

ARGIROFILNE FIBRILE U ŽARIŠTIMA
MULTIPLE SKLEROZE
PRILOG POZNAVANJU VEZIVA
U CENTRALNOM ŽIVČANOM PARENHIMU

S 1 tabelom u tekstu i 16 slika u prilogu

UVOD

Općenito se smatra, da je morfologija žarišta multiple skleroze (m. s.) dobro proučena. U poglavljima suvremenih obrada toga problema^{1, 2, 3, 4, 5} nalazimo opširne opise karakterističnih pojedinosti iz anatomije i histologije tih žarišta. MARBURG⁴ donosi opis topike i oblika, ocjenu vremenskog trajanja i brzine razvijanja i analizu pojedinih histoloških oznaka. Od tih su najupadljivije demijelinizacija, prijetvorba mijelina u masti i čišćenje žarišta, pa pojave na osnim valjcima i na glioznim elementima. MARBURG opisuje i promjene na sudno-vezivnom aparatu naročito u svezi s eksudativno-infiltrativnim promjenama i diskutira o značenju tih upalnih reakcija sa strane mezenhima kao i o ulozi krvnih sudova kod m. s. On spominje umnoženost sudova i odebljanje njihovih stijenka u sklerotičnom žarištu, hijalinizaciju (BORST) i tromboze (PUTNAM) sitnih krvnih sudova, koji su često smješteni negdje u centru samog žarišta.

U priručnicima, pa ni u MARBURGOVOJ obradbi, ne spominju se kod opisivanja žarišta m. s. vezivni elementi, koji su poznati pod imenom »argirofilna vlakanca«, na koja sam naišao kod histološke pretrage tih žarišta. Meni se činilo, da je nalaz tih fibrila interesantan i zbog njihova čestog prisustva i zbog pitanja njihova značenja i morfogeneze u samom živčanom parenhimu. U neuropatološkoj literaturi o tom pitanju nije potpuno raščišćen ni problem morfologije, a još manje morfogeneze.

U ovoj radnji htio sam na temelju podataka iz literature i vlastitog histopatološkog materijala obraditi pitanje argirofilnih fibrila u žarištima m. s. i to u prvom redu morfološki, a zatim i morfogenetski. Osim

¹ GUILLAIN, G., *La sclérose en plaques. Rapport, communications, discussions.* Société de Neurologie de Paris 30–31 Mai 1924. u *Revue neurologique* 1924/1, 667–670, 739–767.

² JAKOB, A., *Anatomie und Histologie des Grosshirns* 2, 794, (1924).

³ STEINER, G. u BUMKE, *Handbuch der Geisteskrankheiten* 11, 289, (1930).

⁴ MARBURG, O. u BUMKE-FOERSTER, *Handbuch der Neurologie* 13, 633 (1936).

⁵ WILSON, K., *Neurology* 1940, 168.

toga, kad se obradi ovaj specijalan problem, može se rasvijetliti i šire područje interesantne problematike vezivnih elemenata u centralnom živčanom sustavu (c. ž. s.) i uopće problem fibrilarnih mezenhimalnih struktura.

I. PODACI IZ LITERATURE⁶

1. O argirofilnim vlakancima uopće

A) Historijat; morfologija i funkcionalno značenje

Vezivno se tkivo sastoji od stanica i od intercelularne supstancije, u kojoj su – među drugim tvorbama – uložena kolagena, elastična i argirofilna vlakna.

Različiti autori različito upotrebljavaju izraze intercelularna i osnovna supstancija.⁷ MAXIMOW⁸ naziva sve, što se nalazi između stanica, dosljedno »intercelularnom supstancijom«, amorfnu masu između vlakana, koja su sastavni dio intercelularne supstancije, »osnovnom supstancijom«, a interfibrilarnu masu, koja spaja pojedina vlakanca u veća vlakna, »Kittsubstanz«. Toga se i ja držim.

Na ovome mjestu ne će biti govora o kolagenima i elastičnim vlaknima.

OPPEL⁹ je 1891. pod nazivom »Gitterfasern«, mrežasta vlakna, pro našao naročite vezivne tvorbe u jetrenom parenhimu, a iste je godine i MALL¹⁰ označio iste tvorbe kao »retikuliertes Gewebe«, odnosno 1896. kao »reticulated tissue«. Ove su vlaknaste tvorbe tako nazvane zbog svoje raspletivosti za razliku od kolagenih vlakana, koja se po općem mišljenju ne granaju, i zbog svoje sasvim fine mrežaste strukture.

Razvitkom i sve većom upotrebom metoda impregnacije srebrom vezivnih elemenata sec. BIELSCHOWSKI-MARESCH i ACHÚCARRO¹¹ bilo je ovo »retikulirano tkivo« sve bolje poznato; i najfinije njegove fibrile mogu se tim metodama jasno prikazati, te se za razliku od drugih vlakana osobito distinktno impregniraju srebrom. Stoga je SCHIEFFERDECKER¹²

⁶ Naslov ovoga poglavlja nije posve adekvatan sadržaju. Ovdje je naime izneseno i moje osobno znanje, koje nisam smatrao baš uvijek potrebnim opravdati citiranjem.

⁷ PETERSEN (H., *Histologie und mikroskopische Anatomie* 1935, 152) označuje svu masu, koja se nalazi između vezivnih stanica, »osnovnom ili intercelularnom supstancijom«. CHIARUGI (G., *Istituzioni di Anatomia dell'Uomo*, Milano 1936, 42) govori o osnovnoj supstanciji onda, kad intercelularna tvar kvantitativno nadmašuje stanice, a intercelularna mu je supstancija identična s metaplazmom (!).

⁸ MAXIMOW, AL., *Bindegewebe* u *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* 2/1, 243 (1927).

⁹ Cit. po PLENK, H., *Ueber argyrophile Fasern (Gitterfasern) und ihre Bildungen*. Ztschr. ges. Anatomie 27, 312 (1927).

¹⁰ Cit. po PLENKU I. c. 313. – PLENK oštro luči između retikuliranog tkiva i »retikuliranog veziva«, koje je osnova t. zv. limfadenoidnog tkiva, u kojemu retikulirano tkivo čini samo važan sastavni dio.

¹¹ ROMEIS, B., *Taschenbuch der mikroskopischen Technik*. 13 izdanje (1932).

¹² Cit. po PLENKU I. c. 312.

(1911) predložio za njih naziv »argentofilna vlakna«, koji je SCHAFER (1921) zamijenio s jezično boljim: »argirofilna vlakna«.¹³

Danas se pojmovi »retikulirano tkivo« (*reticulated tissue, tessuto reticolare*), »Gitterfasern« (*fibras grillagées, fibre a graticciata*), u engleskoj literaturi »fibroglija« i »argirofilno tkivo« sasvim pokrivaju. Ovo se »tkivo« nalazi kao sasvim fina nitasta struktura u ovojnicama krvnih sudova sitnoga kalibra, u *membrana propria* različitih žlijezda, ali i u najrazličitijim organima i tkivima, kako je to opisao PLENK¹⁴ u svojoj monografiji. Veliki broj autora smatra, da argirofilna vlakna čine konačne izboje vezivnih vlaknaca i najfiniju potpurnu građu parenhima svih organa. Ti se izboji proširuju daleko izvan područja prije poznatih kolagenih i elastičnih vezivnih vlakana, sve do posljednjih histoloških jedinica organizma. Tako piše HUZELLA,¹⁵ koji ih zove i »elementarnim sistemom vlakana«.

MAXIMOW¹⁶ sumnja u specifični karakter tih vlakana već i zbog samih morfoloških karakteristika. Njemu se čini vjerojatnim, da su ona samo neka podvrsta kolagenih vlakana, da je razlika između njih i kolagenih samo gradualna, da zavisi od fizikalnih svojstava, i da retikulirana vlakna mogu dolaziti i u drugim vrstama veziva: CHIARUGI¹⁷ navodi, da retikulirano tkivo stoji u svezi s kolagenim fibrilarnim tkivom, ali se zbog svojih fizikalno-kemijskih i tinktorijelnih svojstava ne može s njime identificirati. Većina se autora slaže s MAXIMOWOM, koji kaže, da fine fibrile argentofilnih tvorba prelaze morfološki neposredno u kolagena vlakna.

Na temelju proučavanja morfogeneze vezivno-fibrilarnih struktura sumnja u specifični karakter argirofilnih vlakana kao posebnog retikuliranog tkiva postala je još većom. Nastavivši ispitivanja o postojanju mezenhimalnih fibrilarnih elemenata, koja su vršili v. SCILLY i STUDNIČKA,¹⁸ mogao je RANKE¹⁹ (1913, 1914) naći »Silberfibrillen« kao prvotne fibrile, koje se javljaju u razvoju mezenhima. Te bi srebrne fibrile bile izražaj »morfotičnog diferenciranja« mezenhimalne plazme u fibrilarne strukture, na kojima kasnije nastupa »kemijsko diferenciranje« ili »proces impregnacije«, pa bi kolagena i elastična vlakna, kao dalji razvojni produkti, nastala preobrazbom srebrnih vlaknaca.

Iako PETERSEN²⁰ misli, da nije vjerojatno, da je baš svaka vezivna fibrila najprije srebrna fibrila, to su ipak druga i kasnija istraživanja

¹³ Iako se ova vlakna zovu argirofilnima, ne smije se zaključiti, da se samo ona impregniraju srebrom, ali su ona jedina od vezivnih vlakana, koja se srebrom impregniraju u intenzivno crnom tonu.

¹⁴ V. citat pod 9.

¹⁵ HUZELLA, TH., *Die zwischenzellige Organisation auf der Grundlage der Interzellulartheorie und der Interzellularpathologie*, Jena, Fischer 1941, 36.

¹⁶ L. c. 329.

¹⁷ L. c. 243.

¹⁸ STUDNIČKA, F. K., *Die Organisation der lebendigen Masse*. Handbuch der mikroskop. Anatomie 1/1 (1929).

¹⁹ RANKE, O., Z. Neur. 27, 221-244 (1915).

²⁰ L. c. 168.

dala RANKEU uglavnom pravo. STUDNIČKA²¹ kaže, da nije moguće oštro lučiti »mesofibrile«, kako on zove RANKEOVE srebrne fibrile, koje kao primarne fibrilarne tvorbe nastaju u primarnoj mezostromi i u mezenhimu, od retikularnih fibrila, odnosno »Gitterfasern«, među koje ubraja trajne, nešto promijenjene prvotne mesofibrile i zatim sveukupno retikularno tkivo. Naročito su istraživanja s kulturama tkiva [BAITSEL (1925), ALFEJEVA (1926)]²² pokazala, da se prva srebrom impregnirana mezenhimalna vlakna kasnije pretvaraju u kolagena. MAXIMOW,²³ kao neosporni autoritet u ovom predmetu, tvrdi, da prvotne, mlade, nezrele kolagene fibrile prolazno pokazuju svojstva, koja su značajna za retikularno tkivo u toku čitavog života, a da su »Gitterfasern« nepotpuno razvijena, nezrela kolagena vlakna. Slično piše i LAGUESSE.²⁴

Tako je danas dotle došlo, da izrazom argirofilna vlakna ne obuhvaćamo samo retikularno tkivo, nego i sve mlade, nezrele vezivne fibrile, koje se oštro impregniraju srebrom. To je jasno izraženo u HUZELLINOJ knjizi.²⁵ HUZELLA kaže, da je prva pojavna forma sistema vlakana, vlaknastih membrana i mreža veziva »sistem argirofilnih vlakana«, koja na nižim stupnjevima filogenetskog i ontogenetskog razvoja predstavljaju jedinu vrstu vezivnih vlakana. U razvoju bivaju ona djelomično pretvorena u kolagena i elastična vlakna, ali i trajno postoje u svom prvotnom stanju kao najfinije proširenje vezivnog sistema vlakana.

