrólizy/, bardzo przejrzyste, "porzeczkowate", z ciemnym nie bardzo wyraźnie zarysowanym jąderkiem /ryc. 1/.
Pomiędzy neuronami widoczne są liczne jądra oligodendrogleju. Otoczone są one mniej lub bardziej widocznym, przejrzystym halo obrzękowym protoplazmy. Znacznie mniej wyraźny, lub w ogóle niewidoczny jest obrzęk około jąder astrocytów. Natomiast same jądra astrocytów ulegają powiększeniu i silniej-

szemu obrysowi, przypominając niekiedy nagie jądra Alzheimera. Nieco inny obraz uszkodzenia jąder wzgórza przedstawia rycina 2. Przeważają tu uszkodzenia protoplazmy w postaci groniastych wakuoli. Wakuole te pokrywają całą przestrzeń protoplazmy dookoła zmienionego jądra. W porównaniu ze zmianami opisanymi powyżej, jądra otoczone wakuolami są obkurczone, z wyraźnie zarysowaną błoną jądrową. Mają kształt nieregularnych owali, jednolicie zacienionych, z wyjątkiem odznaczającego się jeszcze ciemniej jąderka. Bardziej zmienione neurony przedstawiają się w postaci pustych jamek, o dość regularnym obrysie. Jądro takich komórek położone jest nieco z boku i przekształcone w nieregularną ciemną bryłkę. Takie resztki komórek nerwowych różnią się od obrzękłych oligodendrocytów kształtem jądra, które w komórkach glejowych jest mniejsze, ciemniejsze i bardziej regularne. Natomiast trudno jest rozstrzygnąć w mikroskopie świetlnym wzajemny stosunek wakuoli protoplazmatycznej neuronu i obrzękłego oligodendrogleju. Uważnie przeglądając poszczególne neurony, napotyka się komórki, których wakuole nie mają styczności z położonymi w pewnej odległości oligodendrocytami. Często jednak obie "wakuole" nakładają się na siebie. Jądro oligodendrogleju widoczne jest przy konturze neuronu, a w jądrze neuronu powstają półokrągłe łoże, obrysowane odmiennie niż błona jądrowa neuronu /ryc. 2/. Gdy zmiany "wodniczkowe" dotyczą gęsto koło siebie położonych komórek, powodują gąbczaste przerzedzenie struktury podłoża.

Trzecia odmiana uszkodzenia komórek wzgórza to obraz najbardziej przypominający ciężkie schorzenie neuronu u ludzi.

Jądro tych komórek zmienia się w ciemną bryłkę nieregularnego kształtu. W protoplazmie występuje nierównomiernie rozwijająca się plamista tigroliza, najsilniej zaznaczona w bezpośrednim sąsiedztwie jądra /ryc. 3/. Jednak w tym samym polu widzenia można zauważyć leżące obok siebie komórki zwakuolizowane i cienie neuronów rozpływających się homogenicznie w podłożu. Opisane zmiany spotyka się najczęściej w przyśrodkowych i bocznych jądrach wzgórza. Jądra te zbudowane są z większych, rozrzuconych w znacznej odległości od siebie neuronów, jak np. w nucleus reticularis gigantocellularis, czy w nucleus anterior medialis. W bardzo gęstych układach komórkowych o drobnych neuronach, ocena poszczególnych komórek jest trudna, ponieważ obrzęk komórek /czy to nerwowych, czy glejowych/ nakłada się na sąsiadujące elementy i zamazuje kontury i rysunek. Z tych samych powodów nie można ocenić tigrolizy drobnych i gęsto ułożonych neuronach.

W komórkach striatum uderzają przede wszystkim zmiany w dużych neuronach. Uszkodzenia w nich występujące podobne są do zmian obserwowanych w dużych komórkach ruchowych w pniu mózgu: zaciera się granica jądra i protoplazmy, równocześnie zaciera się granica obwodowa protoplazmy podłożu. Małe komórki ulegają rozpadowi poprzez tworzenie się wakuoli lub pseudowakuoli przechodzących od otaczającego oligodendrogleju. Bardzo często obserwuje się rozpad protoplazmy przy utrzymywaniu się jeszcze w pustej jamce zarysów jądra.

W komórkach pallidum stosunkowo często widzi się homogeniczne rozpływanie komórek w podłożu. Taki obraz przeważa ilościowo nad wakuolarnym rozpadem protoplazmy.

W korze mózgowej spotyka się równocześnie różne typy uszkodzeń komórkowych. W warstwach drobnokomórkowych przeważa rozpyływanie pseudowakuolarnie, z często utrzymującym się ją-
drem już po zniknięciu ^{proto}plazmy komórkowej. W warstwach głą-
bokich występują puste układy "wodniczek", które otaczają resztki jądra obok homogennych cieni komórkowych i neuronów z ciemnym jądrem na tle nierównomiernie przerzedzonej proto-
plazmy. /ryc. 4/ Obrzęki oligodendroglej znajduje się także w korze, ustępuje on jednak liczebnie astrocytom z wyraźnie zaznaczonym obłoczkiem protoplazmy. Nawet w bardzo zmienionych strukturach przekształcających się odcinkowo w stan gąbczasty nie stwierdzono obecności makrofagów. Zmiany w istocie białej półkul rozwijają się w zależności od stopnia zniszczenia struktur szarych. Demielinizacja i glejoza rozwijają się w następstwie uszkodzenia włókien nerwowych. Często spotyka się przerzedzenia osłonek mielinowych, nierównomiernie ułożony glej towarzyszący przebiegowi włókien, odcinkowe zgąbczenia podłoża. Zmiany w aksonach wyrażają się nierównomiernymi zgrubieniami, ich falistością i fragmentaryzacją /ryc. 5 A i B/. Uszkodzenia istoty białej są znacznie bardziej widoczne w drogach długich, przebiegających w pęczkach odpowiadających układom funkcjonalnym. Ilustratywnym przykładem w obrębie półkul mózgowych są zmiany w pasmach wzrokowych. Odcinkowym przerzedzeniom odpowiadają tu zmiany w układzie gleju komórkowego /ryc. 6/, demielinizacja i glejoza ograniczone topograficznie.

W jądrach śródmózgowia drobnokomórkowych i z bogatą populacją neuronalną przeważają zmiany tego samego typu jak w przednich jądrach wzgórza, z analogicznym utrudnieniem wnikliwej oceny.

Inny rodzaj zmian przedstawiają jądra zbudowane z neuronów typu ruchowego oraz duże komórki czuciowe z drobnoziarnistym tigroidem, ale o obfitej protoplazmie.

Przykładem dla neuronów czuciowych tego typu mogą być zmiany występujące w nucleus mesencephalicus nervi V /ryc. 7/. W komórkach jądra śródmózgowego jądra nerwu V typowym obrazem jest przemieszczenie jądra na obwód, następnie tigroliza pokrywająca całą komórkę. Początek zmian manifestuje się zachowaną, ciemniejszą obwódką zbitej protoplazmy na obwodzie, następnie dochodzi do całkowitej homogenizacji ciała komórki. Dalej neuron ulega rozpuszczeniu w podkożu. W miarę zanikania neuronów i obrzęku śródjądrowego gleju całe podkoże jądra ulega rozległemu zgębczeniu /ryc. 7/. W neuronach ruchowych z gruboziarnistym tigroidem, jak w neuronach nerwów czaszkowych w wielkokomórkowych jądrach siateczkowatych oraz w rogach przednich rdzenia /ryc. 8, 9 A i B, 10 A i B, 11, 12/ można zaobserwować poszczególne fazy przemian bryłki tigroidu stają się grubsze i luźniejsze, zasnuwają jądro i często bezpośrednio przechodzą w homogenne rozpływanie się w podkożu /ryc. 8/. Czasami neurony o zatartych granicach i z jeszcze widocznym jądrem utrzymują się w podkożu aż do zgonu zwierzęcia /ryc. 9 A/. Obok obrzękowej tigrolizy i rozpływania się komórek często spotrzega się w tej samej strukturze nerwowej neurony obkurczone i jakby "wyjedzone". Neurony nieregularnie wydłużają się i są ciemno przebarwione z niewidocznym jądrem. Oczywiście nie można wykluczyć odcięcia technicznego jądra w innej płaszczyźnie, wydaje się jednak, że nie jest to możliwe w stosunku do licznych neuronów zmienionych w podobny spo-

sób w tym samym jądrze. Analogicznie kształtują się zmiany w komórkach oliw dolnych /ryc. 11/. Komórki ruchowe rdzenia przypominają uszkodzone neurony ruchowe jąder siateczki i nerwów czaszkowych /ryc. 12/. Należy jednak raz jeszcze podkreślić, że zarówno w jądrach nerwów czaszkowych jak w ogóle w jądrach pnia i w komórkach rdzenia nie są uszkodzone wszystkie elementy danej formacji. Zawsze na każdym poziomie pozostaje wiele komórek bez zmian bądź tylko zmienione nieznacznie. Schorzenia komórkowe w mózdku, na pierwszy rzut oka są stosunkowo najmniej demonstratywne. Wynika to z utrzymywania się w podłożu komórek nerwowych nawet ciężko uszkodzonych. Tak np. komórki Purkiniego wykazujące tylko odosobnione wypadnięcia, przedstawiają równocześnie daleko zaawansowaną homogenizację jądra w protoplazmie lub zatarcie granicy protoplazmy w podłożu /ryc. 13/. Zmianom w komórkach Purkiniego towarzyszą raczej jakościowe /hyperplazja/ niż ilościowe zmiany w gleju Bergmana. Trudno ocenić stopień uszkodzenia komórek ziarnistych. Nie dostrzega się w nich wyraźnych zaników, natomiast uchwytnie są przerzedzenia podłoża. Spowodowane są one bądź to przesiąkaniem okołonaczyniowym bądź obrzękiem komórek glejowych. W małych powiększeniach, które obejmują większe populacje komórek ziarnistych widoczna jest ich różnobarwność. Bardzo wyraźnie natomiast występuje układowa demielinizacja i glejoza w konarach mózdku i w istocie białej mózdku oraz w drogach mózgowo-mózdkowych i rdzeniowo-mózdkowych. Glejoza włóknista występuje także w osiach poszczególnych płacików /ryc. 14/.

Zmiany naczyniowe, oponowe, występowanie "wapniejących neuronów" oraz zmiany w zwojach międzykręgowych dotyczą

prawie wszystkich poziomów układu nerwowego. Zostaną omówione wspólnie dla obu grup przy protokole zbiorczym grupy przewlekłej.

2. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym występujące u królików z przebiegiem chorobowym przewlekłym, stacjonarnym i z kliniczną poprawą /czas przeżycia od 10 miesięcy do 2 lat/

Topografia zmian zaobserwowanych w grupie przewlekłej jest taka sama jak w grupie ostrej.

Pierwszą różnicą jaka wyłania się z przeglądu struktur neuronalnych jest o wiele większa rozpiętość zmian komórkowych niż w grupie ostrej. W poszczególnych przypadkach w jądrach wzgórza /grupy przyśrodkowa i boczna/ zmiany rozplywno wakuolarne są równie nasilone jak w grupie ostrej. Podłoże tkankowe w tych miejscach zamienia się w rozległe pole zgąbczenia /zawsze bez współudziału makrofagów/ /ryc. 15/. Jednak w tak przerzedzonym podłożu można znaleźć jeszcze pojedyncze komórki z ciemnym obkurczonym jądrem pośrodku /ryc. 16/. Tak nasilone zmiany zachowujące "ostry" charakter, występują w znacznym nasileniu w przypadkach 3/69, 33/69, 21/69, 3/68. Na ogół jednak rzadziej spotyka się pseudowakuolizację. Dominują głównie w bocznych i środkowych jądrach wzgórza ubytki komórkowe oraz komórki ulegające zmianom homogennym /ryc. 17/. Wyjątkowy obraz przedstawiają jądra przyśrodkowe wzgórza w przypadku 5/68 /ryc. 18/. Obserwuje się tu zmiany nasuważące przypuszczenie możliwej regeneracji, tj. jądra komórkowe są jaane z zachowaną strukturą chromatynową, a na obwodzie protoplazmy widać zachowane bryłki chromatyny, któ-

ra wykazuje tendencje rozprzestrzeniania się w kierunku jądra. W przypadku tym zwraca także uwagę stosunkowo słabo wyrażony obrzęk protoplazmy oligodendrocytów. W pozostałych przypadkach grupy przewlekłej spotyka się bądź to zmiany homogenicznie rozplywne, bądź tylko wyraźne opustoszenia komórkowe oraz neurony prawie nieuszkodzone. Glej komórkowy reaguje wyraźniej tylko w polach gąbczastych przerzedzeń. Nie spotyka się wyraźnych form hipertroficznyc astrocytów.

W pallidum i striatum zaobserwowane zmiany są mało charakterystyczne. W pallidum występują komórki wydłużone i cienne. Różnią się one od schorzenia chronicznego Niasla jednostronnymi ubytkami, "łożami". Tylko w dwóch przypadkach /40/621/69/ zaobserwowano w pallidum zmiany wakuolarne. W jednym przypadku /10/67/ na pojedynczych neuronach pallidum odkładają się złogi pseudowapnia.

W striatum podobnie jak w pallidum przerzedzenia komórkowe są słabo widoczne, przesłania je proliferacja gleju komórkowego. Oprócz komórek niezmiennych widoczne są nieliczne, małe komórki z pseudowakuolizacją. Wśród dużych komórek striatum neurony niezmiennione spotyka się w większej ilości niż w grupie ostrej. Część dużych komórek prądkowia przedstawia obrazy homogenizacji z zacierającym się rysunkiem jądra i protoplazmy.

Zmiany w korze mózgowej wykazują także uderzająco dużą rozpiętość w zależności od przypadku. W trzech przypadkach /14/68, 16/68, 33/69/ prawie nie dostrzega się zmian w korze. W mózgu królika Nr 33/69 zwraca uwagę niewielkie pomnożenie astrocytów, które być może maskują ubytki komórkowe. W pozostałym materiale spotyka się w warstwie II i IV wakuolizację

neuronów i obrzęk protoplazmy oligodendrocytów /ryc. 19/. Nie widać jeszcze wyraźniejszych ubytków neuronalnych. Komórki piramidowe przeważnie zmienione są homogennie /przyp. 40/68/. W korze hippocampa bardzo liczne komórki są zmienione pseudowakuolarnie /przyp. 21/69, 40/68, 10/67, 131/70/.