Pojavljivanje i značenje argirofilnih vlakana istraživano je i u patološkim procesima. Kod destruktivnih procesa, na pr. u kazeoznim žarištima, pokazuju ta vlakna naročitu otpornost. Ona se masivno pojavljuju ondje, gdje nastaje pretvaranje i novo stvaranje veziva. Njihove morfološke karakteristike naročito su istraživane kod patoloških procesa u jetri. Kod ciroze jetre fibrile su jako umnožene i zadebljale te se polagano pretvaraju u kolagena vlakna.^{26, 27}

Sasma ukratko navest ćemo, što je u literaturi poznato o morfološkim oznakama argirofilnih vlakana. U embrionalnim i mladim novostvorenim tvorbama pojavljuju se kao pojedine fibrile – kao pojedina vlakanca – bez tvorbe mrežica,²⁸ a u drugom su obliku kao »Gitterfasern«; to su sitne mrežice građene od tanjih ili debljih međusobno isprepletenih vlakana. Između ta dva krajnja tipa postoje različite prelazne forme.

Autori ističu uski odnos argirofilnih vlakana s krvnim sudovima. Ona dolaze u stijenci svih krvnih sudova, naročito u adventiciji, koja je kojiput sva samo retikulirano argirofilno tkivo. I sitne kapilare imaju svoju argirofilnu retikuliranu ovojnicu, koja je još uvijek predmet živih znanstvenih diskusija. LUNA je (1921)²⁹ istakao, da su retikulirana vlakna u uskom spoju s tim ovojnicama kapilara i da je arhitektura retikuliranih struktura zavisna od izgradnje kapilarne mreže.

²¹ L. c. 512.

²² Cit. po HUZELLA l. c. 39.

²³ L. c. 516.

²⁴ Cit. po MAXIMOWU l. c. 244.

²⁵ L. c. 306.

²⁶ MAXIMOW l. c. 329.

²⁷ PLENK l. c. 325.

²⁸ STUDNIČKA l. c. 512.

²⁹ Cit. po HUZELLA l. c. 52.

Funkcionalno značenje argirofilnih vlakana je vjerojatno isto, kakvo pripisujemo i ostalim vezivnim fibrama. PLENK i HUZELLA, autori, koji su, koliko je meni poznato, dosad najpomnije obradili pitanje argirofilnih vlakana, misle, da imaju mehaničku ulogu. Oni zaključuju, da fizikalna svojstva tih vlakana moraju biti takva, da im omogućuju da preuzmu čitavu potpurnu funkciju baš u sasvim nježnim mladim tkivima. PLENK govori o njihovu naročito visokom modulusu elastičnosti (u fizikalnom smislu),³⁰ a HUZELLA ih zove elastomotoričkim sistemom misleći na neki naročiti »aktivni elastičnost« tih vlakana.³¹

SCHIEFFERDECKER je (1911)³² iznio misao o nutritivnoj funkciji, koju su prihvatili CASTALDI (1919) i VOLTERRA (1925),³² po kojima bi argirofilna vlakna u nekim organima provodila struju tkivnog soka. A MALLORY je (1903) samo nabacio ideju o mogućnosti funkcije provođenja uzbuđenja.³³

B) Morfogeneza

Problem postanka mezenhimalnih fibrilarnih struktura je najprije problem histologije.³⁴ MAXIMOW³⁵ je 1927. napisao, da postojanja intercelularne supstancije nije riješen usprkos velikoj literaturi. Osnovna su pitanja ova: kakav je genetski odnos vlakana prema živoj tvari, citoplazmi; ako vlakna nastaju u svezi sa stanicama, nastaju li u stanici ili na površini njenoj; iz koje se tvari vlakna tvore i kojim procesima fizikalno-kemijske izgradnje; da li je moguće, da se vlakna tvore u samoj intercelularnoj supstanciji bez direktnog sudjelovanja stanične protoplazme; kako da se protumači, da se vlakna tako često nađu izvan stanice pa i izvan protoplazme; da li može neživa intercelularna supstancija samo fizikalno-kemijskim procesima stvarati u živom organizmu neke svrsishodne tvorbe donekle promjenljivog karaktera i prema tome imati svojstvo, koje pripisujemo živoj materiji. Ta su pitanja pred nama, kad promatramo mlado embrionalno vezivno tkivo, kao i onda, kad proučavamo vezivo u progresivnim procesima, na pr. kod procesa regeneracije i organizacije.

Otkad postoji taj problem, nalazimo u literaturi dva suprotna gledišta. Po jednom, strogo celularnom shvaćanju, vezivna bi vlakna postajala neposredno iz samih stanica, njihovom prijetvorbom ili prijetvorbom staničnih sastavnih dijelova ili nastavaka, a u samoj protoplazmi stvorene fibrile bile bi izdane u osnovnu supstanciju. Vlakna su izraz aktivnog djelovanja stanice, koje su fibroplasti (SALTYKOW³⁶). Drugo je shvaćanje o ekstracelularnom, zapravo ekstraplazmatičnom postajanju

³⁰ L. c. 347.

³¹ L. c. 73 i dalje.

³² Cit. po PLENKU l. c. 327.

³³ Cit. po PLENKU l. c. 328.

³⁴ PETERSEN l. c. 166.

³⁵ L. c. 508.

³⁶ SALTYKOW, S., *Opća patološka morfologija*, Zagreb 1942. Primjedba na str. 250.

vlakana: ova nastaju u amorfnoj osnovnoj supstanciji, nezavisno ili u dalekoj zavisnosti od stanica, a pod naročitim fizikalno-kemijskim uvjetima. Između ovih dvaju shvaćanja ima i treće, u neku ruku posredno; vlakna nastaju, doduše, ekstracelularno, ali iz tvari, koja je promijenjena ili nepromijenjena ekstracelularna protoplazma.

TH. SCHWANN,³⁷ osnivač nauke o stanicama, mislio je (1839), da se vezivna vlakna tvore tako, da se stanice produže i rascijepu u prvotne snopove vlakana, koji se onda dalje cijepaju. Slično je shvaćanje i danas prošireno u velikom krugu normalnih, a naročito patoloških deskriptivnih histologa. MARCHAND (1901) je opisao u granulacijskom tkivu rana, koje se zacjeljuju, fibroplaste, posebne vezivne stanice s funkcijom tvorbe vezivnih vlakana. Fibroplasti se na krajevima rascijepaju, raščine u vlakna, koja onda ulaze u osnovnu supstanciju. FLEMING drži, da se vlakna stvaraju u stanicama i kasnije izluče u osnovnu supstanciju. Po MEVESU (1910) se vlakna tvore intercelularno iz plastoma, a LVOV je vidio, da fibrile nastaju epitelularno, na površini stanica. SALTICOW³⁸ tumači, da vlakna kod regenerativnog i reparativnog bujanja veziva (najvjerojatnije) nastaju tako, da u protoplazmi i u izdancima fibroplasta nastaju tanka vlakna, fibrile, koje stvaraju nastavke staničnih izdanaka. Broj fibrila postaje sve veći, te se one stapaju u vlakna (fibre), a i sama vlakna postaju deblja, te se redaju u snopiće. Protoplazma fibroplasta sve se više troši za stvaranje vlakana i vlakana, te se napokon više i ne vidi, pa konačno razlikujemo samo vlakna i jezgre.

Ova teorija pokušava tumačiti činjenicu, da se vlakna ponajviše nalaze izvan stanica, a opet uzima u obzir, da vlakna postaju iz protoplazme. U tu svrhu ona gotovo briše granicu između celularne protoplazme i intercelularne supstancije. M. SCHULTZE je mislio, da ova posljednja postaje prijetvorom dijelova protoplazmatskog mrežastog tkiva embrionalnih stanica; ona je promijenjena protoplazma, ali živa supstancija, u kojoj se stvaraju fibrile. MALL (1891), HANSEN (1891) i RENAULT (1893) su također govorili o citoplazmi izvan stanica i o životnim svojstvima osnovne supstancije. HEIDENHAIN je (1907) za promijenjenu protoplazmu uveo naziv »metaplazma«.

STUDNIČKA u svojim tumačenjima o prvom razvoju mezenhima nadovezuje na istraživanja v. SZILYJA (1904–1908). Ovaj je držao, da između embrionalnih stanica različitih zametnih listica postoji mrežasta protoplazmatska sveza, mostići protoplazmatskog spoja, »mezostroma«; tako bi kao prototip građe mezenhima postojala jedna protoplazmatska mreža, jer se uz one prvotne mostiće, uz mezostromu priljubljuje protoplazma mezenhimalnih stanica. Takvu je građu mezenhima zamišljao i HELD. STUDNIČKA misli, da se fibrile stvaraju u ektoplazmi, vanjskom sloju protoplazme. Ova može biti autektoplazma ili sinektoplazma, a ovo je ona protoplazma, koja se priljubila uz sincijalnu mezostromu. Tako vlakna mogu nastati direktno u svezi s fibroplastom i bez vidljive sveze s njime, a opet prijetvorom žive protoplazmatske supstancije. RANKE (1913 i 1914) razvija dalje identične misli o prvotnoj sincijalnoj mezenhimatskoj mreži i o postajanju fibrila u njezinoj ektoplazmi. U novije vrijeme govore ORSÖS (1933) i BAUER (1934) o intraplazmatskom postajanju fibrila u intercelularnoj protoplazmatskoj mreži.

I HUECK je (1925) zamišljao građu mezenhima poput nekog spužvastog sincicija; na pojedinim njegovim točkama nastaju fibrile prijetvorom protoplazme, koja se tako troši. No HUECK³⁹ se 1937. oprežno izražava, kad veli, da s današnjim sredstvima ne možemo ustanoviti, nastaju li vlakna intracelularno ili intercelularno.

Tako dolazimo do istraživača, koji misle, da vlakna nastaju u neživoj intercelularnoj supstanciji. To bi bila intercelularna teorija, kakvo ju je nazvao HUZELLA. Dok je HENLE (1841) mislio, da vlakna postaju iz ekstracelularnog citoblastema, iz neke tekućine životnih svojstava, iz koje postaju i stanice, REICHERT je držao (1845).

³⁷ Povijesni podaci navedeni su po MAXIMOWU l. c. 508–517, STUDNIČKI l. c. 476–503, RANKEU l. c. 221 i d., HUZELLA l. c. 13–55, te po PLENKU l. c. 314–317.

³⁸ L. c. 250.

³⁹ HUECK, W., *Morphologische Pathologie*, Leipzig 1937. 26.

da je sama intercelularna supstancija, u kojoj nastaju vlakna, neki neživi stanični produkt. Isto ili slično tvrdili su LEYDIG (1875), RENAUT (1893), RANVIER (1895), pa naročito EBNER (1896) i MERKEL (1909). NAGEOTTE je (1916-1922) branio tezu, da kolageno tkivo postaje ekstracelularno i da predstavlja »albuminoidni koagulum unutarnjeg milieua« poput fibrina. Kod zarašćivanja kožnih rana hipotetske fermentativne supstancije, koje potječu iz stanica, pretvaraju niti fibrinoznog koagulata u čvrste snopove vezivnih niti.

Istraživanje postajanja argirofilnih vlakana znatno je pridonijelo shvaćanju morfogeneze fibrilarnih mezenhimalnih struktura uopće. Već smo izložili, da većina današnjih autora i onako shvaća, da argirofilna vlakna predstavljaju prvi morfološki izraz tih struktura. Naročito su novija embriološka istraživanja i pokusi kulture tkiva gotovo jednoglasno poduprli staru Henleovu ekstracelularnu teoriju o nastajanju vezivnih vlaknaca. O tim je istraživanjima opširno pisao HUZELLA.⁴⁰

HUZELLA⁴¹ je (1925) na osnovu svojih istraživanja argirofilnih fibrila u ovojnicama ptičjeg jajeta došao do zaključka, da ta vlakna nastaju u amorfnoj osnovnoj supstanciji. Ta je neke vrste »unutarnji sekret« stanica, i to ne samo vezivnog već i epitelijalnog porijekla, a formalna struktura fibrila zavisi od dinamičkih silnica vlakna i unutarnje tkivne napetosti. Slično misli i PLENK,⁴² koji je u Schafferovu institutu (1927) istraživao argirofilna vlakna u svim organima osim u c. ž. s. On piše, da nediferencirani materijal za tvorbu fibrila ne daju samo stanice veziva u užem smislu, nego i drugi mezodermalni elementi kao masne stanice, endotelijalne stanice i glatki i poprečno prugasti mišići.

BAITSELL i HARISON⁴³ (1925) drže također na temelju embrioloških istraživanja, da se fibrele stvaraju u galertnoj supstanciji bez stanica, koja je izlučevina iz tkiva zametnih listića prije pojave mezenhima. ALFEJEVA,⁴⁴ učenica MAXIMOWA, dokazala je (1926), da se argirofilna vlakna pojavljuju u embrionalnim ovojnicama bez ikakva sudjelovanja mezenhimalnih stanica, a da kasnije prelaze u kolageno vlakna. Do istog je rezultata došao i SNESSAREW.⁴⁴

MAXIMOW (1928 i 1929)⁴⁵ decidirano piše, da argirofilna vlakna nastaju u kulturama tkiva sasvim ekstracelularno nekim procesom kristalizacije ili precipitacije, kod koga se koloidni sol pretvara u gel djelovanjem nepoznatih faktora, vjerojatno kemijske naravi; oni izlaze iz tijela fibroplasta i difundiraju u koloidni medij. Istovremeno je i HUZELLA⁴⁶ isto zaključio. On je mogao eksperimentalno utjecati na smjer rasta fibrila mijenjajući pravac napetosti, kojoj je izložio kulturu. BLOOM (1929), Mc KINNEY (1929), CHLOPIN (1931),⁴⁷ učenici MAXIMOWA, pa i M. LEVI (1932),⁴⁸ BOFILL-DEULOFEU (1932), OLIVO (1932), RUMJANCEVA i SUNCOVA (1935), LEVI-MONTALCINI (1937) i SACERDOTE (1938)⁴⁹

⁴⁰ V. citat pod ¹⁵.

⁴¹ L. c. 35-38.

⁴² L. c. 412. V. citat pod ⁹.

⁴³ Cit. po HUZELLA l. c. 39.

⁴⁴ Ibidem 40.

⁴⁵ Ibid. 87.

⁴⁶ Ibid. 88.

⁴⁷ Ibid. 96.

⁴⁸ Ibid. 91.

⁴⁹ Ibid. 99.

u svojim nalazima dokazuju ekstracelularno i ekstraplazmatsko nastajanje i argirofilnih fibrila u kulturama vezivnog tkiva.

DOLJANSKI i ROULET (1933)⁵⁰ su na osnovu proučavanja kultura tkiva također zaključili, da se vezivne fibrile diferenciraju u samoj tkivnoj limfi, intercelularnoj tekućini, krvnoj plazmi ili u staničnim sekretima. Za tvorbu fibrila bio bi potreban neki direktni kontakt stanica s plazmatskom osnovnom supstancijom,⁵¹ a fibrile ne stoje u svezi sa silama napetosti, koje vladaju u kulturi tkiva.⁵² RÖSSLE,⁵³ iz čijeg instituta i potječe netom spomenuta radnja, uzima (1943) kao sasvim dokazano, da se argirofilne – a po tome i druge – vezivne fibrile stvaraju u eksudatu u tkivnim pukotinama. Te su pukotine dijelom preformirane, a dijelom otprije slijepljene, nanovo otvorene. Tako naime RÖSSLE tumači novo stvaranje fibrila kod seroznih i drugih upala jetre, gdje se vlakanca stvaraju ponajprije u Disovim prostorima, pukotinama između samih stanica jetre.

Zaključujući svoja izlaganja piše HUZELLA:⁵⁴ »Navedenim podacima iz kulture tkiva dovoljno je dokazano ekstracelularno nastajanje fibrila, a problem postajanja pomaknut je na područje fizikalne kemije«. On misli, da je osnovna supstancija sekret stanica; zajednica stanica proizvodi matičnu tekućinu, iz koje se tvore fibrile, kod čega napetost tkiva igra određenu formativnu ulogu. No on ipak dopušta, da još nije sigurno utvrđeno, koje stanice i u kojoj mjeri sudjeluju pri tvorbi vlaknaca, kakav je odnošaj između njih i fibrina i kakvo značenje imaju različni mehanički i kemijski uvjeti. HUZELLA⁵⁵ spominje istraživanja svojih učenika JENEY i TÖRÖ, po kojima se može zaključiti, da je kod stvaranja fibrila potrebna određena količina askorbinske kiseline u intercelularnoj supstanciji. Huzellin suradnik BUZÁGH (1935) dokazivao je in vitro, da se eksperimentalna tvorba vlakana iz otopine kolagena osniva na koagulaciji, a da je za tvorbu niti odlučan i neki optimalni električni potencijal i neka optimalna koncentracija kiseline.⁵⁶ Na osnovu toga zaključuje HUZELLA,⁵⁷ da ukrućivanje tekućih koloidnih otopina intercelularne supstancije krvi i vezivnog tkiva slijedi koloidno-kemijske zakone.

Istražujući zarašćivanje rana, HUZELLA je vidio u rani argirofilne fibrile prije, nego što su stanični elementi ispunili ranu. On piše,⁵⁸ da u samom sekretu rana ima vlaknata tvar (Faserstoff), koja se pod utjecajem elektrolita, kiselina i sila napetosti pretvara u argirofilna vlakna. Ta tvar bi nastala tako, da se kolagene niti otapaju u kiselom mediju upalnog područja.

⁵⁰ DOLJANSKI, L. i ROULET, Fr., *Virch. Arch.* 291, 260 (1933).

⁵¹ Ibid. 299.

⁵² Ibid. 311.

⁵³ RÖSSLE, R., *Virch. Arch.* 311, 252 (1943).

⁵⁴ HUZELLA I. c. 104.

⁵⁵ Ibid. 105.

⁵⁶ Ibid. 191.

⁵⁷ Ibid. 189.

2. O sudno-vezivnom aparatu centralnog živčanog parenhima

A. Histologija

Centralni živčani organi posjeduju pravo vezivo samo u svojim ovojcima i u stijenkama krvnih sudova. (BIELSCHOWSKY,⁵⁹ SPIELMEYER,⁶⁰ JAKOB⁶¹ i PETERSEN.⁶²) Ovdje nas zanimaju samo mezodermalni elementi u živčanom parenhimu.

Poznato je,⁶³ da krvni sudovi s mezenhimalnim elementima prodiru iz pije tek u 5. fetalnom mjesecu u dotada isključivo ektodermalno tkivo mozga i hrptenjače. Pija čini membranoznu granicu (*membrana limitans accessoria, intima piae*) prema centralnom organu, a KEY-RETZIUS drži, da je ona pokrivena i pijalnim endotelom. Krvni sudovi kod prodiranja iz meninga uvlače sa sobom u živčano tkivo *intimu piae* poput rukavice, i tako nastaju oko njih Key-Retziusovi pijalni lijevci. Pijalna je prevlaka posve stopljena s vanjskim zidom adventicije.

U čitavoj akcesoriji većih moždanih sudova imade mezenhimalnih vlaknatih struktura, pa i argirofilnih, no adventicija se uz nešto kolagenih i elastičnih vlakana čitava sastoji od spleta argirofilnih mrežastih vlakana. Na kapilarama uz endotel i nježnu elastičnu membranu ima tanka adventicija iz argirofilnih fibrila u spiralnim turama.⁶⁴

Između susjednih kapilara i prekapilara centralnog živčevlja postoje spojevi, tanke solidne gredice, »cordons unitifs« (RAMON Y CAJAL⁶⁵). RANKE⁶⁶ ih opisuje kao solidne spojne mostiće adventicijalne plazme, koji su ispunjeni srebrnim fibrilama; njih je već i HENLE (1839) vidio, ali su ih ponovno otkrile tek metode impregnacije. *Cordons unitifs* dolaze na različnim mjestima: mnogo ih ima u sivoj supstanciji hrptenjače, a rijetki su u kori velikog mozga.

JAKOB⁶⁷ piše, da vanjska granica adventicije sudova mozga nije oštra i da se na njoj ne može ustanoviti endotel; BIELSCHOWSKY⁶⁸ smatra vjerojatnim, da takav endotel doista postoji. No općenito je mišljenje, da su mezenhimalni elementi u stijenci sudova i ektodermalno živčano tkivo odijeljeni, iako kapilarna mreža prodire u svim smjerovima kroz parenhim centralnih organa. WEIGERT⁶⁹ je kazao, da su sudovi za c. ž. s. isto tako nešto strano kao pia mater. Granicu između mezenhima i ektoderma

⁵⁸ Ibid. 215–223.

⁵⁹ BIELSCHOWSKY, M. u BUMKE-FOERSTER, *Handbuch der Neurologie* 1, 119 (1935).

⁶⁰ SPIELMEYER, W. u *Histopathologie des Nervensystems* 1922, 192.

⁶¹ JAKOB, A. u *Anatomie und Histologie des Grosshirns* 1, 189 (1927).

⁶² PETERSEN, H. u *Histologie und mikroskopische Anatomie* 1935, 762.

⁶³ Poznatije činjenice i shvaćanja citiraju se po netom navedenim autorima.

⁶⁴ JAKOB I. c. 183, BIELSCHOWSKY I. c. 124.

⁶⁵ RAMON Y CAJAL, *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*, 1, 519 (1909) i 2, 7 (1911).

⁶⁶ RANKE, O., *Z. Neur.* 27, 228 (1915).

⁶⁷ L. c. 182.

⁶⁸ L. c. 123.

⁶⁹ Cit. po SCHRÖDER, P., *Einführung in die Histologie und Histopathologie des Nervensystems*, 2. Aufl. 1920, 38.

čini s jedne strane opisana već *intima piaie*, vanjska stijenka adventicije, a s druge strane glija. Ovu je posljednju proučavao HELD.⁷⁰ On je svojim posebnim metodama bojadisanja vidio trodimenzionalni sincicijalni glijaretikulum, u koji su uklopljene sve stanice glije, a koji prema piji i prema sudovima tvori protoplazmatske membrane; to je »marginalna glija« sa svojim vanjskim slojem. Ta *membrana limitans gliae perivascularis* upravo je srasla s *intima piaie*. HELDOVO shvaćanje o marginalnoj gliji prihvatili su gotovo svi neurohistolozi, pa i ARNOLD⁷¹ u svojoj modernoj studiji. HELD je mislio, da je neoštećena mezodermalno-pijalna granica prolazna za procese izmjene tvari prema obje strane, a djelomice i za celularne elemente.