Najczęściej jednak /tj. we wszystkich pozostałych przypadkach/ w korze występują rozległe opustoszenia i zmiany homogenne: rozpływanie się komórek w podłożu z pozostawieniem bezstrukturalnych cieni /ryc. 20/. Niekiedy w przypadkach z wyraźnymi ubytkami i zmianami spotyka się grupy komórek z zachowaną strukturą jądrową oraz z tigroidem, który sprawia wrażenie postępującej regeneracji /ryc. 21/, podobnie do obrazów spotykanych we wzgórzu w przypadku 5/68.

Zmiany w istocie białej są dyskretne, ale mimo to uchwytne we wszystkich przebadanych mózgach. Charakterystyczna jest rozlana demielinizacja istoty białej, widoczna najlepiej w fornix, w corpus callosum, przykomorowo w półkulach oraz w istocie białej mózdzku /przyp. 143/70, 3/68, 34/68, 3/69, 131/70, 40/68, 33/69, 14/68 i pozostałe/. Nasilenie tych uszkodzeń kształtuje się w poszczególnych przypadkach odmiennie. W przypadkach, na które powołano się według numerów zmiany są mocno uwidocznione. Obrazy demielinizacji występują z charakterystycznym wzmożeniem w obrębie pęczków funkcjonalnych: w drogach mostowo-mózdkowych, w długich drogach opuszki /pęczkach piramidowych/, we włóknach mostu, w pasmach wzrokowych. Widoczne jest także spłowienie i gąbczaste przedzielenie mieliny w rdzeniu i w strefie wejściowej korzonków tylnych oraz w odcinkach nerwów czaszkowych odchodzących od

poszczególnych jąder. Tylko w jednym przypadku nie zauważono zmian demielinizacyjnych /21/69/. Spłowienie mieliny widoczne w małych powiększeniach wywołane jest albo gorszą barwnością osłonek jeszcze zachowanych, albo przerzedzeniem włókien zmielinizowanych. Temu ostatniemu często odpowiada stan gąbczasty podłoża. W przypadku cytowanym wyżej, w którym nie było demielinizacji w pólkulach, występowało ograniczone spłowienie w pasmach wzrokowych z odpowiednim przerzedzeniem i odkształceniem włókien nerwowych /ryc. 22/. Demielinizacji odpowiada glejoza Holzerowska /ryc. 23/, dla której charakterystyczne jest przechodzenie z proliferacji izomorficznej w nawarstwiające się zagęszczenie anizomorficzne. W ocenie ogólnej istota biała w przypadkach z przebiegi przewlekłym mimo że wykazuje miejscami cechy stanu gąbczastego i zaznaczony obrzęk, ma utkanie bardziej zbite /i jakb wtórnie obkurczone/ w porównaniu z przypadkami grupy ostrej.

W wielu przypadkach daje się również zauważyć na preparatach wodogłowie wewnętrzne uzupełniające obraz zaniku.

W jądrach kolankowatych i czworaczych występują niewielkie opustoszenia, poza tym komórki rozplywające się homogenie oraz komórki ciemne, wydłużone z "łożami". Bardzo rzadko pojawiają się komórki ulegające rozpadowi poprzez pseudowakuolizację.

Zmiany występujące w neuronach ruchowych pnia mózgowego odpowiadają morfologicznie postaciom opisanym w grupie ostrej. Zaznaczona jest jednak przewaga postaci, które według nomenklatury Spielmeiera /1922/ możnaby zaliczyć do schorzeni przewlekłego. Najczęściej spotyka się je w komórkach jąder i w jądrach wielkokomórkowych istoty siateczkowej /ryc.

24, 25/. Komórki neuronalne są wydłużone, wybarwiają się bardzo ciemno. Jądro ich ulega homogenizacji, a cała komórka wtórnie zanika stopniowo blednąc i przechodząc w cień komórkowy /ryc. 25/. Spotyka się jednak także obrazy /przyp. 14/68 w których poszczególne komórki albo zaczynają dopiero ulegać wczesnemu uszkodzeniu z częściową tigrilizą, bądź też przechodzą wtórną regenerację /ryc. 26/. W jądrach ruchowych nerwów czaszkowych obok neuronów zachowanych widoczne są cienie komórek /ryc. 27/.

Neurony ruchowe rdzenia zachowują się podobnie jak jądra ruchowe opuszki.

Znacznie większe zmiany niż w grupie ostrej obserwuje się w zwojach międzykręgowych. Występują tu opustoszenia komórkowe przesłonięte częściowo obrzękłymi amficytami, zmiany homogenne komórek pozostałych, uszkodzenie chromatyny jądrowej oraz komórki obkurczone, zmienione w niekształtne bryłki /ryc. 28/.

Uszkodzenia widoczne w korze mózdzku morfologicznie również przypominają zmiany w okresie ostrym, są tylko dobitniej wyrażone. W warstwie ziarnistej są rozleglejsze przerzedzenia wyspowe. Komórki Purkinjego przedstawiają liczniejsze obrazy rozpływania się homogennego z odpowiednią reakcją gleju Bergmanna /ryc. 29/. W impregnacji srebrowej widoczne są bezstrukturalne jądra, niewyimpregnowana protoplazma oraz pofragmentowane dendryty koszyczków komórek Purkinjego /ryc. 30/.

W istocie białej mózdzku widoczna jest wzmożona glejoza komórkowa, gąbczaste przerzedzenie podłoża oraz odpowiednie do tych zmian wtórne spłowienie mieliny i glejoza włóknista /ryc. 31/.

Z w a p n i e n i a n e u r o n a l n e
i p o z a n e u r o n a l n e

Zjawisko to spostrzeżone w pierwszych badaniach neuropatologicznych u królików z dziedziczną drżączką porażną występuje regularnie w obu przebadanych grupach. W grupie ostrej zaobserwowano zwapnienia w 12 przypadkach na 25 przebadanych. Występowały one w pallidum, we wzgórzu, w opuszce, w mózdzku oraz w jądrach nerwów czaszkowych, jak w VII, III, XII. Mineralizacja dotyczy przede wszystkim neuronów, spotyka się jednak i drobne, perelkowane ^{złogi pozakomórkowe, wtedy /ryc. 33/} w niewielkich skupieniach ziarnistych. W grupie przewlekłej wyraźne zwapnienia spostrzeżono w 4 przypadkach, a odosobnione pojedyncze złogi w 5 przypadkach. Układ złogów w obrębie neuronu jest koncentryczny, zwapnienie narasta od obwodu do jądra, które najdłużej utrzymuje swoją strukturę /ryc. 34

Z m i a n y n a c z y n i o w e i o p o n o w e

W grupie ostrej występuje uderzająco duże przesiąkanie przez ściany małych naczyń. Otoczone są one kolistym przesiąkiem rozszerzającym się w postaci odnaczyniowego zgąbczenia na tkankę sąsiadującą. W okresie tym naczynia wykazują pobudzone śródbłonki i niewielkie wzmożenie włókien retikuliny. W grupie przewlekłej przesiąki przynaczyniowe są mniejsze, ale wyraźne. W ścianach naczyń obserwuje się włóknienie wybarwiające się dodatnio metodą van Gieson. Pomiedzy przydanką naczyń a tkanką mózgową odepchniętą przez obrzęk wytwarzają się cieniutkie mostki łącznotkankowe /ryc. 32/.

W barwieniu metodą Holzera widoczne jest okołonaczyniowe zgęszczenie proliferujących włókien.

Zmiany oponowe w obu grupach są minimalne. W grupie ostrej widoczny jest obrzęk okołonaczyniowy i rozlany, w grupie przewlekłej wzmożenie włókien klejorodnych. W obu grupach obserwowano sporadycznie drobne wynaczynienia podoponowe, związane prawdopodobnie z okresem preagonalnym. Wzmożenia ilości elementów komórkowych nie stwierdzono. Nie obserwowano również charakterystycznych zmian w splotach śródkomorowych, poza lekkim wzmożeniem zwłóknienia ścian w okresie przewlekłym.

Nigdy nie znaleziono w splotach konkrementów wapniowych.

VI. D Y S K U S J A

Odpowiednio do punktów sformułowanych w rozdziale dotyczącym celu badań własnych, przedyskutujemy kolejno:

1. Obraz grupy ostrej w zestawieniu z wynikami Bsetowskiej /1967/ oraz w zestawieniu z królikami niemieckim Nachtsheima i amerykańskim Sawina-Andersa.
2. Kształtowanie się zmian w następujących po sobie pokoleniach.
3. Podsumowanie zmian w grupie przewlekłej.
4. Porównanie obu grup
5. Podsumowanie wiadomości o króliku z dziedziczną drżaczką porażną i odniesienie do patologii chorób dziedzicznych u człowieka.

Przed przystąpieniem do omówienia punktu pierwszego zatrzymam się jeszcze nad charakterystyką kliniczną królików.

W danych klinicznych zawartych w obu tabelach zasługują na rozwinięcie następujące momenty: Czas przeżycia królików w grupie ostrej jest krótszy niż czas przeżycia w pierwszym zbiorczym oparcowaniu Osetowskiej /1967/. W zestawieniu obserwacji klinicznych Osetowskiej najkrótsze przeżycie wynosiło 8 tygodni /2 miesiące/ w 6 przypadkach, 3 miesiące w 2 przypadkach, 4, 6 i 7 miesięcy w 3 przypadkach pozostałych. Pełny zespół chorobowy obejmował drżenia głowy i tułowia oraz porażenie kończyn tylnych. Niedowłady kończyn przednich były tylko lekko zaznaczone. W naszej grupie ostrej tylko 3 króliki dożyły do wieku 4 miesięcy, a 6 padło w wieku poniżej 2 miesięcy /5, 6 i 7 tygodni/.

Wszystkie króliki poczynając ~~na~~ od piątego pokolenia w pełnym zespole klinicznym miały nie tylko porażenia kończyn tylnych lecz także bardzo wybitnie zaznaczone wczesne porażenia kończyn przednich, często wyprzedzające nawet objawy z kończyn tylnych. Wszystkie króliki przebadane neuropatologicznie przez Osetowską pochodziły z krzyżówek, w których chorowały tylko samce, w tym jeden pseudo obojniak, także samiec. W naszym materiale występują już chore samce i samice /11 samic, 14 samców/. Nie zauważono wpływu płci na kształtowanie się objawów klinicznych i mikroskopowych. Osetowska przebadala 11 królików; 8 z nich należało do pokolenia I, 3 do pokolenia II. W naszej grupie ostrej jest 1 królik z pokolenia III, 10 z pokolenia IV, 10 z pokolenia V oraz 4 z pokolenia VI. Króliki te wykazują wyraźne "antepositio" kliniczne w tempie rozwijania się zespołu chorobowego. Króliki z pokolenia V i VI są szczytowo upośledzone i przecho-

dzą w stan preagonalny pomiędzy 5 a 15 tygodniem życia.

Króliki z grupy przewlekłej można następująco podzielić według czasu przeżycia :

- od 10 miesięcy do 1 roku; króliki te pochodzą z IV i V pokolenia. Króliki stacjonarne od 1 roku do 3 lat, pochodzące z pokoleń II, III i IV; 5 królików prawie bezobjawowych należy do pokolenia IV i V. Stosunek płci w tej grupie jest przesunięty, dominują samice. Zwierzęta tej grupy pochodzą bowiem ze stada hodowlanego z odpowiednim stosunkiem samic i samców /przeciętnie w stadzie hodowlanym utrzymuje się 35 samic na 7 samców/. Włączanie tych królików do grupy doświadczalnej oparte jest na ich stopniowej dyskwalifikacji do hodowli: mała płodność, utrudnione i nieskuteczne krycia. Grupa chroniczna obejmuje pokolenia wcześniejsze niż grupa ostra. W grupie zwierząt z poprawą charakterystyczne jest stopniowe zanikanie drzeń, przy utrzymujących się porażeniach z przewagą parez spastycznych w kończynach tylnych.

W terminologii neuropatologicznej wyjaśnień wymagają opisy uszkodzeń komórkowych. Żaden z opisywanych obrazów nie odpowiada schorzeniom komórkowym u człowieka, może poza schorzeniem homogennym. Najbardziej charakterystyczne uszkodzenia - określane przez nas jako pseudowakuolarne lub wakuolarne także nie odpowiada klasycznym wakuolom ograniczonym uchwytną błoną. Nazwę "wakuoli" stosujemy do ubytku ograniczonego w protoplazmie neuronu, oraz do postaci komórek rozdętych, beztigroidalnych, "porzeczkowatych". Przymiotnikiem "pseudowakuolarny" posługujemy się wtedy, gdy jednocześnie zachodzą na siebie ubytki w ciele neuronu i pęcherzykowato rozdęty oligodendrocyt. Pojęcia schorzenia ciężkiego, czy przewlekłe-

go stosowane są z odpowiednią rezerwą.

Po tych wyjaśnieniach przechodzimy do dyskusji otrzymanych wyników.

1. Obraz morfologiczny mózgu królika z dziedziczną drżączką porażną przy zgonie w okresie ostrym

Charakterystyczne cechy tego obrazu stanowią ciężkie uszkodzenia wakuolarne i pseudowakuolarne komórek drobnoziarnistych, ze skąpą protoplazmą oraz obrzęk, rozpływanie się tigroidu i homogenizacja komórek typu motorycznego z dobrze widocznym tigroidem. Ponadto wyraźnie często i obficie występują w tej grupie zwapnienia neuronalne. Spotyka się je zarówno w zwojach podstawy jak i w mózdzku, w jądrach nerwów czaszkowych oraz w istocie siateczkowatej. Wtórna demielinizacja długich dróg mózgowo-mózdkowych, rdzeniowo-mózdkowych i mózgowo - mózdkowo-rdzeniowych uzupełniają ten obraz. Wymienione cechy charakterystyczne pokrywają się w zasadzie z pierwszymi obserwacjami Osetowskiej /1967/ oraz Osetowskiej i Taraszewskiej /1968/. Nową zmianą, która zaczęła dość regularnie występować od trzeciego i czwartego pokolenia jest pojawienie się zwyrodnienia w drogach wzrokowych. Ma ono charakter obustronnych, względnie symetrycznych, ograniczonych martwic. Nasilenie topograficzne uszkodzeń, zaakcentowane najsilniej we wzgórzu i rozszerzające się w kierunku oralnym i kaudalnym, zgodne jest także z obserwacjami Osetowskiej /Osetowska 1967, Osetowska i Taraszewska 1968/.

Nadal powstaje charakterystyczne częściowe zaoszczędzenie neuronów w jądrach nerwów czaszkowych, przy równoczesnym

silnym uszkodzeniu innych komórek nerwowych w tych samych jądrach. Objawy kliniczne ze strony nerwów czaszkowych nie dają się jednak dotychczas uchwycić. Prawdopodobnie dla wyjaśnienia tego zjawiska należy przyjąć interpretację zastosowaną przez Osetowską i Kraśnicką / dla wy tłumaczenia klinicznego zespołu Opalskiego /zwanego pseudoopuzzkowym/ przy uszkodzeniu odpowiadającemu ogniskowemu uszkodzeniu Walli Wallenberga: zachowane nawet w niewielkiej ilości neurony w jądrach nerwów czaszkowych są wystarczające do zachowania funkcji tych nerwów /Osetowska i Kraśnicka 1962/.

Zaobserwowane zmiany w neuronach mózgowych w grupie ostrej nie występują u królików grupy kontrolnej, bez chorób ośrodkowego układu nerwowego. W grupie kontrolnej sporadycznie spotykano uszkodzenia komórkowe "pseudochroniczne", tj. obkurczenie się i jednolite zaciemnienie protoplazmy i jądra. U królików zdrowych nie spotyka się jednak owego charakterystycznego "nadgryzienia" ciała komórkowego, jakie występuje u królików będących w ostrej fazie drżączki porażnej.

Neurony zwojów międzykręgowych w grupie ostrej zmieniają się tak samo jak opisywała to w pierwszym doniesieniu Osetowska i wsp. /1966/.

W sumie przebadanie histologiczne 25 przypadków królików w grupie ostrej potwierdza wyniki pierwszego okresu badań, wprowadzając jako element nowy zwyrodnienie w drogach wzrokowych. Zmiany w układzie wzrokowym wymagają jednak w dalszych etapach badań regularnej obserwacji klinicznej i weryfikacji neuropatologicznej.

Królik Nachtsheima, przedstawiający pod wieloma względami znaczne podobieństwo kliniczne z królikiem Osetowskiej, różni się wiotkimi porażeniami obwodowymi. Rozpływanie się neuronów spostrzegane w niektórych przypadkach przez Nachtsheima, uznane zostało za nietypowe /Innes, Saunders 1962/. Królik niemiecki nie ma stwierdzonych charakterystycznych zmian w mózgu /Scherer 1944, Nachtsheim 1958/. Ponadto dziedziczy się recesywnie mając symbol genetyczny tr/tr.

Zasadnicza różnica w przebiegu choroby występuje u królika amerykańskiego. Tym samym potwierdzają się definitywnie różnice pomiędzy królikiem Osetowskiej, a królikiem Nachtsheima oraz amerykańskim królikiem Sawina /1942, 1963/ i Andersa /1945/. Królik amerykański przedstawia prawdziwą ataksję ruchową oraz wyraźne zaburzenia funkcji nerwów czaszkowych. Przebieg kliniczny jest ostry, przeciętnie 2 - 3 tygodniowy z najdłuższym przeżyciem 3 - miesięcznym /O'Leary i wsp. 1962/. Właściwe porównanie morfologiczne naszego materiału z amerykańskim jest utrudnione wobec braku preparatów z mózgow królików amerykańskich. Na podstawie literatury zasadnicze różnice dotyczą tak topografii jak i stopnia uszkodzenia struktur szarych. Podstawą zmian jest również nekrobioza neuronalna ale zaczynająca się najczęściej na poziomie jądra nie protoplazmy. Na miejscu rozpadających się neuronów pozostają jamiste ubytki, tak głębokie, że w pewnych grupach jądrowych prowadzą do rozpadu całego pola jądrowego. Pole to pokryte jest makrofagami zawierającymi produkty rozpadu tłuszczowego /O'Leary i wsp. 1972/. Zmiany nie przekraczają progu śródmózgowia i międzymózgowia.

Autorzy amerykańscy /O'Leary i wsp. 1972/ na podstawie różnic morfologicznych, klinicznych i zasadniczej różnicy w sposobie dziedziczenia przeprowadzili ostatnio sami decydujące odróżnienie królika amerykańskiego od królika polskiego Osetowskiej. Opierając się na tych samych przesłankach Lindsey /1972/ wyodrębnił królika Osetowskiej od niemieckiego i amerykańskiego oznaczając go symbolem genetycznym pt dla samców i pt/pt dla samic /od "paralytic tremor"/. Symbolem tym posługiwać się będę w dalszym tekście.

Dodatkowy moment różnicowy dla królika pt stanowią zwapnienia, opisane w protokołach obu naszych grup. Zwapnienia są zjawiskiem tak rzadkim w materiale neuropatologicznym królików w ogóle, że same przez się decydowałyby o odrębności naszego modelu. Jako zjawisko morfologiczne wymagają dalszego rozpracowania tak co do częstości występowania, jak i dokładnego charakteru histochemicznego, topografii i specjalnych cech morfologicznych.

2. Kształtowanie się zmian w następujących po sobie pokoleniach

Przebadany materiał w grupie ostrej, znacznie bardziej jednolitej klinicznie i morfologicznie niż grupa przewlekła, pozwala, przy wykonanej liczebności osobników w poszczególnych pokoleniach, wysuwać raczej pewne sugestie niż wnioski wiążące statystycznie. Wydaje się mianowicie, że zgodnie z obrazem klinicznym nasilonym i wzbogaconym o nowe elementy, także obraz morfologiczny wykazuje w swoim ukształtowaniu czasowym i zasięgu zmian charakterystyczne "antepositio" tj. wcześniejsze, rozleglejsze i bardziej nasilone uszkodzenia

w następujących po sobie pokoleniach. Tak uderzających i tak rozległych zmian w jądrach wzgórz i tak charakterystycznych uszkodzeń kory nie spotykała Osetowska w pierwszych partiach badanego przez siebie materiału /Osetowska - konsultacja osobista 1972/. Obserwacja ta jest sugestywna jednak tylko dla osobników z ciężkim przebiegiem klinicznym. Z drugiej bowiem strony w miarę narastania ilości osobników chorych, a także różnicowania krzyżówek w zależności od obciążenia genetycznego rodziców widuje się obecnie także liczne kliniczne przebiegi poronne /drżenia ustępujące po 2 - 3 dniach, a nawet po 24 godz./. Króliki z tak lekkim przebiegiem klinicznym należą nierzadko do potomstwa rodziców obustronnie obciążonych /objawowa samica skrzyżowana z objawowym samcem/. Istniejące niekiedy wątpliwości kliniczne rozstrzyga dopiero potomstwo "poronnego" królika, które rozwija pełny zespół objawów. Natomiast poszczególne osobniki ciężko dotknięte mają zespół pełniejszy i przebieg szybszy niż można to było obserwować w trzech pierwszych pokoleniach. Wykonane badania sugerują zatem kolejny temat do systematycznego opracowania: dokładną korelację kształtowania się zmian klinicznych i morfologicznych we wszystkich fazach przebiegu klinicznego /nie tylko skrajnych/ w obrębie jednego pokolenia i następnie w odpowiednio dobranych liczebnie grupach osobników z różnych pokoleń, tak licznych, ażeby pozwoliło to osądzić, czy obserwowane odchylenia są wynikiem koincydencji osobniczej, czy przekształcania się obrazu choroby w miarę upływu czasu.

3. Ocena zmian morfologicznych obserwowanych u królików z przeżyciem przedłużonym

Jak zaznaczono już w protokole zbiorczym podstawową cechą materiału mózgowego pobieranego w okresie przewlekłym choroby jest zmienne nasilenie uszkodzeń, zależne od przebiegu klinicznego, który w tym okresie bywa też znacznie zróżnicowany. Przypadki, które klinicznie są czynne wykazują uszkodzenia neuronalne i uszkodzenia odpowiednich szlaków, prawie tak samo nasilone jak w okresie ostrym. Przypadki wykazujące klinicznie stan stacjonarny, lub pozornie restitutio ad integrum mają znacznie mniejszą ilość ostrych zmian obrzękowych, sporadycznie wykazują objawy regeneracji neuronalnej. W pojedynczych przypadkach poza opustoszeniami komórkowymi, zwłóknieniem ścian naczyń i wzmożeniem włókien łącznotkankowych klejnorodnych w oponach, nie spotyka się zmian charakterystycznych. Przypadki takie są praktycznie nie do odróżnienia od zmian spotykanych u starych królików zdrowych. Spostrzeżenie to jest o tyle istotne, że wskazuje na niecelowość posługiwania się metodą weryfikacji neuropatologicznej u królików, które uległy klinicznemu wyzdrowieniu, dla ustalenia czy były one uprzednio chore /np. w przypadkach z przebiegiem poronnym okresu ostrego/. W przypadkach takich nie spotykano także zwapnień neuronalnych. Na ogół zwapnienia w grupie z wyraźną poprawą występują rzadziej, są mniej liczne, często pojedyncze tylko lub pojawiające się w atypowych, małych drobnoziarnistych złogach. Dość charakterystycznym zjawiskiem jest brak nasilenia zmian wtórnych w stosunku do zwyrodnień neuronalnych.

Rozumiem przez to, że demielinizacja pęczkowa, czy glejoza układowa nie wykazują w grupie chronicznej nasilenia większego niż w grupie ostrej. Tłumaczyć można by to najprawdopodobniej w taki sposób, że w miarę postępującego kompletnego zaniku neuronów i aksonów występuje obkurczenie się tkanki zanikającej i bardziej zbity układ pęczkowy. W przypadkach przewlekłych widoczne jest też przy ocenie materiału całościowego poszerzenie układu komorowego i odpowiednie ścięczenie istoty białej. Mniejsze są także objawy obrzęku, które decydują w okresie ostrym o zgąbczeniu podłoża i nasileniu spłowienia mielinowego.

4. Porównanie grupy ostrej i chronicznej

Zmiany neuropatologiczne występujące w mózgach królików pt w okresie ostrym są w całości kształcie obrazu /struktury i topografii/ patognomoniczne dla choroby. Charakter uszkodzeń neuronalnych nie odpowiada uszkodzeniom komórkowym widzianym w innych chorobach u królików /stanach zapalnych jak listerioza, ropne zapalenie opon i mózgu, zmianom w pobliżu ognisk toksoplazmozy - oczywiście mam tu na myśli uszkodzenia neuronalne obserwowane w pobliżu uszkodzonych naczyń i nacieków śródkankowych, nie strukturę obrazu zapalnego/, jak i w uszkodzeniach doświadczalnych /Korthala 1969/. Są one także odmienne od uszkodzeń występujących u królika ax/ax /takim symbolem oznaczono jednostkę chorobową królika amerykańskiego/. Za najbardziej typowe należy uważać pseudowakuolarne zwyrodnienia występujące masowo w komórkach wzgórza jak również w innych formacjach złożonych z neuronów z drobnoziarnistym tigroidem.

Obrazy te nie mają także swoich odpowiedników w zmianach neuronalnych spotykanych u ludzi. Uszkodzenie neuronów motorycznych w postaci obrzęku bryłek tigroidu i powiększenia rozmiarów komórki, jak również rozpływanie się odobwodowe protoplazmy i "łoże" wywoływane przez obrzęk sąsiadującego oligodendrogleju są także charakterystyczne w całości obrazu tzn. jako zmiany regularnie współtowarzyszące obrzękowo-wakuolarnym zmianom neuronów z drobnoziarnistym tigroidem. Tworzenie się stanu gąbczastego w miejscach komórek rozpadłych wydaje się mniej nasilone u królika pt niż królika ax/ax. Drugą typową zmianą w naszym materiale jest też obecność ognisk rozpadu w pasmach wzrokowych. Trzecią cechą istotną jest występowanie zwapnień neuronalnych. Królik pt weryfikowany neuropatologicznie w okresie ostrym przedstawia zmiany na podstawie których można postawić diagnozę choroby nawet bez innych danych wywiadowych.

Królik pt w okresie przewlekłym choroby może przedstawiać obraz charakterystyczny o ile choroba zmienia tempo przebiegu, ale nadal powoli postępuje. W przypadkach z całkowitym cofnięciem się zmian klinicznych, zmiany w mózgu mogą być trudne w różnicowaniu ze zmianami spotykanymi u królików starczych. Różnicowanie w takich przypadkach trzeba opierać na danych klinicznych jak np. wiek zwierzęcia. Zmiany zanikowe neuronalne, zwłóknienia opon i ścian naczyń, tendencje przesiekowe okołonaczyniowe z towarzyszącą organizacją u królika poprawionego pt występują znacznie wcześniej /1 rok/ niż u zwierzęcia starzejącego się fizjologicznie /4 - 7 lat/. Potwierdzałaby tu się ta sama prawidłowość na którą zwraca uwagę Olszewski /1968/,

że zmiany zwyrodnieniowe uwarunkowane genetycznie przedstawiają nasilone układowo analogie do zmian obserwowanych w postępujących powoli procesach starzenia się mózgu. Przypadki dziedzicznej drżączki poważnej z poprawą kliniczną mogą być w takich przypadkach weryfikowane tylko przez wyprobadzenie obciążonego potomstwa. W przypadkach grupy przewlekłej o obrazie klinicznym pośrednim - nie postępującym ale z wyraźnie utrzymującymi się pozostałościami, zmiany neuropatologiczne utrzymują swoją typowość, z przesunięciem ilościowym uszkodzeń neuronalnych ostrych na korzyść zmian homogennych i sklerotycznych obkurczeń komórek, szczególnie ruchowych. Postacie te są morfologicznie różne od fizjologicznie spotykanych w korze królika "dark neurons" /Cammermayer 1961/. W tych późnych okresach rozwoju choroby nie daje się jednak przewidzieć tak regularnie powtarzającego się obrazu zwyrodnienia neuronalnego, o takim zasięgu i nasileniu, jak w okresie ostrym. Znalezienie nawet w stosunkowo mniej zmienionym mózgu okresu przewlekłego zwapnień neuronalnych może być uważane za patognomoniczne dla choroby i przesądzać rozpoznanie. Upoważnia do tego między innymi niezwykle rzadkość złogów wapniowych spotykanych u królików w innych sprawach chorobowych /Innes i Saunders 1962/ i ich zupełny brak u królika amerykańskiego.