CAJAL ne prihvaća HELDOVO mišljenje o sinciciju glije; samo pojedine stanice makroglije šalju protoplazmatske nastavke na vanjsku stijenku adventicije kao »krajnje nožice«. HORTEGA⁷² ima posebno mišljenje o podrijetlu mikroglije, koja se obično i zove njegovim imenom. On je sam naziva mezoglijom, jer smatra, da je mezodermalnog podrijetla. Mikroglija se name specifičnom metodom impregnacije nađe u živčanom parenhimu tek onda, kad je mezoderm s krvnim sudovima urastao u mozak, – dakle nakon 5. fetalnog mjeseca, – a ima je više na mjestima, gdje je pija tijesno srasla s mozgom. Neki su autori prihvatili to shvaćanje, iako HOLZER, METZ i SPATZ⁷³ pa BIELSCHOWSKY⁷⁴ i JAKOB⁷⁵ smatraju, da to još nije dokazano. No ovaj posljednji ipak predmnijeva, da bi stanice mikroglije mogle biti jezgre nekog finog mezodermalnog limfnog sistema ili da bi bile smještene u pukotinama živčanog ektoderma.

Sasma je još problematično važno pitanje limfnih sudova i strujanja tkivnog soka u c. ž. s. Vodeći neurohistolozi slažu se, da u živčanom parenhimu nema preformiranih, zatvorenih, posebnih limfnih sudova,⁷⁶ nema sistema kanala s endotelijalnim zidnim elementima.⁷⁷ Adventicijalni Virchow-Robinov prostor, koji čine oka adventicijalne vlaknate mreže, jedini je, koji komunicira s likvorskim prostorom u mozgovnim ovojnica. BIELSCHOWSKY (1935)⁷⁸ izričito kaže, da još treba točnog istraživanja, kako se vrši izmjena sokova između seruma krvi i tkiva kapilara i ektodermalnih tkivnih sastavnih dijelova živčanog parenhima. Dok MONAKOW⁷⁹ hipotetski raspravlja, kako tekućina struji preko ependima kroz otvorene likvorske pukotine, BIELSCHOWSKY sumnja, da je to pod normalnim okolnostima moguće. On misli, da moderno istraživanje glije govori u prilog shvaćanja, da se strujanje sokova obavlja intra-

⁷⁰ HELD, H., Mschr. Psychiatr. 54, 360–416 (1909).

⁷¹ ARNOLD, W., Z. Neur. 175, 144–180 (1942).

⁷² Cit. po BIELSCHOWSKY, l. c. 101.

⁷³ METZ u. SPATZ, Z. Neur. 100, (1926).

⁷⁴ L. c. 102.

⁷⁵ L. c. 190.

⁷⁶ SPIELMEYER l. c. 197.

⁷⁷ BIELSCHOWSKY l. c. 124.

⁷⁸ Ibid. 126.

⁷⁹ Cit. po JAKOBU l. c. 191.

plazmatski preko glioznog sincicija, koji tvore anastomotski spojeni nastavci makrodendroglije i oligodendroglije. Sam HELD⁸⁰ držao je, da je to vjerojatnije samo nuzgredni put, a glavno strujanje sokova da se zbiva u interglioznim tkivnim pukotinama, koje se kao gliozne komorice jasno vide u marginalnoj gliji.

B) Histopatologija

Neurohistolozi se više od drugih histologa bave srebrnim metodama impregnacije, koje su oni prvenstveno i izradili. Tako su se oni, obrađujući histopatološke probleme mezoderma c. ž. s., zanimali za argirofilne tvorbe mezenhimalnog porijekla prije, no što je bilo općenito prihvaćeno njihovo značenje za studij mezenhima. To je svakako koristilo poznavanju patoloških pojava na sudno-vezivnom aparatu živčevlja, a to se vidi na prvi pogled, ako usporedimo, što su i kako su NONNE i LUCE⁸¹ pisali o tim pojavama 1903. god., i kako o tome pišu u osnovnim priručnicima SPIELMEYER (1922) i JAKOB (1927). Ovi posljednji autori kod tumačenja histopatologije mezenhima polaze od istraživanja darovitog NISSLOVA učenika O. RANKEA, a uz njih i brojni drugi.

RANKE (1915)⁸² je mislio, da postoji sincicijalna mezenhimalna mreža, koja sadržava sastavne dijelove s jezgrom i bez jezgre, dakle čistu sin-ektoplazmu, u kojoj nastaju fibrile. Ta sincicijalna mezenhimalna mreža sudjeluje kod progresivnih reakcija proliferacijom mreže kao takve i tvorbom slobodnih stanica. Oba se procesa nalaze kod tipičnog razmekšanja u odrasлом mozgu. Iz vanjskog zida adventicije razvija se »fibroplastička mreža« siromašna jezgrama i slobodne histiogene »Wanderzellen«. Iz fibroplastičkih mreža dolazi do obilne diferencijacije srebrenih fibrila, koje se dijelom impregniraju kolagenom, a mnoge ostaju u primarnom stanju. Ovo je posljednje naročito značajno za HENLEOVE sudovne mostiće (»cordons unitifs«), u kojima se po RANKEOVU mišljenju zbiva i stvaranje novih sudova. Kod nekih drugih patoloških procesa nalazi RANKE samo bujanje fibroplastičke mreže bez tvorbe slobodnih stanica. »Mreža sudnih mostića«, koja tako nastaje, tvori se na osnovu preegzistentnih međusudnih mostića, koji su uvijek siromašni jezgrama, a ponekad dapače i bez jezgre. Tako bi nastale mrežice, koje su SNESAREW i ACHÚCARRO opisali 1911. god. u kori kod paralize, a nalaze se i kod »arterioskleroze, u žarištima multiple i tuberozne skleroze kao i u luetičnim i tuberkuloznim tvorbama«.

Pozivajući se na oskudicu poznatih činjenica RANKE naziva svoje shvaćanje »provizornom skicom«, na što su, čini se, kasniji autori zaboravili. On sam tako kaže, da se o regresivnim reakcijama mezenhimalne

⁸⁰ L. c. 408.

⁸¹ NONNE u. LUCE, *Pathologische Anatomie der Gefäße u. Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems* – FLATAU, JACOBSON u. MINOR, 1903.

⁸² V. citat pod 19, l. c. 230 i dalje.

mreže s jezgrama zna još manje nego o progresivnim, a posve je oskudno znanje o mrežastim strukturama bez jezgre.⁸³

U histopatologiji mozga neprestano se ističe važnost ušćuvanosti ili oštećenja ektodermalno-mezodermalne granice, koju čini marginalna glija i *intima piaie*. To je prvenstveno NISSLOVA zaslug.⁸⁴ Tako se govori o ušćuvanoj, neoštroj, djelomice ili posve uklonjenoj granici. Ondje, gdje je kod nekrotskih i kod jačih nekrobiotskih procesa oštećeno i gliozno tkivo, koje tu granicu sačinjava, granica je svakako oštećena. Kao tip razgradnje u takvim žarištima dolazi »tip mezodermalne razgradnje« (SCHRÖDER⁸⁵) odnosno »mješovita gliozno-mezodermalna razgradnja« (SPIELMEYER⁸⁶); kroz prekinutu granicu probijaju se u samo žarište uz mezodermalne stanice i sudove i fibroplastički skupovi stanica. U reparativnoj fazi stvaranja brazgotine imamo argirofilnih i kolagenih mezenhimalnih fibrilarnih struktura uz sve jače bujanje glije.⁸⁷

U neurohistopatologiji se kompleks degeneracije luči upravo po tome, što nema oštećenja te mezodermalno-ektodermalne granice, pa se procesi razgradnje i organizacije zbivaju samo po ektodermalnom tipu reakcijom glije.

Nalaz argirofilnih fibrila u kori mozga kod paralize bio je NISSLU isprva čudan; on je naime tada još mislio, da je ta spomenuta granica kod paralize sačuvana. No kad su se te fibrile našle i kod drugih upalnih procesa, tumačili su autori, da se i kod paralize, koja je upala, fibroplastično tkivo iz nabujalih adventicija tura kroz oštećenu granicu ektoderma te ispunjava defekt, koji je nastao upalnom alteracijom. SPIELMEYER⁸⁸ misli, da je tako i kod eksperimentalne gljivične encefalitide pa i u žarištima multiple skleroze.

Proučavajući zaraslice SPIELMEYER⁸⁹ je baš u nalazu reparativnog sudjelovanja mezoderma u formi bujanja sudova ili fibroplastičke mrežice vidio kriterij, da osnovni proces nije degenerativne naravi. No to nije apsolutno pravilo. I u nekrobiotičnim žarištima, kakva su t. zv. »Rindenverödung«, koje je opisao ALZHEIMER,⁹⁰ gdje je proces po svim znakovima degenerativne naravi, uz sačuvanu strukturu i neoštećenu gliju imamo u žarištima i mezenhimalnih fibroplastičkih mrežica s novo nastalim sudovima i fibrilarnim tvorbama.⁹¹ Stoga JAKOB⁹² kaže, da i kod degenerativnih »intenzivnih i proširenih« procesa, gdje glija sama ne

⁸³ U prvom slučaju RANKE spominje kapilarnu fibrozu, gdje dolazi do nestajanja jezgara u adventiciji kapilara moždane kore i do kolagenizacije, a u drugom slučaju misli na lamelarne tvorbe u stijenci krvnih sudova.

⁸⁴ SPIELMEYER l. c. 351.

⁸⁵ L. c. 93.

⁸⁶ L. c. 366.

⁸⁷ SPIELMEYER l. c. 375.

⁸⁸ Ibid. 203.

⁸⁹ Ibid. 427.

⁹⁰ Cit. po JAKOBU l. c. 376.

⁹¹ SPIELMEYEROV nalaz bujanja krvnih sudova i mezenhimalne argirofilne mrežice i kod pseudoskleroze, koja je izrazito degenerativan proces, vidjet ćemo kasnije.

⁹² L. c. 395.

može ispuniti prostora, dolazi do bujanja mezenhimalnih fibroplastičkih mrežica, pa nastaje *status impletus glio-fibrosus*.

U upalnim i u degenerativnim žarištima dolazi do bujanja i debljanja adventicije krvnih sudova žarišta; stvori se više argirofilnih vlakana, koja kasnije i kolageniziraju. Autori misle, da je kod upalnih procesa uzrok toksično-podražajne naravi. Teže je shvatiti uzrok bujanja adventicije kod degenerativnih procesa. Ondje bi ta reakcija bila simpatična: nakupljanje masno-zrnatih stanica u oknima adventicijalne mreže bilo bi uz toksično-podražajne momente produkata raspadanja neki mehanički podražaj za tvorbu fibroplastičkih mreža. Osim toga bi i kod oba procesa igralo ulogu i slabljenje otpora tkiva zbog nestanka parenhima (SPIELMEYER⁹³).

Odebljanje većih kapilarnih sudova može zavarati istraživača, da se radi o umnožavanju sudova u nekom žarištu. CERLETTI⁹⁴ je istaknuo, da je pupanje sudova pravi kriterij stvaranja novih sudova. Pa i većina patoloških anatoma (MARCHAND, SALTYSKOW i dr.) drži, da novostvoreni sudovi nastaju obično pupanjem iz starih. Ovome je slično Rankeovo shvaćanje: fibroplastične se mrežice spuštaju iz adventicije duž spojnih mostića starih sudova. SCHRÖDER⁹⁵ spominje, da se nove kapilare mogu stvoriti i tako, da se spojni mostići između kapilara »otvore i postanu prohodnima«.

3. O nalazu argirofilnih vlakana u centralnom živčanom parenhimu s naročitim obzirom na multiplu sklerozu

Po histološkoj karakteristikci, a naročito po tipu razgradnje u žarištima može se multipla skleroza ubrojiti u degenerativne ili u alterativno-upalne procese. Ne ćemo govoriti o nalazima argirofilnih struktura kod nekrotičnih i nekrobiotičnih žarišta, gdje je granica između mezenhima i ektoderma očito uklonjena, nego samo o nalazima kod procesa srodnih multiploj sklerozu.