5. Podsumowanie wiadomości o króliku pt na podstawie badań dotychczasowych i odniesienia do patologii człowieka

Przeprowadzone dotychczas badania nad królikiem pt pozwoliły na ustalenie, że jest to nowa mutacja chorobowa,

przekazywana w sprzężeniu z chromosomen X, o charakterystycznym obrazie klinicznym i charakterystycznym patognomonicznym obrazie mózgu w okresie ostrym.

Zmiany w mózgu w okresie przewlekłym były przebadane w pracy niniejszej po raz pierwszy w stosunku do królika pt. Nie są one porównywalne ze zmianami u królika ax/ax ponieważ u tego ostatniego nie spotyka się tak długich okresów przeżycia. Zmiany w mózgu u królika pt chorującego przewlekłe są na ogół ilościowo nasilone słabiej niż w okresie ostrym; wynika to z postępującego zaniku neuronów uszkodzonych. Obok obrazów komórkowych różnie charakterystycznych jak w grupie ostrej spotyka się obrazy odnowy /przypominające odnowę neuronów po szczepieniu atenuowanymi szczepami Polio /Bodian 1949, 1964, wzmożoną ilość neuronów uszkodzonych homogenicznie oraz mniej lub bardziej wyraźne postaci uszkodzeń "chronicznych". Zmiany występujące w pasmach wzrokowych zauważono dopiero w grupie ostrej i chronicznej w pokoleniach 4 - 6 materiału wykorzystanego w tej pracy. Nasilenie zmian w drogach długich nie jest większe w materiale chronicznym niż w ostrym. Natomiast zaznacza się w materiale chronicznym zanik mózgu. Poszczególne przypadki wykazują zupełny brak zmian charakterystycznych, wyłącznie banalne zwyrodnienia odpowiadające uszkodzeniom spotykanym w mózgach królików starszych zdrowych. Niemniej króliki z utrzymującymi się objawami klinicznymi mogą pomimo znacznie dłuższego przeżycia wykazywać zmiany niemal nie różniące się od zmian w grupie ostrej.

Oceniając zastosowalność królika ax/ax i królika pt do badań porównawczych z chorobami dziedzicznymi u człowieka można z punktu uchwycić analogie z różnymi grupami chorób dziedzicznych u ludzi. Królik ax/ax z ograniczonymi zwyrodnieniami mostowo-mózdkowo-rdzeniowymi stanowi odpowiednik przede wszystkim degeneracji mózdkowo rdzeniowych, scharakteryzowanych i sklasyfikowanych dokładnie w monografii Greenfielda /1954/. Królik pt ze swoimi uszkodzeniami w zasadzie wszystkich struktur układu nerwowego przypominałby uszkodzenia spotykane u człowieka w grupie idiocji amaurotycznej. Analogie te mogą być oczywiście rozpatrywane z zastosowaniem wszelkich niezbędnych ograniczeń i zastrzeżeń. Jedną z zasadniczych różnic jest przede wszystkim brak u naszego modelu cech morfologicznych wskazujących na spichrzanie śródkomórkowe, aczkolwiek niewątpliwie u królika pt zaburzenia metabolizmu zaczynają się także na poziomie neuronalnym. Drugą analogią kliniczną z człowiekiem stanowiłyby choroby dziedziczne z drżeniami parkinsonoidalnymi i porażeniami spastycznymi /jak np. postaci parkinsonizmu na wyspie Guam - Hirano i wsp. 1970/.

Zakres badań na dotychczasowych modelach ax/ax i pt jest różny. Recesywny charakter dziedziczenia u królika ax/ax koncentrował dotychczas uwagę naukowców na otrzymywaniu osobników allelicznych, odwracając ją od badań na populacją obciążoną dziedzicznie. Królik amerykański ma znacznie bardziej pogłębione badania ad individuum obejmujące obecnie pozycje nie tylko takie jak morfologia klasyczna

/O'Leary i wsp. 1962/, studium genetyczne /Sawin i wsp. 1942/ lecz także i badania histochemiczne i metaboliczne /O'Leary i wsp. 1963, Fourtellotte i wsp. 1966, Robinson 1970a, b,/ ostatnio także ultrastrukturalne /O'Leary i wsp. 1965, 1972/. Badania te jakkolwiek wykazują ograniczone topograficznie różnice w porównaniu z królikami zdrowymi, nie pozwalają jeszcze na uściślenie wspomnianych analogii z człowiekiem.

Nasze obserwacje tylko w części dotyczą charakterystyki indywiduum. W znacznie większym stopniu zwraca się uwagę na ocenę populacji obciążonej genetycznie. Badania takie ułatwione są od początku odmiennym typem dziedziczenia. Kierunki dotychczasowy nie oznaczają rezygnacji z pogłębienia badań ad indywiduum. Poszerzenie wachlarza metod uzależnione jest jednak od postępującego wyposażenia bazy badawczej ośrodka.

VII. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki badań uzyskane na odcinku objętym niniejszą pracą dadzą się podsumować w następujących wnioskach końcowych :

1/ Obraz morfologiczny mózgu u królika pt w okresie ostrym jest patognomonicznym dla dziedzicznej drżączki porażonej we wszystkich przebadanych przypadkach.

2/ Na specyfikę obrazu składa się tak topografia zmian jak i postaci uszkodzeń neuronalnych: groniasta wakuolizacja i pseudowakuolizacja, tigroliza prowadzący do postaci uszkodzeń homogennych oraz postaci "sklerotyczne" neuronów z"łożami". Najbardziej charakterystycznym zjawiskiem spo-

tykanym w ponad 50% przypadków są "zwapnienia" neuronalne.

3/ Obraz okresu ostrego królika pt jest różny od uszkodzeń mózgu opisanych u królika ax/ax.

4/ Przypadki królika pt z przeżyciem przedłużonym wykazują większe rozpiętości obrazów neuropatologicznych niż w przeżyciu ostrym. Nie wszystkie przypadki wykazują zmiany patognomoniczne dla dziedzicznej drżączki porażnej.

5/ Zwyródnienia dróg zstępujących są niemal silniej wyrażone w przypadkach ostrych niż w chronicznych poprawionych. Wynika to jak można przypuszczać z postępującego uogólnionego zaniku mózgu pociągającego za sobą obkurczenie się w obrębie pęczków i większe zbitcie elementów zachowanych w pęczkach zstępujących.

6/ Brak objawów ze strony nerwów czaszkowych, jak również poprawę kliniczną nawet w przypadkach z przebiegiem ciężkim można tłumaczyć funkcją kompensacyjną neuronów zachowanych.

7/ Królik pt przedstawia analogie do chorób dziedzicznych u człowieka z uogólnionym uszkodzeniem neuronu /jak w grupie idiocji amaurotycznej/. Przedstawia on model dogodny nie tylko do pogłębienia znajomości natury uszkodzenia u poszczególnych chorych osobników, lecz także do badań nad prawidłowościami w rozwoju i przekształcaniu się objawów choroby dziedzicznej ośrodkowego układu nerwowego.

T A B E L A I /Grupa ostra/

Ip.	Nr sekcji	Wiek w tyg.	Pokolenie	Płeć	Stan kliniczny	Uwagi
1	22/69	5	F ₅	M	pełny zesp. neurol.	wyniszcz.
2	32/69	5	F ₅	M	" -	" -
3	27/68	6	F ₄	F	" -	" -
4	29/69	6	F ₄	M	drżenia + niedowł.	zapal. płuc
5	27/69	7	F ₆	M	pełny zesp. neurol.	wyniszcz.
6	28/69	7	F ₃	M	drżenia, niedowł. kkt	wypadek z klatki
7	31/69	8	F ₆	M	pełny zesp. neurol.	wyniszcz.
8	22/68	8	F ₅	M	" -	pneumonia
9	4/69	8	F ₅	F	drży, niedowł. kkt	" -
10	125/70	8	F ₆	F	pełny zesp. neurol.	wyniszcz.
11	38/69	8	F ₅	M	" -	" -
12	26/69	9	F ₅	F	lekkie drżenia i niedowł.	zapal. płuc
13	128/70	10	F ₆	M	pełny zesp. neurol.	wyniszcz.

1	2	3	4	5	6	7	8
14	12/69	12	F4	F	pełny zesp. neurol.		uraz głowy
15	135/67	12	F4	F	- "		wyniszcz.
16	85/67	12	F4	F	- "		zapal. płuc
17	33/68	12	F5	F	- "		wyniszcz.
18	28/68	14	F5	M	- "		- "
19	23/69	14	F5	M	- "		- "
20	120/70	15	F4	M	- "		- "
21	44/68	15	F4	F	drży, niedowład		- "
22	9/69	15	F5	M	pełny zesp. neurol.		- "
23	38/67	16	F4	F	- "		- "
24	16/69	16	F4	F	lekkie drżenia, niedowład		- "
25	55/67	16	F4	M	pełny zesp. neurol.		biegunka

T A B E L A II /Grupa z poprawa/

Ip.	Nr sekcji	Wiek w mies.	Poko- lenie	Płeć	Stan kliniczny	Uwagi
1	10/67	11	F4	M	b. zm. kliniczn.	Colitis haemorrhag.
2	3/68	10	F4	F	- "	niepłodność względ.
3	143/70	11	F4	F	- " 6	- " -
4	14/69	12	F5	F	niedowład kkt	- " -
5	21/69	14	F5	F	b. zm. kliniczn.	- " -
6	124/70	18	F5	F	- " -	powłóczy zadem po upadku
7	40/68	19	F3	M	- " -	niepłodność względ.
8	16/68	20	F3	F	- " -	zapal. płuc
9	5/69	20	F4	M	niedowład kkt	niepłodność względ.
10	15/68	20	F3	F	- " "	zapal. płuc
11	13/69	22	F4	F	b. zm. kliniczn.	niepłodność względ.
12	33/69	24	F4	F	- " -	- " -
13	6/68	24	F4	F	niedowład kkt	- " -
14	14/68	24	F3	F	- " -	zapal. płuc
15	107/70	24	F3	F	b. zm. kliniczn.	niepłodność względ.
16	12/68	24	F2	F	- " -	zapal. płuc
17	3/69	24	F5	F	- " -	niepłodność względ.
18	5/68	24	F2	F	- " -	zapal. płuc
19	34/68	30	F2	M	- " -	niepłodność względ.
20	131/70	42	F	F	niedowład kkt	- " -

S P I S I L U S T R A C J I

I. Grupa ostra

- Ryc. 1. Królik 85/67. Wzgórze. Obrzęk komórek nerwowych z obwodowym rozpływaniem protoplazmy. Powiększenie zarysów jądra z równoczesnym zanikiem chromatyny jądrowej - jądra "porzeczkowate" z ciemnym, niewyraźnie zarysowanym jąderkiem. Jądra oligodendrogleju z obrzękowym "halo" protoplazmy. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 2. Królik 31/69. Wzgórze. Uszkodzenie protoplazmy w postaci gromiastych wakuoli układających się wokół zmienionego jądra. Jądra nieregularnego kształtu, z wyraźnie zarysowaną błoną jądrową. Nakładanie się wakuoli neuronalnych i obrzękowego oligodendrogleju. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 3. Królik 28/68. Wzgórze. Tigroliza w protoplazmie neuronu, głównie przyjądrowa. Jądro ciemne, nieregularne. Obraz zbliżony do ciężkiego schorzenia neuronu u ludzi. Widoczne komórki zwakuolizowane i cienie neuronów rozpływające się homogenicznie w podłożu. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 4. Królik 4/69. Różne typy uszkodzenia neuronów. Kora mózgowa. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 5. Królik 28/69. Nierównomierne zgrubienia włókien nerwowych, falistość i fragmentaryzacja. Parafina, met. Holmesa, pow. 400 x
- Ryc. 6. Królik 12/69. Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Glejoza komórkowa i zgańczenie podłoża. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 200 x
- Ryc. 7. Królik 28/69. Tigroliza i zmiany homogenne w komórkach nerwu V-nucleus mesencephalicus. Rozległe zgańczenie podłoża. Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x

- Ryc. 8. Królik 125/70. Wczesne stany obrzęku tigróidu w nucleus reticularis magnocellularis opuszki, przechodzące bezpośrednio w homogenne rozpływanie się w podkożu.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 9. A - Królik 38/67. Nerw okoruchowy. Neurony o zatartych granicach z widocznym jądrem komórkowym.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 200 x
B - Królik 85/67. Nerw okoruchowy. Neurony obkurczone, nieregularnie wydłużone, ciemno przebarwione. Zwapnienia.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 10. A i B. Królik 9/69. Opuszka. "Pseudowakuole" tj. miejscowe "rozpuszczanie się" protoplazmy bez widocznej błony wakuolarnej i bez uchwytne go współdziałania oligodendrocytów.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 11. Królik 85/67. Opuszka. Zgąbczenie w górnej konwolucie oliw.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 100 x
- Ryc. 12. Królik 22/69. Komórki rogów przednich rdzenia. Obrzęk komórkowy, schorzenie homogenizacyjne.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 13. Królik 16/69. Kora mózdzku. Uszkodzenie komórek Purkinjego.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 400 x
- Ryc. 14. Królik 38/67. Glejoza włóknista w istocie białej mózdzku /w osiach płacików/.
Parafina, met. Holzera, pow. 200 x

II. Grupa przewlekła

- Ryc. 15. Królik 21/69. Wzgórze. Zmiany rozpływne i wakuolarne w neuronach. Zgąbczenie podkoża tkankowego.
Parafina, hematoksylina-eozyna, pow. 400 x

- Ryc. 16. Królik 14/68. Wzgórze. Wśród dużego zgąbczenia podłoża widoczne pojedyncze komórki przypominające obrazy wakuolarnego rozplywu protoplazmy z ciemnym obkurczonym jądrem pośrodku.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 17. Królik 6/69. Wzgórze. Ubytki komórkowe komórki homogenie rozpuszczające się w podłożu w postaci cieni.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 18. Królik 5/68. Regeneracja komórek wzgórza wśród neuronów obkurczonych i rozpadłych.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 19. Królik 21/69. Kora mózgu. Wakuolizacja neuronów, obrzęk protoplazmy oligodendrocytów. Niewielkie ubytki neuronalne.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 200 x
- Ryc. 20. Królik 6/68. Kora mózgu. Rozległe opustoszenia i zmiany homogenne: rozplywanie się komórek w podłożu z utrzymaniem bezstrukturalnych cieni.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 21. Królik 6/68. Kora mózgu. Komórki z zachowaną strukturą jądrową oraz z tigroidem sprawiającym wrażenie postępującej regeneracji.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 22. Królik 21/68. Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Przerzedzenie i zwyrodnienie włókien nerwowych.
Parafina, Holmes, pow. 200 x
- Ryc. 23. Królik 6/68. Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Glejoza włóknista.
Parafina, Holzer, pow. 600 x
- Ryc. 24. Królik 5/68. Nerw V-część ruchoma. Obkurczone sklerotycznie neurony przypominające schorzenie przewlekłe wg Spielmeiera u ludzi.
Parafina, hematoksylina-eozyna, pow. 600 x

- Ryc. 25. Królik 33/69. Most, Komórki nerwowe wydłużone, ciemno wybarwione, z jądrem ulegającym homogenizacji. Neurony wtórnie zanikają przechodząc w cień komórkowy.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 26. Królik 14/68. Neurony istoty siateczkowatej opuszki - częściowo zanikłe, częściowo regenerujące.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 27. Królik 14/68. Jądro nerwu VII. Obok neuronów zachowanych występują cienie komórek rozpływających się homogenie w podłożu.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 28. Królik 14/68. Zwój międzykręgowy. Różnorodne obrazy uszkodzeń komórki. Liczne opustoszenia, obrzękłe amficyty, zmiany homogenne komórek pozostałych, uszkodzenie chromatyny jądrowej. Postaci komórek obkurczonych zmienionych w niekształtne bryłki.
Parafina, hematoksylina-eozyna, pow. 600 x
- Ryc. 29. Królik 14/68. Kora mózdzku. Homogenne jądro i protoplazma komórek Purkinjego. Obkurczenie i obrysowanie błony jądrowej. Bujanie gleju Bergmana.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 30. Królik 3/69. Kora mózdzku. Bezstrukturalne jądra, niewyimpregnowana protoplazma oraz pofragmentowane dendryty koszyczków komórek Purkinjego.
Parafina, Holmes, pow. 600 x
- Ryc. 31. Królik 12/68. Mózdzek. Wzmoczona glejoza komórkowa, zgańczenie podłoża.
Parafina, fiolet krezyłu, pow. 600 x
- Ryc. 32. Królik 21/69. Opuszka. Zmiany naczyniowe. Przesięki przy-naczyniowe, włóknienie w ścianach naczyń. Powstawanie mostków łącznotkankowych pomiędzy przydanką naczyń a tkanką mózgową odpychaną przez obrzęki.
Parafina, van Gieson, pow. 100 x

Ryc. 33. Królik 32/69. Zwapnienia neuronalne we wzgórzu. W dole ryciny widoczne drobne złogi pozakomórkowe w skupieniu ziarnistym.

Parafina, fiolet krezyłu, pow. 200 x

Ryc. 34. Królik 12/69. Zwapnienia w gałce bladej. Widoczny koncentryczny układ złogów.

Parafina, fiolet krezyłu, pow. 200 x

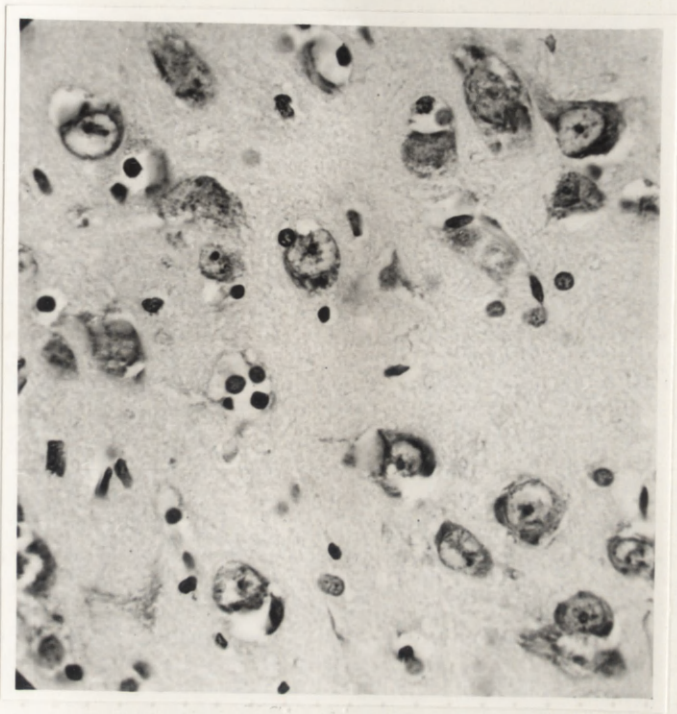
PIŚMIENNICTWO

1. Anders M.V.: The histopathology of a new type of hereditary loos of coordination in the domestic rabbit. Amer. J. Anat. 76 /March/, 183 - 200, 1945
2. Bodian D.: The virus, the nerve cell paralysis. A study of Experimental Poliomyelitis in the Spinal Cord. Bull. Hopkins Hosp. 83, 1 - 107, 1948
3. Bodian D.: An electron microscopic study of the monkey spinal cord. I. Fine structure of normal motor column. II. Effects of retrograde chromatolysis. III. Cytologic effects of mild and virulent poliovirus infection. Reprinted from Bull. of the J. Hopkins Hosp. Vol. 114, 1, 113 - 119, January, 1964
4. Cammermeyer J.: The importance of avoiding "dark" neurons in experimental neuropathology. Acta Neuropath. /Berl./ 1, 245 - 270, 1961
5. Crome L.C., Stern J.: Aminoacidurias, chapter 11 in Pathology of mental retardation. 260 J.A. Churchill LTD. London, 1967
6. Eastham R.D., Jancar J.: Disorders of aminoacids and related substances, chapter VII in Clinical pathology in mental retardation. Bristol, J. Wright and Sons, LTD. 1968
7. Da Fano, C. J.R. Perdrau.: "Calcification" in the rabbits brain. Jour. Path. Bact. 29:195-202, 1926.
8. Greenfield J.D.: Spino-cerebellar degenerations. Blackwell Scientific Publikations. Oxford 1954
9. Hirano A.: Further studies on amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson-dementia complex on Guam. Proc. VI Congress of Neuropath., Paris 1970
10. Johnston A.W., McKusick V.A.: Sex-linked recessive inheritance in spastic paraplegia and Parkinsonism. Proc. 2nd Congress Human Genet., Rome, September 8 - 12; 1152 - 1154, 1963

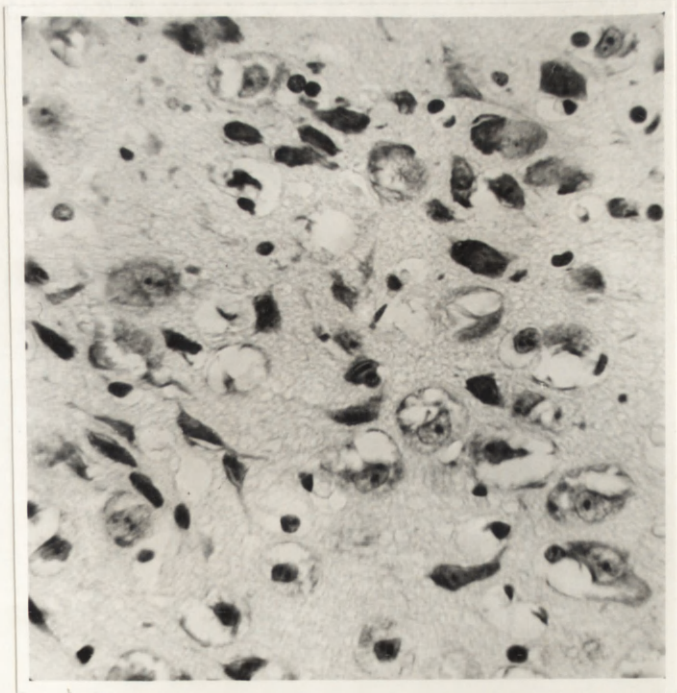
11. Innes I.R.M., Saunders L.Z.: Inherited diseases and congenital anomalies. In: Comparative Neuropathology, New York, London, Academic Press, VIII, 167 - 327, 1962
12. Kehrer F.: Erbliche Organische Nervenkrankheiten; W: Handb. Bumke-Foerster, 16, 227 - 247, Springer, Berlin 1936
13. Korthals J.: Doświadczalne niedokrwienie mózgu u królika. Klinika i morfologia. Neuropat. Pol. VII, 1/2, 1969
14. Lindsey R.: Biology of laboratory rabbit. W przygotowaniu do druku, korespondencja z Osetowską, udostępniona przez adresatkę; dotyczy rozdziału poświęconego królikom pt. - 1971 - 1972
15. Mossakowski M., Mathieson G., Cumings J.: On the relationship of metachromatic leucodystrophy and amaurotic idiocy. Brain 84, 585 - 604, 1961
16. Nachtsheim H.: Erbpathologie der Nagetiere. In: Cohrs P., Jaffer R., Meesen H.: Pathologie der Laboratoriumstiere, Springer, Berlin II B, 310 - 452, 1958
17. Nachtsheim H.: Schüttellähmung ein Beispiel für ein einfach mendelndes rezessives Nervenleiden beim Kaninchen. Erbarzt, 1, 36 - 38, 1934
18. Nachtsheim H.: Die Genetic einigen Erbleiden des Kaninchens verglichen mit ähnlichen Krankheiten des Menschen. Deut. Tierartz. Wschr. 44, 741 - 746, 1936
19. Nachtsheim H.: Vom Wildtier zum Haustier. Wyd. Paul Parey, Berlin-Hamburg, wyd. II, 98 - 114, 1949
20. O'Leary J.L., Harris A.B., Fox R.R., Smith J.M., M. Tidwell: Ultrastructural lesions in rabbit. Hereditary ataxia. Arch. Neurol. 13, 238 - 262, 1965
21. O Leary J.L., Sawin P.B., Stohr P.E.: Hereditary ataxia of rabbits: Indetification of glycogen in hind-brain lesions. J. Nerv. Ment. Dis. 136, 130 - 138, 1963

22. O'Leary J., Sawin P.B., Luse S., Harris A.B., Erickson V.: Hereditary ataxia of rabbits. Arch. Neurol. 6, 2, 123 - 127, 1962
23. O'Leary J.L., Smith J.M., Fox R.R., Harris A.B., O'Leary M.: Hereditary ataxia of animals. Arch. Neurol. 19, 34 - 36, 1968
24. O'Leary J.L., Fox R.R., Smith J.M., Inukai J.: Ultrastructural Alterations in Vestibular and Cerebellar Nuclei of the ataxic Rabbit. J. Comp. Neurol. 145, 307 - 352, 1972
25. Olszewski J.: Introduction to degenerative diseases. In: Mincler Pathology of the Nervous System. Mc Graw-Hill, New York, vol. I, 1109 - 1113, 1968
26. Osetowska E.: Nouvelle maladie héréditaire du lapin de laboratoire. Acta Neuropath. /Berl./ 8, 331 - 334, 1967
27. Osetowska E., Taraszewska A.: Charakterystyka genetyczna szczepu królików Łomna. Dalsza obserwacja kliniczna i neuropatologiczna. Neuropat. Pol. 3, 230 - 241, 1968
28. Osetowska E., Wiśniewski H.: Ataxie familiale du lapin, différente de la maladie héréditaire de Sawin-Anders. Première communication. Acta Neuropath. /Berl./, 6, 243 - 250, 1966
29. Osetowska E., Kraśnicka Z.: Sur le syndrome sous bulbaire d'Opalski avec une étude anatomique /contribution aux aspects paradoxaux du syndrome de Wallenberg. Rev. Neurol. T. 104, 4, 314 - 329, 1961
30. Robinson N.: Glucose ¹⁴C metabolism in rabbit hereditary ataxia. Arch. Neurol. 22, 445 - 449, 1970a
31. Robinson N.: Enzyme changes the hereditary ataxia rabbit, Acta Neuropath. /Berl./ 14, 326 - 337, 1970b
32. Ruczyński M.: Plenność i płodność u rólিকা z dziedziczną drżączką porażną w zależności od stopnia obciążenia genetycznego rodziców. Praca doktorska, 1972

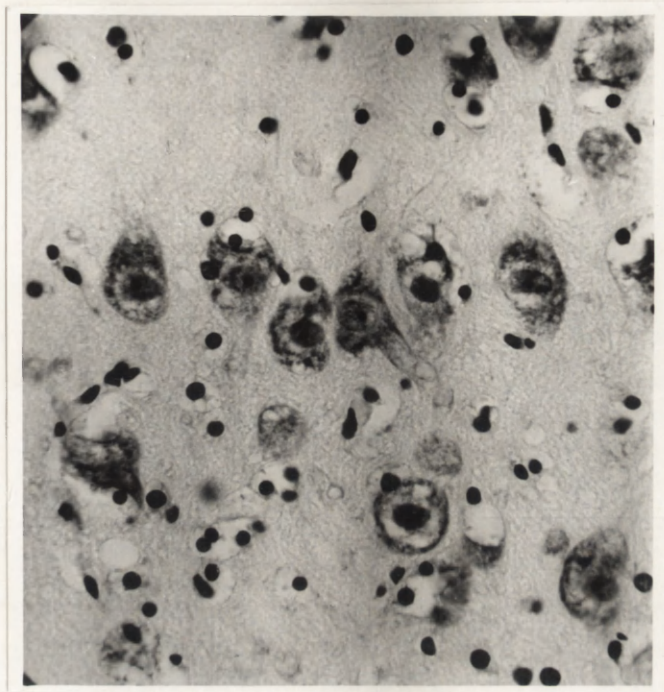
33. Sawin P.B., Anders M.V., Johnston R.B.: Ataxia a hereditary nervous disorder of the rabbit. Proc. Nat. Acad. Sci. /Wsch/ 28, 123 - 127, 1942
34. Sawin P.B.: The rabbit. In: The care breeding of laboratory animals. Ed. Farris E.J., Willey J., New York-London, 1963
35. Scherger J.H.: Vergleichende Pathologie des Nervensystems der Säugetiere. Thieme, Leipzig, 225 - 227, 1944
36. Sidman R.L., Green M.C., Appel S.H.: Catalog of the neurological mutants of the mouse. Harvard University Press, 1965
37. Tourtellotte W.W., Lowry O.H., Passomeau J.V., O'Leary J.L., Rowe M.J.: Carbohydrate metabolites in rabbit hereditary ataxic. Arch. Neurol. 15, 283 - 288, 1966
38. Van Bogaert L.: Maladies nerveuses systématisées et problèmes de l'hérédité. W: Travaux de l'Institut Bunge, Vol. VI, odbitka 1 - 64, 1950
39. Spielmeyer W.: Histopathologie des Nervensystem. Springer, Berlin 1922