A. Nalaz kod progresivne paralize, difuzne skleroze, pseudoskleroze i diseminiranog encefalomyelitisa

SNESSAREW⁹⁶ je 1911. god. pomoću modificirane metode po Bielschow-skom kod progresivne paralize otkrio žarišta u moždanoj kori, u kojima je našao »fibrilarno-retikularno« tkivo bez posebnog nakupljanja fibroplasta. On je mislio, da zid Virchow-Robinova prostora stvara retikularne tvorbe, koje izrastaju kao slobodne fibrile u moždanu supstanciju

⁹³ L. c. 352.

⁹⁴ Ibid. 368.

⁹⁵ L. c. 75.

⁹⁶ SNESSAREW, P., *Neurol. Zentralbl.* 30. 590 (1911).

i kasnije se mrežasto poređaju. Tada je i ACHÚCARRO⁹⁷ pomoću svoje metode kod slučaja juvenilne paralize našao u žarištima srednjih slojeva kore iste komplicirane spletove argirofilnih vlakana. Spletovi su prodirali iz adventicije, a neke okrugle stanice na križanjima vlakana »mogle bi biti fibroplasti«. GRZYWO-DABROWSKI⁹⁸ istraživši veći broj paraliza našao je u kori, u bijeloj supstanciji i u talamusu i striatumu bujanje adventicije većih sudova i metlasto prodiranje pojedinih fibrila duboko u živčano tkivo. Sitni sudovi u žarištima često su među sobom spojeni tankim vezivnim fibrilama, koje ponekad tvore i finu mrežicu.

JAKOB⁹⁹ je 1915. kod difuzne infiltrativne skleroze tipa *Schilder* u većini jako upalno infiltriranih žarišta našao argirofilne fibrilarne strukture. U akutnim žarištima nježne fibrile tvore u Virchow-Robinovu prostoru guste mreže. Vlakna su samo rijetko kada obavijena finom plazmom. »Fibrilarno-retikularno« vezivo prolazi kroz intimu pije ili tako, da se stvore spojevi susjednih kapilara, ili da ono difuzno prodire u okolno tkivo. Starija su žarišta čitava ispunjena »sincijalnom mrežom«, koja jasno pokazuje vezu sa sudovima, a da je granica »sudnog veziva oštro povučena intinom piae«. ¹⁰⁰ NEUBÜRGER¹⁰¹ je u jako infiltriranim žarištima difuzne skleroze mozga vidio također prodiranje fibrila iz adventicije u nervozni parenhim; neki od najdebljih konvoluta fibrila bili su kolagenizirani. SIEMERLING i CREUTZFELDT¹⁰² su u područjima jačeg raspadanja svježih žarišta sklerozirajućeg encefalitisa našli na mnogo mjesta bujanje vlakana, koja »upravo urastaju« iz sudova u ektodermalno tkivo. GUTTMANN¹⁰³ je kasnije (1925) kod istog oboljenja te nalaze potvrdio. On misli, da bujanje tih vlakana označuje razliku prema običnim žarištima multiple skleroze. I NEUBÜRGER¹⁰⁴ je tada tu reakciju sudno-vezivnog aparata u obliku bujanja kapilara i vlakana smatrao upalnom reakcijom i tipičnom barem za starija žarišta difuzne skleroze, a kod multiple skleroze vrlo je rijetka.

SPIELMEYERU je razumljiva ovakva mezenhimalna reakcija, jer on smatra, da su ovi procesi upalno-alterativne naravi; nejasan mu je bio nalaz kod jednog slučaja pseudoskleroze odnosno kod dva slučaja Wilsonove bolesti.¹⁰⁵ U *nucleus caudatus* našao je enormno stvaranje sitnih sudova i bujanje srebrnih fibrila upravo kao u nekom nekrotičnom žarištu, a da tu nije bilo jačeg raspadanja tkiva. U istim je slučajevima

⁹⁷ ACHÚCARRO, N., *Z. Neur.* 7, 375.

⁹⁸ GRZYWO-DABROWSKI, *Z. Neur.* 24, 89.

⁹⁹ JAKOB, A., *Z. Neur.* 27, 290 (1915).

¹⁰⁰ Ibid. 306. Histopatološki nije uvjerljivo, da je slučaj čista difuzna infiltrativna encefalitida; uz veliku centralnu demijelinizaciju u frontalnom režnju u makroskopskom nalazu spomenuta su pojedina žarišta i u drugim partijama mozga.

¹⁰¹ NEUBÜRGER, K., *Z. Neur.* 73, 343 (1921).

¹⁰² SIEMERLING, E. u. CREUTZFELDT, H. S., *Z. Neur.* 68, 217 (1923).

¹⁰³ GUTTMANN, E., *Z. Neur.* 94, 62 (1925).

¹⁰⁴ NEUBÜRGER, E., *Zbl. Neur.* 41, 1 (1925).

(Kingov nalaz kod 11 slučajeva difuzne skleroze bit će spomenut u idućem odsjeku.)

¹⁰⁵ SPIELMEYER, W., *Z. Neur.* 57, 312 (1920).

bilo u *nucleus lentiformis* i jačih žarišta raspadanja no bez mezenhimalne reakcije. SPIELMEYER nije u ovim izrazito degenerativnim procesima vidio neko primarno oštećenje biološkog graničnog sloja, a nije mu bila jasna ni svrha organizacije, pa misli, da je dublji uzrok mezenhimalnog bujanja u još nepoznatoj naravi procesa.

HENNEBERG¹⁰⁶ je prikazujući slučaj diseminiranog encefalitisa spomenuo nalaz vezivnog zarastanja u žarištima s potpunim oštećenjem osnih valjaka. Tako je i PETERS¹⁰⁷ u jednom jako raspadnutom žarištu diseminiranog negnojnog encefalitisa, odnosno akutne multiple skleroze našao jaku argirofilnu mrežicu.

B. Nalaz u žarištima multiple skleroze

RANKE¹⁰⁸ 1915. god. usput spominje, da se u žarištima prave multiple skleroze (m. s.) nadu fibroplastičke tvorbe mrežica kao sudno-mostovna mreža (Gefäßsbrückennetz). O takvu je nalazu tek SPIELMEYER¹⁰⁹ više priopćio 1920. On je u supkortikalnim žarištima obične m. s. vidio u periferiji kortikalne zone žarišta umnožene sudove, među kojima se kroz nabujalu gliju razapinju spojni mostići i mreže. Nalaz mu je razumljiv, jer on smatra m. skl. upalnim procesom.

BIONDI¹¹⁰ je 1924. svojom metodom impregnacije u dva (od tri istražena) slučaja kronične m. s. ustanovio vezivnu mrežu u žarištima. Ova je u kontinuiranoj svezi s adventicijom suda, te iz nje izlazi. Gredice mreže, koja često prolazi kroz čitavo žarište, djelomice su grube i obiluju protoplazmom. Najčešće su u bijeloj supstanciji, ali nisu konstantan nalaz. Vidio ih je i u talamusu, ali je kora pošteđena, što se dobro vidi u žarištima, koja pogađaju koru i moždinu. U nekim je žarištima vidio neko mrvljenje i raspadanje mrežice, pa tako tumači, što ih nema u svim žarištima; on čak misli, da su mreže samo prolazna pojava. U tumačenju postanka mrežice priklanja se Rankeovu shvaćanju.

HECHST¹¹¹ je kod akutne m. s., za koju misli da se samo po tempu procesa razlikuje od obične, našao na preparatima po Perdrauu bujanje adventicijalnih fibrila i njihovo prodiranje u živčani parenhim u formi mrežica i kompaktnih snopova. HECHST misli, da taj nalaz nije čest.

PETERS¹¹² objavljujući opsežnija istraživanja metodom Perdrau govori o sudjelovanju veziva u organizaciji polisklerotičnih žarišta. Istražio je 10 slučajeva kronične m. s. On govori o jačoj ili slabijoj mezenhi-

¹⁰⁶ HENNEBERG, *Neurol. Cbl.* 35, 652 (1916).

¹⁰⁷ PETERS, G., *Z. Neur.* 153, 356 (1935).

¹⁰⁸ L. c. 231.

¹⁰⁹ SPIELMEYER, *Z. Neur.* 351.

¹¹⁰ BIONDI, G., *Schw. Arch. Neur. Psych.* 15, 311 (1924).

¹¹¹ HECHST, B., *Arch. Psych.* 100, 491 (1933).

¹¹² PETERS, G., *Z. Neur.* 155, 178 (1936).

malnoj mrežici napetoj između sudova; nju je našao u 7 slučajeva, i to u 4 slučaja u svim, a u 3 slučaja samo u nekim od istraženih žarišta. Analizirao je pojedine faktore u svezi s pitanjem postanka mrežica, ali nije opazio nekih pravilnih odnošaja. Žarišta s jakom i ona s jedva primjetljivom alteracijom osnih valjaka pokazivala su sad jaku, a sad nikakvu tvorbu mezenhimalne mreže. Isto je tako i kod jake ili slabe perivaskularne infiltracije. U svježim žarištima nije našao mrežica, te misli, da vezivo proliferira tek nakon očišćenja žarišta, kao i gliafibrile. Gušće mrežice našao je u žarištima s gušćom gliozom, a u ona tri slučaja, gdje nije našao veziva, nije bilo ni jače glioze. Ni veličina žarišta nije od utjecaja; jedino u sasvim malenim žarištima nije bilo mreža. Najjače su mreže u centru, ali ima ih i pjegasto podijeljenih po cijelom žarištu. Ni lokalni faktor nije od stalnog značenja, jedino u supkortikalnim žarištima bujanje ne prelazi u koru. PETERS misli, da bi uz upalni momenat mogao biti uzrokom i podražaj zbog poremećenja statike tkiva, koje je izazvano raspadom mijelina.

KING¹¹³ je 1937. god. istraživao 13 slučajeva m. s. i 11 slučajeva difuzne skleroze uglavnom Horteginom metodom za vezivo. Kod m. s. našao je u 4 slučaja lako, u 5 umjereno, a u 4 znatno bujanje mezodermalnih fibrila u živčanom parenhimu. Vidio je 2 tipa vezivne reakcije: 1. različito jaku izgradnju perivaskularne mreže; 2. difuzno prodiranje u parenhim finih vlakana, koja polaze od kapilara ili prekapilara. Ali našao je i debljih vlakana, koja nisu u svezi s vlaknima adventicije i za koja naslućuje da nastaju u parenhimu. Te je mezenhimalne strukture našao u svježim žarištima, pa i u donjim partijama kore, iako slabije izražene. Slabijih mrežica bilo je i u sjenovitim žarištima. Nije našao odnošaja između stupnja infiltracije, intenziteta glioze i raspada osnih valjaka prema jakosti proliferacije fibrila. Nigdje nije našao nikakvih fibroplasta. Zbog toga KING pretpostavlja, da i druge mezodermalne stanice možda sudjeluju kod tvorbe fibrila, a naročito stanice nediferenciranog tipa, kao što su mikroglija i makrofagi, koje se nalaze u samom žarištu. 4 od 11 slučajeva difuzne skleroze nisu pokazivala vezivne proliferacije; u 3 slučaja je proliferacija bila umjerena, sličnog tipa kao u m. s.; u 4 slučaja bila je kvantitativno i kvalitativno drugačija: postojale su guste mrežice finih vlakana, koje su se najvećim dijelom razvijale nezavisno od sudova. (FRIEDRICHU, po čijem sam referatu ovo citirao, kod pojedinih je slika sumnjivo, da li je autor vidio baš samo mezenhimalne mreže ili i nastavke nabujalih Hortegastanica.)

Opisani su slučajevi m. s., gdje je došlo do izrazitih žarišta razmekšanja i cističnih tvorba uz jaku vezivnu organizaciju tih defekata. Takva žarišta predstavljaju rijetkost, a ta razmekšanja vjerojatno ni ne stoje u svezi s osnovnim oboljenjem.¹¹⁴

¹¹³ KING, L., *Arch. of Path.* 23, 338-349 (1937); *Zbl. Neur.* 86, 17 (Friedrich).

¹¹⁴ PETERS, G., *Z. Neur.* 153, 369 (1935).

II. VLASTITI MATERIJAL

Za istraživanje argirofilnih fibrila u žarištima m. s. imao sam na raspolaganju dijelom čitave mozgove s hrptenjačom, dijelom samo pojedine komadiće živčanog parenhima od 11 slučajeva. 6 je slučajeva iz bolnice Vrapče, gdje su bili klinički promatrani i obducirani, a za materijal u ostalih 5 slučajeva zahvaljujem g. prof. Saltykowu, nadstojniku patološko-anatomskog instituta Sveučilišta u Zagrebu.

1. Tehnika histopatološke obradbe

Za histopatološku pretragu uzimao sam ona mjesta, gdje su se već makroskopski mogla vidjeti ili naslutiti žarišta demijelinizacije. Rezove smo dobivali prvenstveno metodom smrzavanja, jer se tako mogu usporedno istraživati različiti elementi u živčanom tkivu. Uz preparate mezenhimalnih elemenata kod svakog žarišta rezanog pomoću smrzavanja izradili smo i preparate s bojadisanim mijelinskim ovojcima po SPIELMEYEROVOJ metodi, preparate masti po HERXHEIMER-Scharlachrot metodi ili sa Sudan III. po ROMEISU ili Sudan-DAHI ili Scharlachrot-Aceton, preparate s bojadisanim fibrilama glije po HOLZEROVOJ metodi, preparate s impregniranim osnim valjcima po metodi BIELSCHOWSKOGA i preparate po VAN GIESONU za kolageno vezivo. U pojedinim slučajevima neka su žarišta bila primarno fiksirana u 96% alkoholu, uklopljena u celoidin, a rezovi bojadisani thioninom ili kresyl-violetom po modificiranoj metodi prema NISSLU za stanične elemente ili impregnirani po metodi prema ACHÚCARRU i KLARFELDU za argirofilne strukture. U nekim slučajevima izrađeni su i preparati mijelinskih vlakana po metodi KULTSCHITZKY-WOLTERSA.

Za impregnaciju argirofilnih mezenhimalnih struktura služila je metoda po PERDRAU i modifikacija te metode, koja je izrađena u našem laboratoriju.

Impregnacija vezivnog tkiva po PERDRAU¹¹⁵

1. Fiksacija u formolu. Blokovi prije rezanja na smrzavanje dolaze na 24 sata u tekuću vodu, a zatim 24 sata u aqua dest.
2. 15–20 μ debeli rezovi leže kroz 20–30 minuta u Kal. hypermangan. 0,25%.
3. Iza ispiranja u aqua dest. dolaze rezovi u ovu otopinu:

Oksalna kiselina	1 g
Kal. sulfurosum	1 g
Aqua dest.	200 cm,

u kojoj se drže dok ne pobijele.

4. Inspirati 3–4 sata u aqua dest. i mijenjati posude.
5. Preko noći prenijeti u argent. nitric. 2%.

¹¹⁵ SPIELMEYER, W., *Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems* 1930, 140.

6. Kratko isprati u aqua dest. i prenijeti u sljedeću srebrnu otopinu: Na 5 cm 20% argent. nitric. dodaju se 2 kapi 40% natrijeve lužine. Tome se dodaje kap po kap toliko amonijaka, dok se talog ne otopi; tada napuniti vodom do 50 cm.

U toj otopini ostaju rezovi 40–60 minuta.

7. Kratko isprati u aqua dest., prenijeti u 10% formol (s aqua fontis) kroz 10 min.

8. Isprati, pozlatiti, fiksirati, isprati.

9. U 80% alkohol, navući na predmetno staklo, osušiti, dehidrirati u alkoholu; Xylol, Canada-Balsam.

Modifikacija metode po PERDRAU¹¹⁶

1. Isto kao kod originalne metode.

2. 15–20 μ debeli rezovi hvatani u redestiliranoj vodi dolaze kroz 5 minuta u 3% Kal. hypermangan.

3. Nakon ispiranja u redestiliranoj vodi dolaze rezovi u otopinu oksalne kiseline i kal. sulfurosum kao u originalnoj metodi, dok ne pobijeje.

4. U redestiliranoj vodi dobro isprati.

5. Rezovi u 2% argent. nitric. 20 minuta kod 50–55° C.

6. Dva puta isprati u aqua redest. i prenijeti u otopinu amonijakalnog srebra, pripremljenu kao u originalnoj metodi, gdje stoji 15 minuta.

7. Dva puta isprati u redestiliranoj vodi, prenijeti u 20% neutralni formol kroz 10 minuta.

Dalje kao u originalnoj metodi.

Modifikacija se sastoji uglavnom u tome, da se skрати vrijeme, naročito ono boravka rezova u argent. nitric. 2%, što se postigne pomoću termostata. Kod originalne metode prođe cca 20 sati od rezanja do uklapanja u Canada-Balsam, a kod modifikacije je to vrijeme skraćeno gotovo na cigli 1 sat!

Bojadicane slike i mikrofotografije izradili smo sami; posljednje kao Contax-Kleinbildmikrophotographie s 2 $\times$ povećanom kopijom.

2. Kazuistika

1. B. D., rod. 1889.

Početak bolesti: 1932., slabost hoda.

Tok bolesti: polagano progredijentan, 1934. spastička parapareza, ataktični fenomeni, disartrija, euforični debilitet, pleocitoza; od 1936. intencioni tremor, pojačana ataksija, progredijentna tjelesna slabost.

Exitus 8. II. 1939. Marasmus. Sepsis.

Makroskopski nalaz: Na frontalnim rezovima kroz mozak mnoštvo diseminiranih sivosmedih žarišta, ponajviše supkortikalno, različite veličine do zrna kukuruza; jaki subependimalni demijelinizirani rub uz lateralni ventrikl, naročito u t. zv. »Wetterwinkel«; nekoliko žarišta u bazalnim ganglijama i moždanom deblu.

Mikroskopski nalaz:

Kronično supkortikalno žarište iz frontalnog reznja. Jaka, djelomično anizomorfna gliozna; nema infiltracije, nema masti; osni valjci djelomice jače alterirani. U slici

¹¹⁶ Kod tehničke obradbe sudjelovao je laborant IVAN ŠKRLEC.

po PERDRAUu jaki gusti mrežasti splet fibriloze¹¹⁷ uz znatno odebljale krvne sudove (k. s.). Mrežasti elementi djelomice kolagenizirani, stijenka k. s. gotovo homogeno fuksinofilna.

Supkortikalno kronično žarište samo s umjerenom izomorfnom fibrilozom, dijelom u svezi s odebljalim k. s.; jaka anizomorfna gliozna; ostale karakteristike kao u prije opisanom žarištu.

3 kronična supkortikalna žarišta s anizomorfnom gliozom; u 2 dosta razbacanih većinom slobodnih anizomorfni fibrila, a u 1 tek nekoliko fibrila; k. s. odebljali.

2 subakutna supkortikalna žarišta s umjerenim okruglo-staničnim infiltratom, s odebljanjem k. s., bez fibrila.

Subakutno supkortikalno žarište s nekoliko razbacanih slobodnih fibrila.

U kortikalnom kroničnom žarištu demijelinizacije bez glioze samo kapilarna fibroza uz 2 cordons unitifs.

Kronično periventrikularno žarište; demijelinizacija po tipu izbljedenja; jaka izomorfna, djelomično anizomorfna gliozna, ostaci okruglostaničnog infiltrata. Vrlo prošireni i vrlo odebljali k. s. Između njih je razapet rijetki rahli fibrilozni splet. Na preparatu po VAN GIESONU samo je stijenka sudova crvena.

Nekoliko žarišta kroničnog karaktera na rezu kroz talamus. U griseumu samo odebljali k. s., a u jednom žarištu, koje zahvaća medularnu supstanciju, samo u ovoj grubi izomorfni fibrilozni splet.

2. G. R., rod. 1884.

Početak bolesti: 1909. diplopija, neuritis retrobulbaris.

Tok bolesti: 1914. ponovljeni mah, diplopija, neuritis retrobulbaris, dizatrija i psihičke promjene: blesavost, afektivni labilitet, moralna depravacija, smetnje sjećanja. 1923. psihičke smetnje su izrazite. 1931. lude megalomanske ideje, cerebelarne smetnje; visus i fundus ocul. b. o. 1937. spastička paraplegija s kontrakturama, inkontinencija, uznapredovala demencija, smetnje vida, manjak abdominalnih refleksa. 1938. pridolazi nistagmus.

Exitus: 27. VI. 1939. Sepsis, tbc. pulmon. chron.

Makroskopski: Mozak 998 g, općenita atrofija naročito u frontalnom režnju, proširenje ventrikla. Mnogobrojna žarišta po sivoj i bijeloj supstanciji naročito supkortikalno i periventrikularno u »Wetterwinkel«, a veličine zrna prosa do graška. Žarišta u bazalnim ganglijama, cerebelumu i hrptenjači.

Mikroskopski: U 1 frontalnom i 1 parijetalnom supkortikalnom kroničnom žarištu bez masti i bez infiltracije uz jaku anizomorfnu gliozu i djelomičnu alteraciju osnih valjaka odebljanje sudova, nikakvih fibrila.

Parijetalno žarište istih karakteristika pokazuje razbacane slobodne fibrile.

U frontalnom žarištu obilje okruglostaničnog infiltrata, jaka anizomorfna gliozna, splet argirofilnih niti, koje su djelomice kolagenizirane; žarište je primarno fiksirano u 96% alkohola.

Nekoliko supkroničnih supkortikalnih žarišta u okcipitalnom režnju s malo masti, malo infiltrata, s jakom anizomorfnom gliozom. Uz srp stražnjeg roga (»Sichel«) jaka alteracija osnih valjaka. Tu su jaki, gusti spletovi argirofilnih niti, a u ostalim žarištima porazbacane većinom slobodne fibrile. Posvuda odebljali k. s.

Nekoliko kortikalnih žarišta u frontalnom, parijetalnom i okcipitalnom režnju bez reakcije sa strane glije s kapilarnom fibrozom i nekoliko cordons unitifs. Svježe kortikalno žarište pokazuje tek neznatno odebljanje k. s.

Velika periventrikularna žarišta oko prednjeg i stražnjeg roga postraničnih klijetka kao i subependimalno u IV. klijetki, koja su kroničnog, a dijelom i supkroničnog karaktera; jaka alteracija osnih valjaka, mjestimice potpuni nedostatak, anizomorfna gliozna, odebljanje i relativno umnoženje k. s., ali tek rijetke disperzne anizomorfne slobodne fibrile.

Žarišta u bazalnim ganglijama kroničnog karaktera: glija pokazuje samo bujanje astrocita bez tvorbe vlakana, k. s. nešto odebljali, fibrila nema.

¹¹⁷ Točno značenje upotrebljenih izraza opisano je u idućem poglavlju.

Kronično žarište u capsula interna: jaka anizomorfna gliozna, odebljanje k. s. i među njima rahli splet fibrila.

Sjenovito žarište (Markschattenherd) na prerezu kroz olivu: izomorfna gliozna, bez infiltracije, jako odebljanje k. s., s kojima je spojen jaki anizomorfni fibrilarni splet na rubu žarišta.