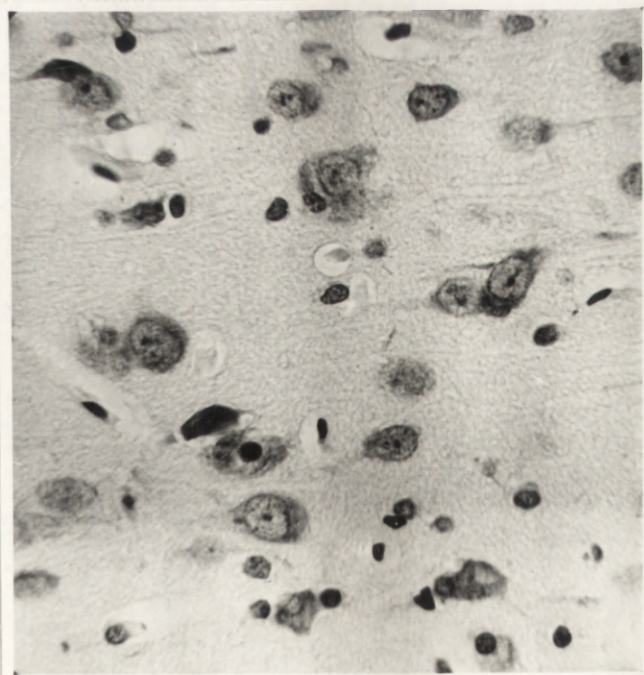
Ryc. 1



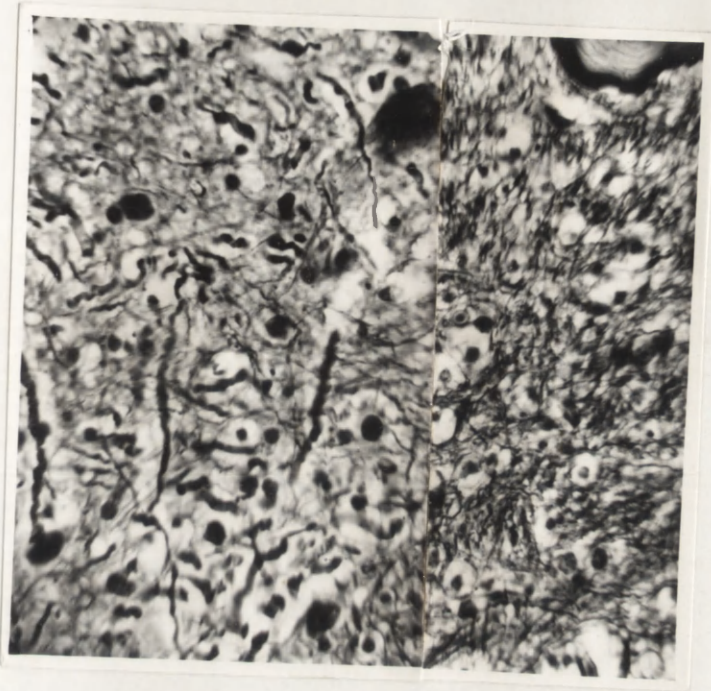
Ryc. 2.



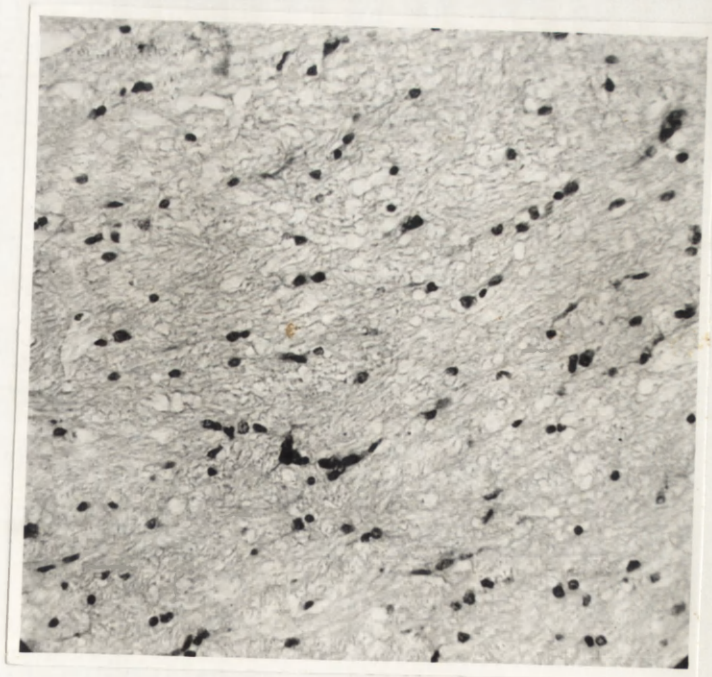
Ryc. 3.



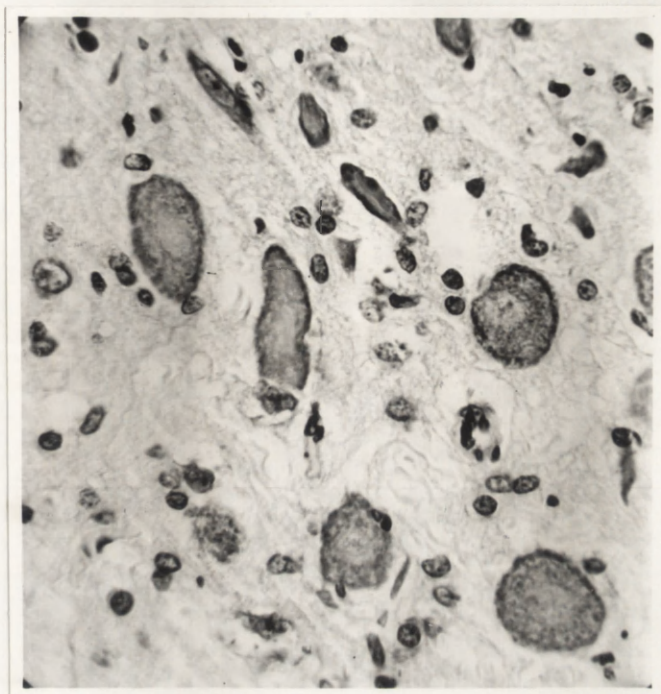
Ryc. 4.



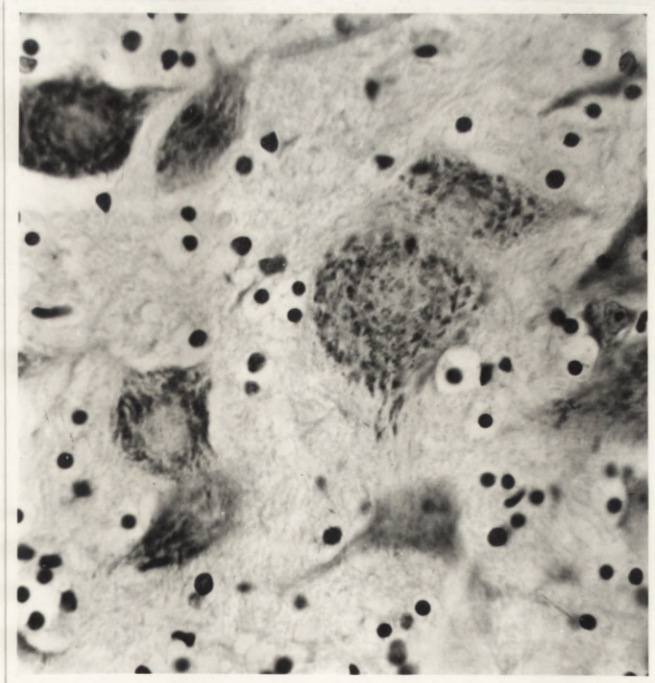
Ryc . 5.



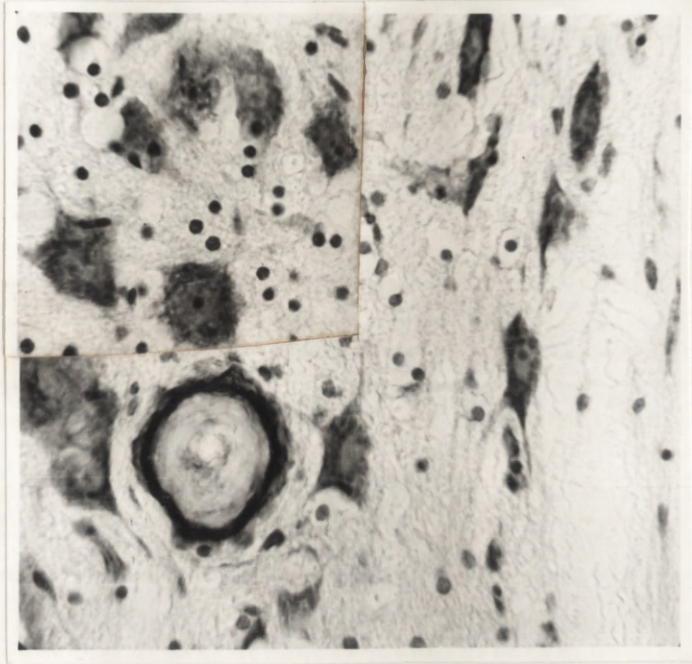
Ryc. 6.



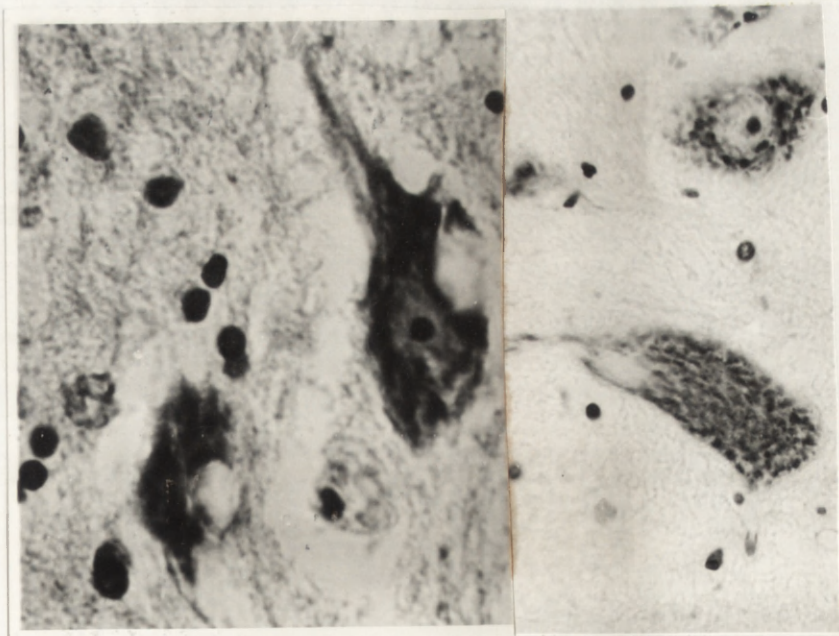
Ryc. 7.



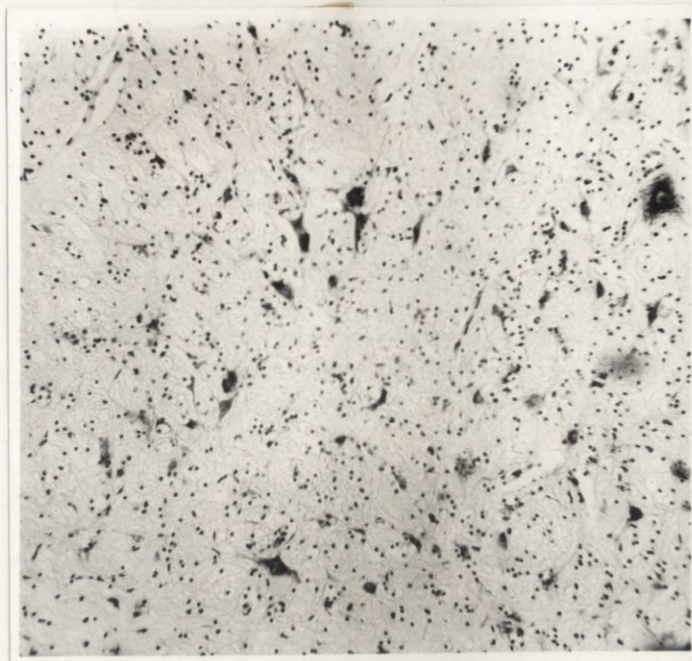
Ryc. 8.



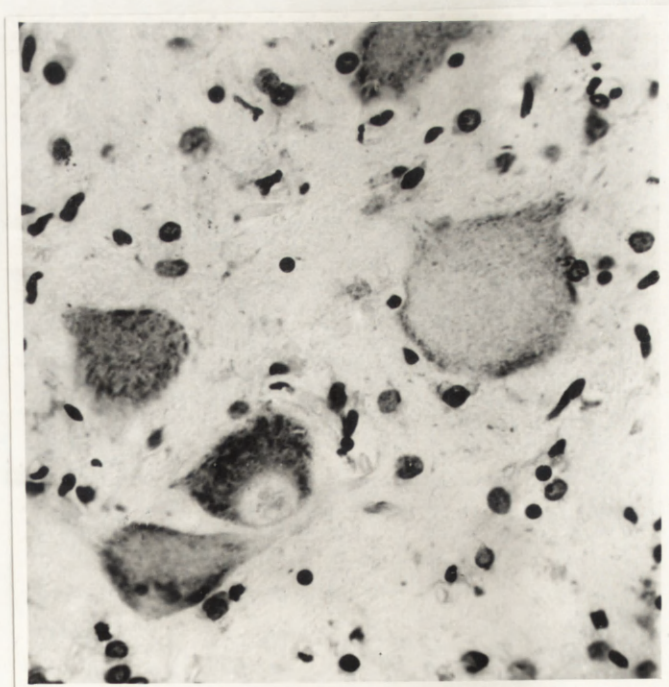
Ryc. 9.



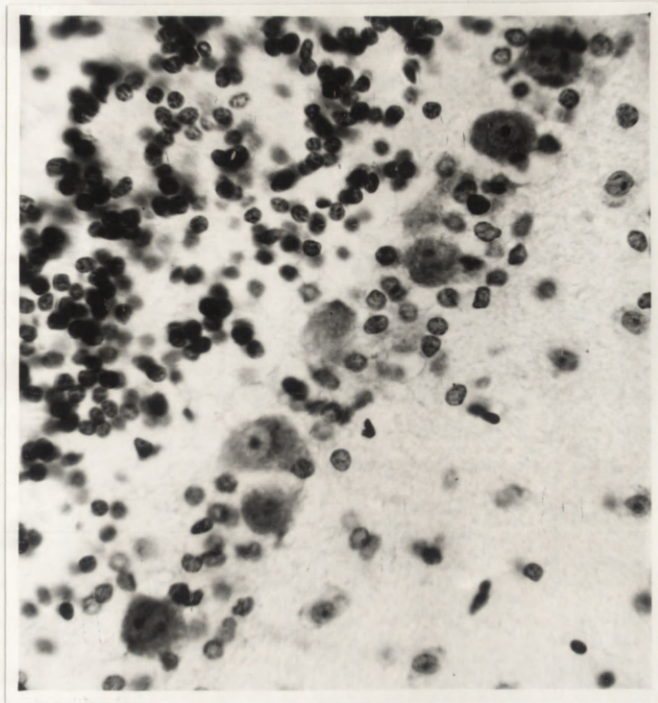
Ryc. 10.



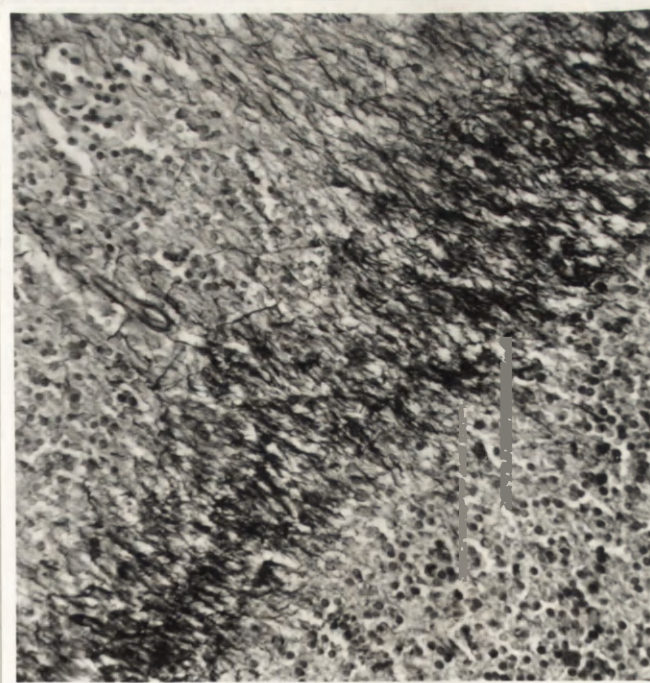
Ryc. 11.



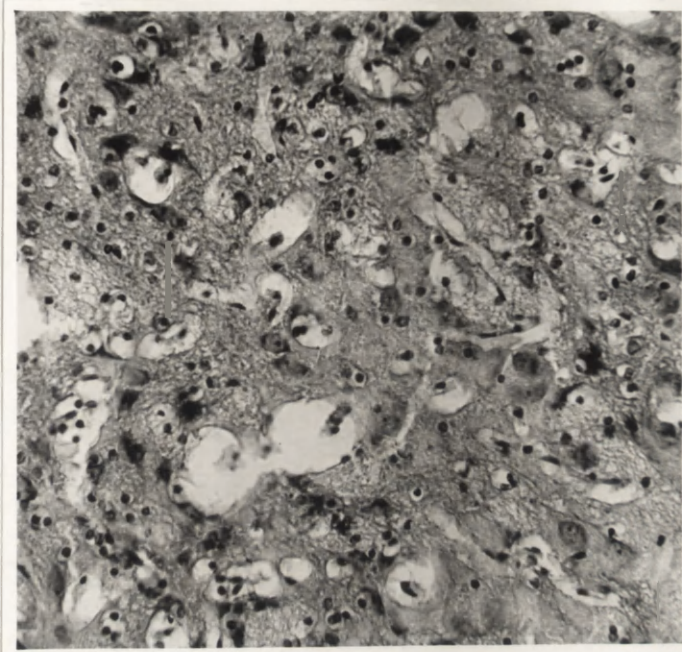
Ryc. 12.



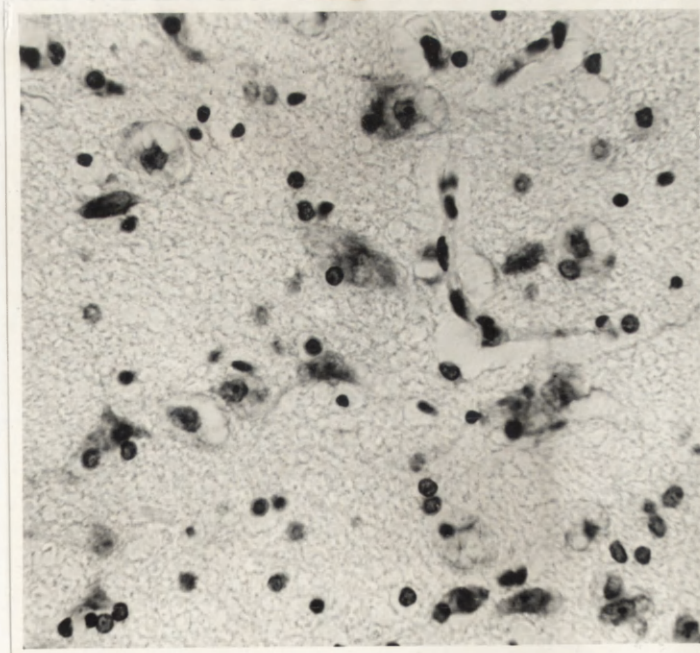
Ryc. 13.



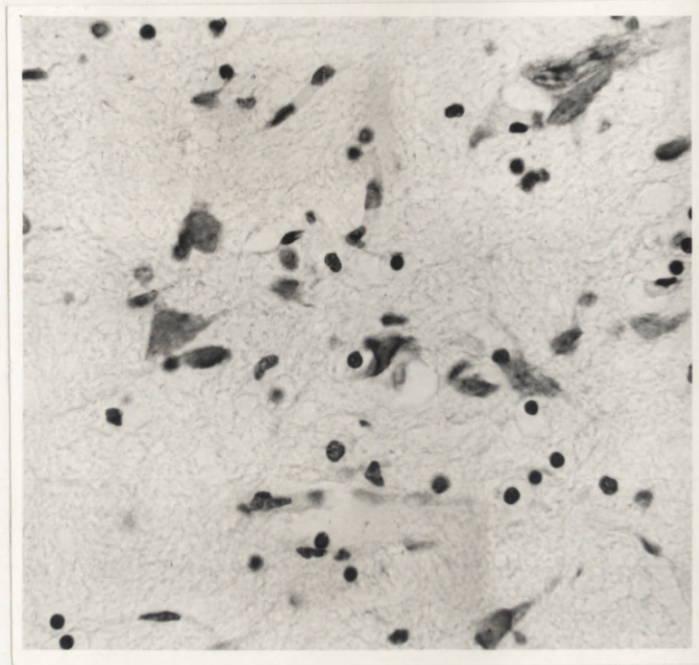
Ryc. 14.



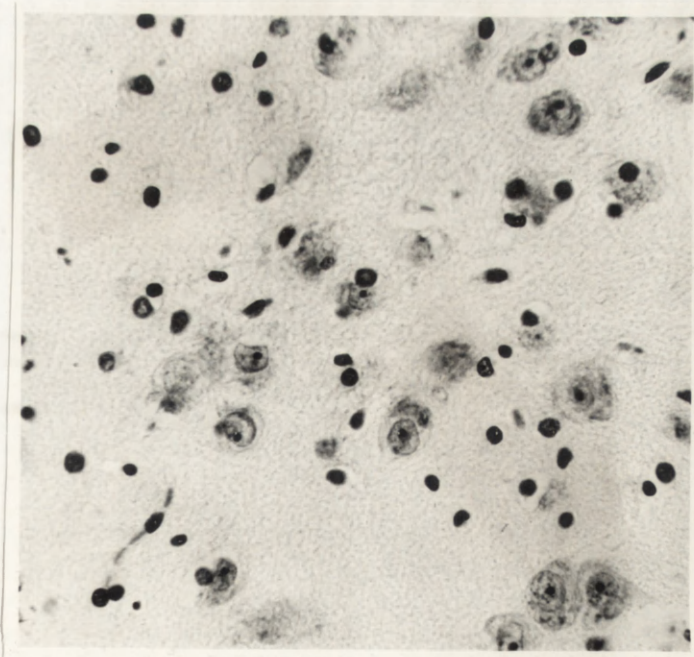
Ryc. 15.



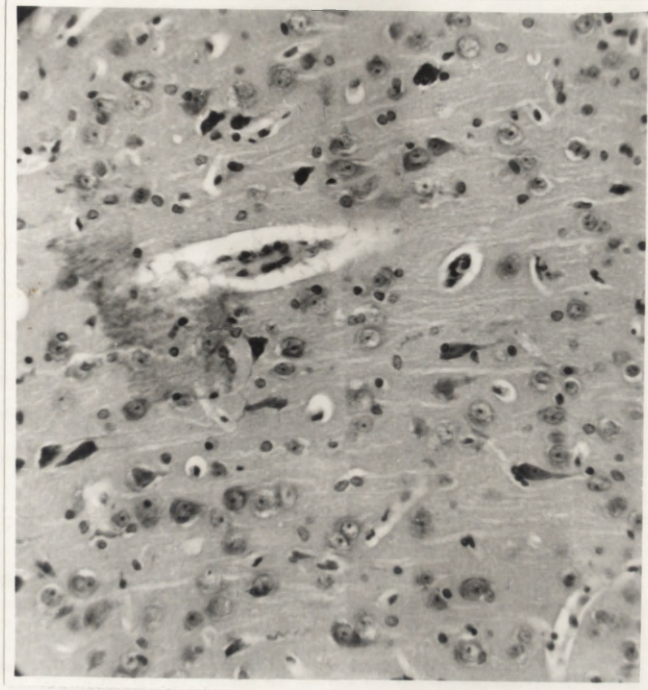
Ryc. 16.



Ryc. 17.



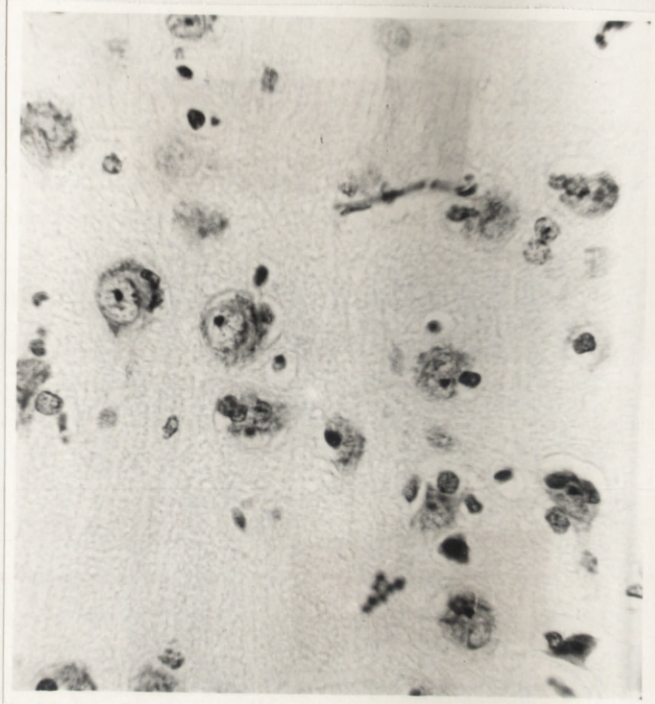
Ryc. 18.



Ryc. 19.



Ryc. 20.



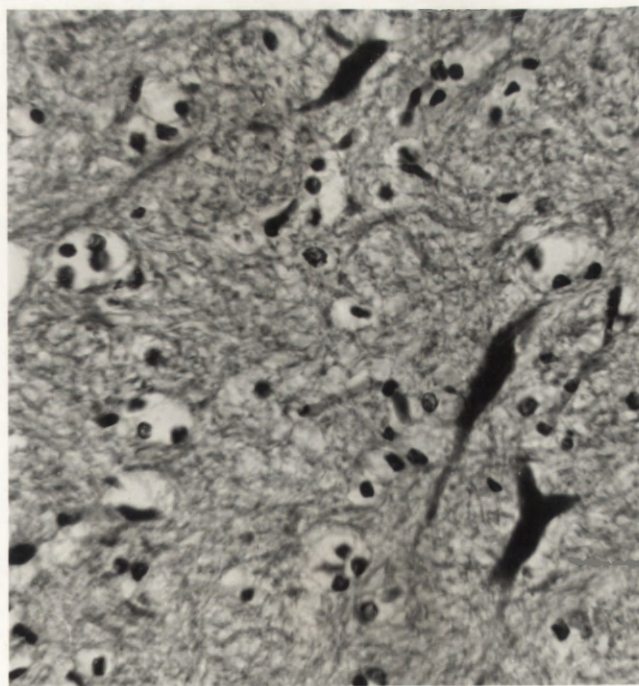
Ryc. 21.



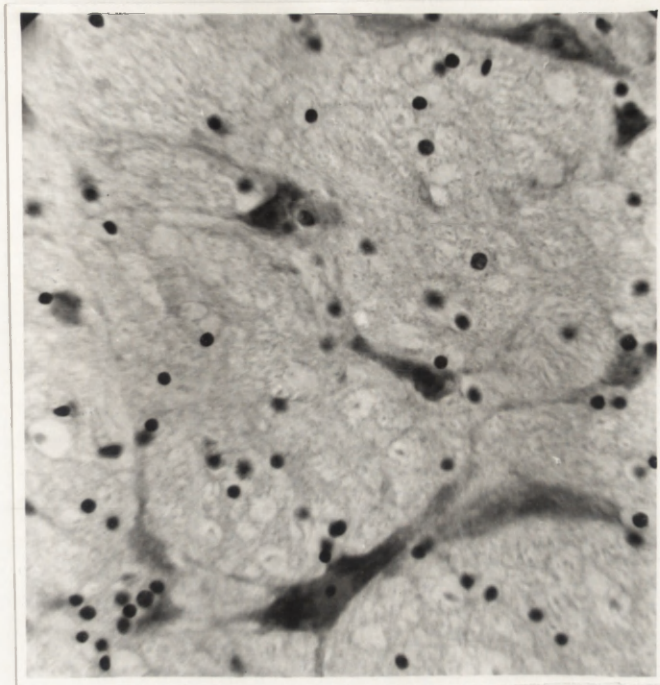
Ryc. 22.