U malom mozgu veliko kronično žarište zahvaća koru i nucleus dentatus. U međularnom dijelu izomorfna gliozna, nema infiltracije, umjerena alteracija osnih valjaka. Jako zadebljanje i upravo umnoženje k. s. Ispod zrnatog sloja upravo su jasno izomorfno poredani mrežasto isprepleteni snopovi fibrila (sl. 12).¹¹⁸ U ostalim dijelovima žarišta disperzne dijelom izomorfne, dijelom anizomorfne slobodne fibrile (sl. 13). Vidi se, kako reakcija mezenhima dopire samo do nedemijeliniziranog dijela. U kortikalnom dijelu žarišta nema reakcije glije, nešto kapilarne fibroze, a u zrnatom sloju sasvim rijetke slobodne anizomorfne fibrile.

U poprečno prerezanom akutnom žarištu medule spinalis samo odebljali k. s.

Akutno uzduž presječeno žarište u bijeloj supstanciji medule spinalis (sl. 5 i 6) pokazuje sasvim svježe raspadanje mijelina; u zrnatim stanicama hematoksilinofilne tvari; obilje masno-zrnatih stanica mladih forma, nikakve upalne infiltracije na preparatu po modificiranoj Nisslovoj metodi; osni valjci nabubрили, nikakve reakcije sa strane vlaknaste glije, a ni jasne reakcije plazmatske glije. Perivaskularni prostori prošireni, scrozno prožeti, olabavljeni, a i čitavo žarište izgleda prožeto tekućinom; pojačan adventicijalni fibrilarni crtež, koji gotovo svagdje prelazi u metlastu i mrežastu fibrilozu; uz ovu i jaka izomorfna fibriloza slobodnih, većinom izoliranih, dijelom isprepletenih uzdužnih vlaknaca; samo deblji sudovi nešto kolagenizirani; nigdje fibroplasta.

U uzdužnom, centralno smještenom sjenovitom kroničnom žarištu medule spinalis jako odebljanje k. s. i disperzne fibrile, koje su u svezi s k. s.

3. A. Fr., rod. 1921.

Početak bolesti: 1940. sa smetnjama hoda i parastezijama.

Tok bolesti: Progredijentan, aditivan, spastična parapareza, smetnje vida; iza lumbalne punkcije nagla paraplegija. 1941. paraplegija s kontrakturama, Wackeltremor, Ny, temporalna dekolracija papile, smetnje uriniranja.

Exitus: 7. III. 1942. Urosepsis.

Makroskopski: Mozak 1800 g. Na površini moždanog debla prosijavaju smeđa, oštro ograničena žarišta, koja dijelom konfluiraju. Ventrikularni sistem proširen za $\frac{1}{2}$. Na frontalnim prerezima brojna žarišta do veličine leće, ponajviše na granici korteksa, jasan »Wetterwinkel«, žarišta u bazalnim ganglijama i produženoj moždini.

Mikroskopski: U kroničnom supkortikalnom žarištu odebljali k. s., umjerena disperzna izomorfna fibriloza, koja je samo djelomice u svezi s k. s.

Kronično subependimalno žarište u talamusu s nešto odebljalim k. s., a samo na jednom mjestu, uz rub ventrikla rahla dijelom izomorfna slobodna fibriloza.

Suprakronično žarište zahvaća putamen i kapsulu internu; u kapsularnom dijelu žarišta izomorfna gliozna. Na jednom mjestu (sl. 11) uz rub capsul. int. nekoliko debljih snopića izomorfnih fibrila, a inače po kapsularnom dijelu više disperznih izomorfnih fibrila uz odebbljale k. s. U griseumu nema fibriloze. Nema infiltracije, neznatna alteracija osnih valjaka.

Suprakronično žarište u ponsu; pojedine masno-zrnate stanice i nekoliko limfocita i plazma stanica oko k. s.; u snopovima bijele supstancije izomorfna gliozna. Tu je i odebljanje k. s. i jak splet dijelom izomorfne, dijelom anizomorfne fibroskleroze. Očitičci sive supstancije, koji su u žarištu, pokazuju nježnu ali markantnu impregnaciju stijenke kapilara in toto bez fibriloze.

4. B. G., rod. 1908.

Početak bolesti: Vjerojatno 1929., parestezije i smetnje vida.

Tok bolesti: 1938. dizmetrija, dizartrijska, razlika refleksa, euforički debilitet. 1939. ataksija, spasticitet, intencionalni tremor, Ny, euforički debilitet jasan, progresivno pogoršanje.

¹¹⁸ Kratica sl. znači uvijek odnosnu sliku u prilogu.

Exitus: 26. IX. 1942. Tbc. pulmon. et intestini. Sepsis.

Makroskopski: Mozak 1290 g. Na moždanom deblu prosijavaju ograničena žarišta, koja konfluiraju. Na frontalnim prerezima brojna diseminirana žarišta po bijeloj mozadini, bazalnim ganglijima, subependimalno oko III. klijetke, u pontopedunkularnoj regiji.

Mikroskopski: Žarište u desnom frontalnom režnju supkroničnog karaktera zahvaća koru i moždinu; u lokalnoj gliju ima nešto masti. U medularnom dijelu žarišta dosta gusta anizomorfnia glioza; u 6. kortikalnom sloju tek nekoliko astrocita; umjerena alteracija osnih valjaka. U medularnom dijelu obilje zadebljanih k.s.; u kortikalnom dijelu jasno vidljive in toto nežno impregnirane kapilare. Samo u 6. sloju i u graničnom dijelu moždine ima horizontalno poredanih fibrila, koje su se negdje poredale u rahli splet (*sl. 10*). Upravo se jasno vidi, kako fibrile prelaze preko piramidalne ganglijske stanice, koje su modificiranom metodom Perdrau također umjereno impregnirane. Te fibrile nisu u svezi s k.s. U dubljem medularnom dijelu žarišta nema fibrila.

U okcipitalnom režnju kronično supkortikalno žarište s jakim anizomorfnom glio-
zom. Pojačani crtež k.s. Samo mjestimice rijetke disperzne fibrile.

Na prerezu kroz bazalne ganglije kronično subependimalno rubno žarište, 2 kronična žarišta u talamusu, 2 u capsula interna; u njima odebjali k.s., nema fibrila.

U ponsu nekoliko žarišta kroničnog karaktera. Gusta, dijelom izomorfnia, dijelom anizomorfnia glioza u bijeloj supstanciji; u otočićima sive supstancije i subependimalno tek rahla glioza. Svagdje odebjali i relativno umnoženi k.s.; rijetke disperzne fibrile, naročito u tektalnim žarištima. U jednom žarištu s najjačom glio-
zom vidi se i jači izomorfnii splet fibrila u medularnoj partiji žarišta (*sl. 14*), a u pripadnom otočiću sive supstancije samo istaknuti kapilarni crtež s jasnim cordons unitifs.

Na rezu olive više kroničnih žarišta; u svima pojačani k.s., a samo na jednom mjestu u bijeloj supstanciji umjereni splet fibriloze.

5. K. V., rod. 1906.

Početak bolesti: 1927. prolazna hemipareza lijevo.

Tok bolesti: 1938. drugi mah sa spastičnom paraparezom; 1942. Ny, izbljeđenje papila, dizmetrija, intencionalni tremor, nema abdominalnih refleksa. Nema jasnih psihičkih smetnja. Ther.: Chinin.

Exitus: 17. XII. 1942. Sepsis.

Makroskopski: Mozak 1350 g. Sveukupno 8 jedva pronađenih sitnih žarišta veličine zrna gorušice ili leće, razbacanih supkortikalno, u bazalnim ganglijima, subependimalno, u ponsu i u oblongati.

Mikroskopski: U kroničnom supkortikalno-kortikalnom žarištu iz frontalnog režnja jaka glioza; u medularnom dijelu tek nešto zadebljanih k.s., nikakve fibrile.

U supkroničnom, supkortikalnom žarištu istog režnja odebjali k.s., ništa fibriloze.

U kroničnom žarištu okcipitalnog režnja uz kljun stražnjeg roga lateralne klijetke odebjanje k.s.s., nigdje fibriloze, a tako je i u jednom subakutnom žarištu istog prereza.

U periventrikularnom supkroničnom i u 2 kronična žarišta odebljanje k.s.; nema fibrila. U jednom kroničnom žarištu (*sl. 16*) tek nekoliko posve rijetkih, disperznih, finih izomorfnih fibrila, koje su i dosta slabo impregnirane. U istom polju ima i nekoliko slabo vidljivih mrvičastih vlaknastih tvorba, koje izgledaju kao raspadnute fibrile.

Supkronično žarište medule spinalis s odebjalim i relativno umnoženim k.s. Na rubu žarišta ulaze iz pije sasma površno nekoliko sitnih spletova u parenhim.

U ovom slučaju bila su pretražena sva pronađena žarišta i to u svim prerezima.

6. P. F., rođena 1903.

Početak bolesti: 1925. hemipareza lijevo.

Tok bolesti: Progredijentno pogoršanje, spastično-ataksična parapareza, Nystagmus, suženje vidnog polja, teška dizmetrija, euforična demencija. Ther.: Ca-chinin.

Exitus: 28. XII. 1942. Sepsis.

Makroskopski: Mozak 1075 g. Mnoštvo žarišta na frontalnim prerezima do veličine zrna kukuruza naročito supkortikalno u centralnoj masi bijele supstancije, kortikalno, u »Wetterwinkel«, u bazalnim ganglijima, u desnom nucleus dentatus cerebelli, u ponsu, duž hrptenjače.

Mikroskopski: U subakutnom supkortikalnom žarištu frontalnog reznja odebljanje k. s., dijelom izolirana disperzna fibriloza, dijelom metlasta rahla mrežica uz k. s.

U 2 supkortikalna kronična žarišta istoga reznja jako relativno umnoženje k. s., koji čine neku mrežicu. Osim toga u oba žarišta između sudova razapeta mrežica dosta gustih i grubih fibrila.

U kortikalnom žarištu samo neznatno odebljanje prekapilara.

U velikom kroničnom periventrikularnom subependimalnom žarištu nekoliko disperznih fibrila.

U subakutnom supkortikalnom žarištu bijele supstancije malog mozga disperzna fibriloza. U supkroničnom žarištu, koje zahvaća i nucleus dentatus manje disperznih fibrila, a u samoj vrpici nucleus dentatusa tek odebljanje kapilarne mreže.

7. (Prof. SALTYSKOW 142/32.) T. D., rođena 1897.

Primljena na neurološku kliniku 19. VI. 1931. s paraplegijom; remisija i konačno pogoršanje.

Exitus: 8. III. 1932. Urosepsis. Tbc pulmon. et intestini.

Makroskopski: Obilje porazbacanih žarišta do veličine graška uglavnom u bijeloj supstanciji mozga, oko nucleus dentatusa cerebelli, u bazalnim ganglijima.