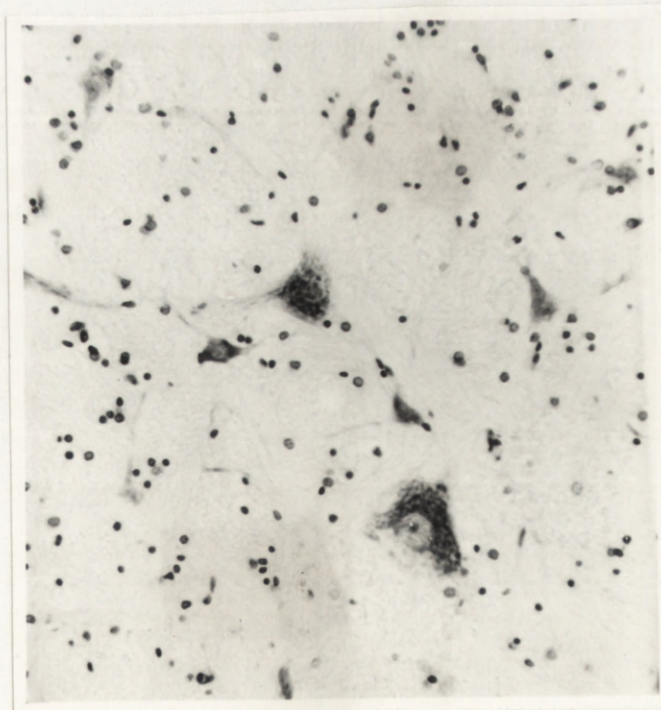
Ryc. 23.



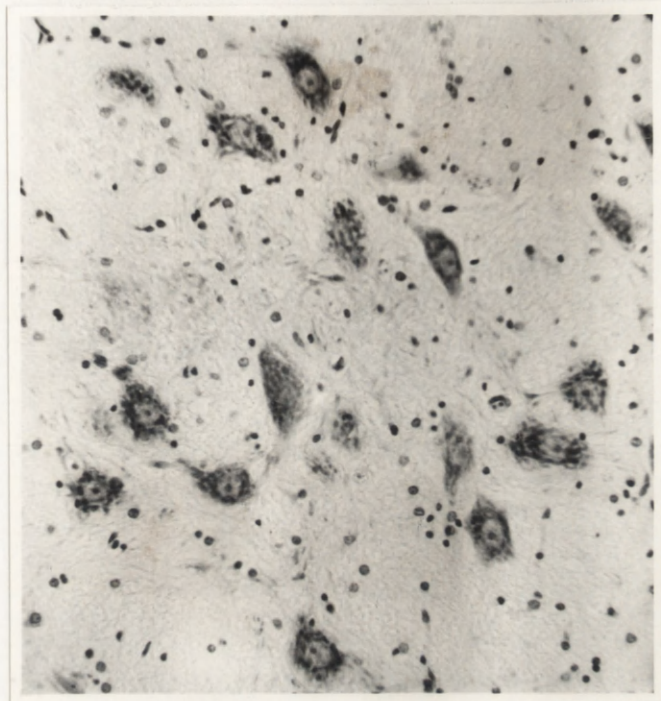
Ryc. 24.



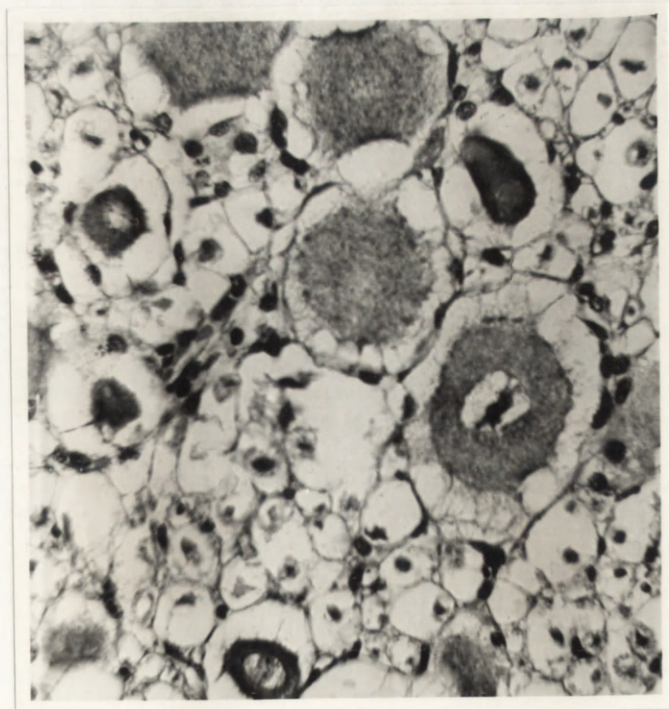
Ryc. 25.



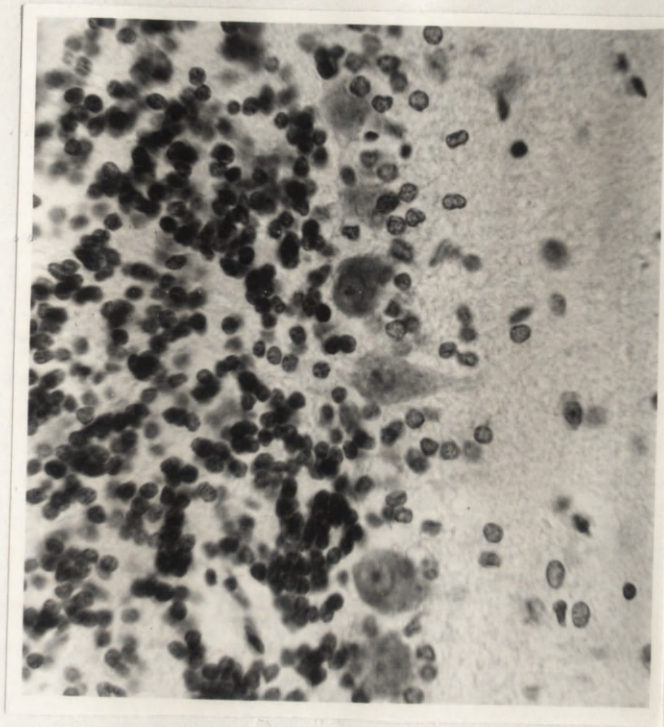
Ryc. 26.



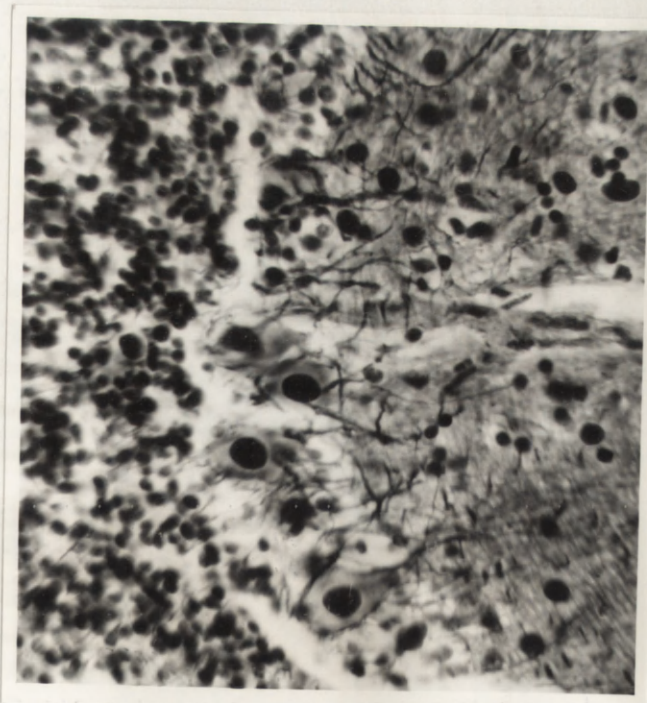
Ryc. 27.



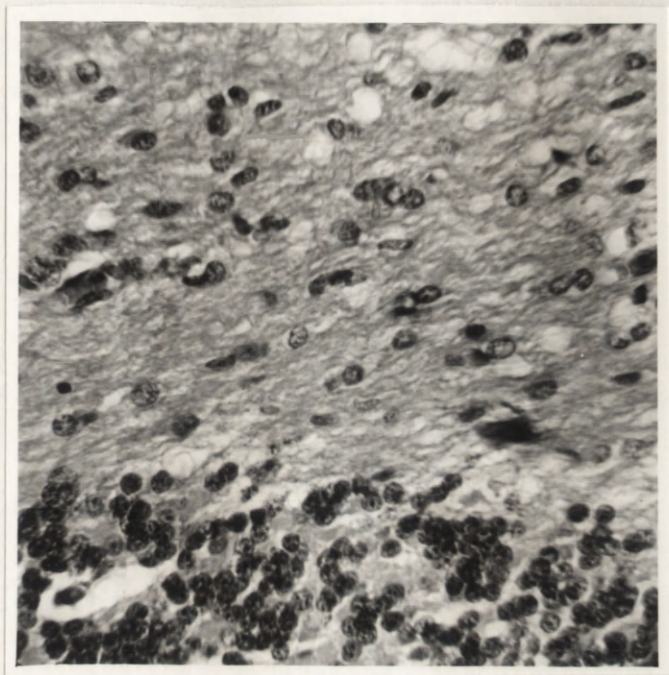
Ryc. 28.



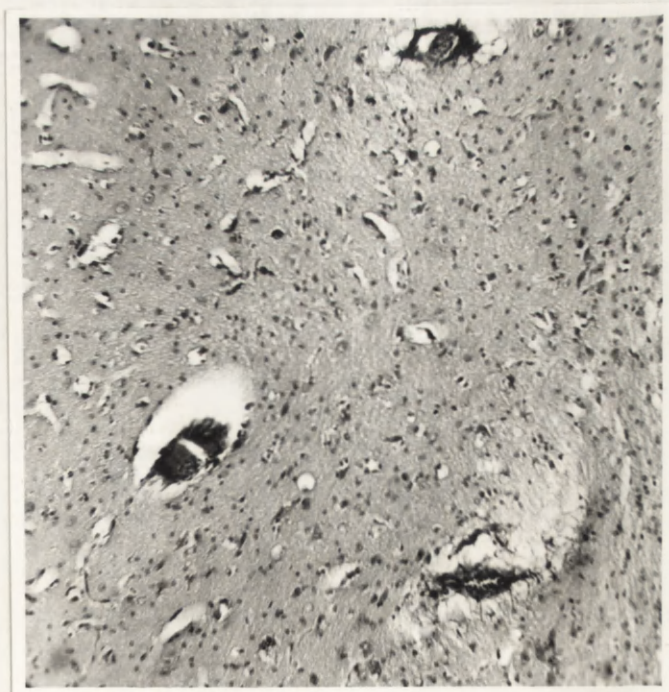
Ryc. 29.



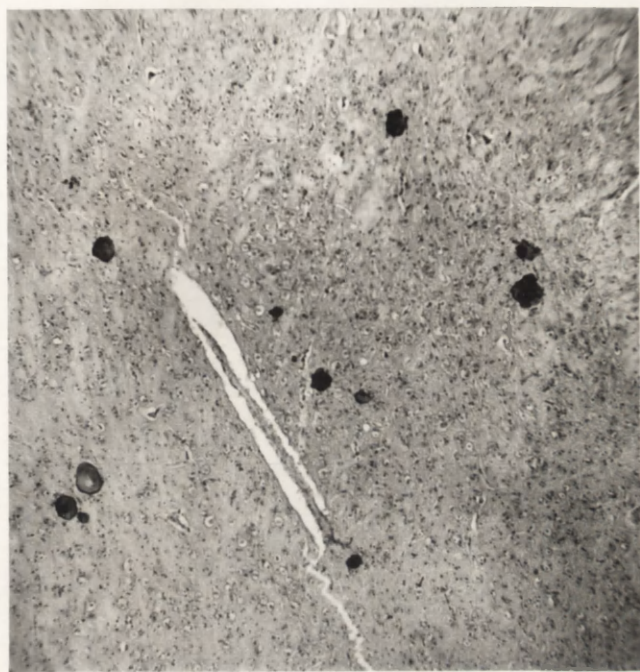
Ryc. 30.



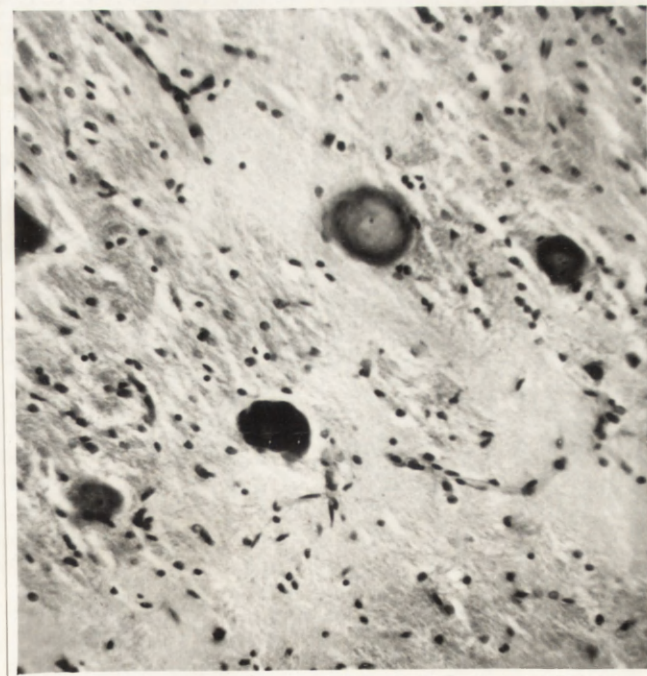
Ryc. 31.



Ryc. 32.



Ryc. 33.



Ryc. 34.