Mikroskopski: Veliko supkortikalno žarište, koje je na jednom pretežno modularnom kraju kroničnog, a na drugom kraju dijelom i subakutnog karaktera. Ovim dijelom zadire žarište i preko granice korteksa, što se dobro vidi u preparatu masti, gdje u korteksu nema masno-zrnatih stanica. Preparat po Holzeru pokazuje u jednom kraju žarišta gustu anizomorfnu gliozu, a u drugom, gornjem kraju više izomorfnu rahliju gliozu: u cijelom žarištu je gliozna pretežno u rubnom dijelu. K. s. su po cijelom žarištu odebljali, naročito u donjem dijelu, gdje čine sastavni dio gustog anizomornog spleta srebrnih fibrila. Argirofilna mrežica u kroničnom dijelu žarišta (*sl. 1*) upravo je razapeta između k. s. Kod većih povećanja (*sl. 2*) to se još bolje vidi, te se čini, da se fibrile odvajaju od adventicijskog spleta bilo pojedinačno bilo u gustim snopovima te se onda dalje raširuju. Nigdje se ne mogu naći jezgre fibroplasta. Na pojedinim mjestima križanja fibrila osnovna se supstancija čini tamnije impregniranom, ali se kod najvećeg povećanja (*sl. 4*) vidi, da je to križanje još finijih niti, a ne homogena masa. Splet je smješten u centru: veći dio ruba između demijeliniziranog i nedemijeliniziranog dijela medularne supstancije upravo je posve čist od argirofilnih elemenata, ali na jednom mjestu toga ruba (*sl. 3*) pojedini odebljali k. s., a s njima neke vezane i slobodne fibrile prelaze čak i u nedemijelinizirano područje. U gornjem, svježijem dijelu žarišta nalaze se uglavnom slobodne, mjestimice dosta guste izomorfno poredane fibrile. U demijeliniziranom području korteksa, koje pripada ovom žarištu, ima zadebljanih prekapilara i jasan poseban kapilarni crtež. Tu imamo u najdonjem sloju i nekoliko finih, slobodnih izomornih fibrila. U gornjem dijelu žarišta nalazi se oko k. s. i nešto okruglastaničnog infiltrata.

U supkroničnom supkortikalnom žarištu jaka anizomorfna gliozna, mjestimice dosta izraženi infiltrat te odebljali k. s. s proširenim adventicijskim nrorstima. Na jednom mjestu tog žarišta (*sl. 8*) dosta slobodnih, finih, izoliranih fibrila izomorfno toku sudova. Na drugom mjestu (*sl. 9*) istog žarišta sasna rahli splet od nekoliko fibrila vezanih uz k. s.

U drugom, manjem supkortikalnom žarištu istih karakteristika i iz istog preparata rijetke slobodne izomorfne disperzne fibrile, koje su tek gdje gdje u svezi s k. s. (*sl. 15*).

U 2 manja supkortikalna subakutna žarišta s izrazitom infiltracijom samo odebljali k. s. bez fibriloze.

Veliko kronično periventrikularno žarište stopljeno je s drugim, manjim subakutnim. U kroničnom žarištu uz odebljale k. s. nalazimo u vanjskom dijelu žarišta rijetke slobodne izomorfne fibrile. U svježem žarištu više izomornih i anizomornih fibrila, koje su dijelom vezane uz k. s.

Na poprečnom prerezu medule spinalis kronično žarište u stražnjem snopu pokazuje rijetku grubu fibrilozu vezanu uz odebļjale k. s.

Na uzdužnom prerezu medule spinalis 2 kronična žarišta u lateralnim snopovima. U njima odebļjali k. s., a samo u jednom žarištu grube izomorfne fibrile, koje su većinom vezane uz sudove.

8. (Prof. SALTĶKOW 203/14.)

Makroskopski: U formolu fiksirani komadići mozga, moždanog debla, medule spinalis s jasno sivkastosmeđim žarištima.

Mikroskopski: Subakutno subependimalno žarište iz zida postranične klijetke, dosta okruglostaničnog infiltrata, slaba reakcija fibrilarne gļije; odebļjali k. s., kapilare izgledaju mrežasto umnožene. U dubljim slojevima žarišta disperzna fibriloza i dosta cordons unitifs.

Kronično talamično subependimalno žarište. Vrlo malo infiltrata, izomorfna gļioza. Zadebļjali k. s.; dosta fibrila, koje dijelom slobodne, dijelom vezane čine nekoliko sasma rahlih snopića.

Na rezu kroz olivu nekoliko kroničnih žarišta s vrlo malo infiltrata i slabom izomorfnom gļiozom. U bijeloj supstanciji srednje izražena fibriloza, negdje disperzna, negdje fini splet, a uglavnom u svezi s k. s.

Na poprečnom prerezu kroničnog spinalnog žarišta odebļjali k. s. i pokoja slobodna fibrila.

Subakutno spinalno žarište u bijeloj supstanciji na uzdužnom prerezu ima nešto infiltrata i malo fibrila gļije, dosta odebļjelih sudova i razbacanih izomorfnih fibrila uz sudove.

9. (Prof. SALTĶKOW 271/13.)

Makroskopski: U komadićima medule spinalis nekoliko žarišta.

Mikroskopski: Kronično sjenovito poprečno spinalno žarište bez infiltrata, bez masti, s dosta vlakana gļije; grubi k. s. i odebļjala vezivna pijalna septa.

Suprakronično uzdužno spinalno žarište, slab infiltrat, umjerena izomorfna gļioza. Vrlo grubo zadebļjali k. s. (sl. 7). Izrazita pretežno izomorfna fibriloza, koja je uglavnom vezana uz k. s. U donjem dijelu žarišta splet fibriloze, koje je očito nastao od zadebļjanih obliteriranih sitnih sudova, jasno je anizomorfnog mrežastog karaktera.

10. (Prof. SALTĶKOW 312/09.)

Makroskopski: Komadići medule spinalis sa sivkastosmeđim žarištima.

Mikroskopski: U 2 kronična poprečna spinalna žarišta s anizomorfnom gļiozom, odebļjali k. s. bez fibriloze.

Veliko uzdužno spinalno žarište pretežno suprakroničnog, na jednom kraju subakutnog karaktera s malo infiltrata; osni valjci relativno ušćuvani, izomorfna umjerena gļijaskleroza. Jako zadebļjanje k. s. Fibrile u bijeloj supstanciji u formi grubog ali rahlog spleta u djelomičnoj svezi s k. s. U svojoj supstanciji tek nekoliko fibrila, a kapilare su grublje oertane.

11. (Prof. SALTĶKOW 110/11.)

Makroskopski: Nekoliko komadića hrptenjače i produžene moždine sa žarištima.

Mikroskopski: Na poprečnom prerezu kroz medulu oblongatu kronično sjenovito žarište s izomorfnom gļijasklerozom; odebļjali k. s. i jaki anizomorfnu fibrilozni splet.

Na poprečnom prerezu hrptenjače suprakronično žarište s odebļjalim i relativno umnoženim k. s.; umjerena infiltracija, ušćuvani osni valjci, pojedine rijetke slobodne fibrile.

Na uzdužnom prerezu hrptenjače jedno kronično i jedno subakutno žarište u bijeloj supstanciji bez infiltrata s jakim alteracijom osnih valjaka, s odebļjalim k. s. i obiljem izomorfnog fibriloznog spleta.

Na prerezima kroz medulu spinalis vidi se i tipična sekundarna degeneracija uzlaznih puteva.

3. Sinoptički i kritički prikaz

Radi proučavanja argirofilnih mezenhimalnih elemenata obradio sam materijal iz 11 slučajeva klinički i anatomske utvrđene multiple skleroze. U 7 slučajeva taj je materijal bio kompletan, a u ostala 4 sastojao se samo od pojedinih u formolu sačuvanih komadića.

U kazuistici sam opisao 101 žarište. Za pretragu sam uzimao u svakom slučaju sva žarišta vidljiva na tipičnim prerezima, a nastojao sam ih uzeti iz različitih važnih dijelova c. ž. s. U svakom je žarištu po pravilu bila istražena slika mijelinskih ovojnica, masti, osnih valjaka, staničnih i vlaknatih glioznih elemenata i vezivnih struktura. Držeći se tehničkog principa, da se od svake metode izrade po 3 uspješna preparata, pretražio sam cca 2000 preparata. Gdje nije bilo argirofilnih struktura u živčanom parenhimu u prva 3 preparata jednog žarišta, pretraživao sam dalje isto žarište, a ako je i tada nalaz bio negativan, tražio sam i pregledao žarišta iz susjedstva.

Upotrebljena je bila metoda impregnacije po Perdrau i vlastita modifikacija te metode. Vlastita modifikacija (*sl. 1, 2 i 3*) čini se barem toliko selektivnom kao i originalna metoda (*sl. 6*). Kod posljednje nalazimo čak više precipitata, a kod modifikacije su ponešto impregnirani pojedini stanični elementi naročito jezgre (*sl. 10*), što nam se čini prednošću; tako bi se eventualno impregnirale i jezgre fibroplasta.

U 7 klinički obrađenih slučajeva radilo se o tipičnoj kroničnoj progresivnoj multiploj sklerozi s povremenim remisijama i egzacerbacijama. Manifestno oboljenje trajalo je od 2 godine (slučaj 3.) pa do 30 godina (slučaj 2.), prosječno oko 10 godina. Uzrok smrti je u 2 slučaja (3. i 7.) bila urosepsa, u ostalima sepsa, koja je u 2 slučaja (4. i 7.) bila kombinirana s tuberkulozom.

A. Opći opis pregledanih žarišta multiple skleroze

U 7 slučaja bila su po svem c. ž. s. razbacana tipična žarišta različite veličine i lokalizacije. Neka su bila jedva zamjetljiva, a druga su zauzimala široke rubove duž postranih klijetka ili su bila poput zrna graha ili još veća, no najveće veličine zrna leće. Najviše ih ima i u bijeloj supstanciji velikog mozga, i to supkortikalno i subependimalno, a naročito u t. zv. »Wetterwinkel« (STEINER), u vanjskom uglu lateralnih ventrikla. Zatim dolaze često žarišta u bazalnim ganglijima, meduli spinalis, moždanom deblu, ponsu i oblongati. Pojedina žarišta nađena su i u malom mozgu, a negdje i više njih u kori velikog mozga. Vrlo su rijetka i sitna žarišta bila u slučaju 5., koji je klinički davao tipičnu sliku multiple skleroze kroz 15 godina.

Od histopatoloških karakteristika proučenih žarišta spomenut ću samo ono, što je u svezi s daljim izlaganjima.

Demijelinizacija, strukturna i kemijska promjena mijelinskih ovojnica zbiva se ponajčešće tako, da se mijelinske ovojnice raspadaju u

grudice i mrvice (Elzholzova tjelešca), koja gube tinktorijelna svojstva mijelina, u prvom redu hematoksilinofiliju, a dobivaju svojstva neutralnih masti. Kapljice se masti nalaze u masno-zrnatim, odnosno zrnatim stanicama, koje su gliogenog porijekla.¹¹⁹ Te se stanice isprva nalaze još *in loco*, fiksne su, imaju oblik tipičnih mikroglijastanica; kasnije se zaokružuju i nagomilaju u adventicijskim prostorima k. sudova (*sl. 5*), gdje postepeno gube svoj masni zrnati sadržaj. Uz ovaj redoviti tip raspadanja postoji demijelinizacija po tipu izbljeđenja u žarištima istog slučaja, ali znatno rjeđe; mijelinske se ovojnice stanje, zapravo izbljede, a u okolnom tkivu i oko k. s. nalaze se masno-zrnate stanice. Žarišta su demijelinizacije okrugla i obično oštro ograničena. Sam oblik je varijabilan i stoji u savezu s apozicionim rastom žarišta. I u našem materijalu nalaze se sjenovita žarišta (Markschattenherde-SCHLESINGER), u kojima je demijelinizacija u čitavom žarištu samo parcijalna.

Oсни su valjci po pravilu relativno sačuvani: u svježim žarištima su nabubriili (DOINIKOW, André THOMAS), a u starijim rareficirani, deformirani, no svakako su upadljivo sačuvani prema potpunom nestanku mijelinskih ovojnica. Ganglijske stanice su tek neznatno oštećene.

U svježim se žarištima nalazi plazmatska reakcija glije, astrociti bujaju, a u starijim žarištima obilno produciraju glijafibrile u obliku izomorfne ili anizomorfne glioze prema tome, odgovara li poredaj fibrila glije osnovnom planu tkiva, naročito poredaju mijelinskih ovojnica, odnosno osnih valjaka.

U adventicijskom prostoru nalazimo slabiji infiltrat limfocita i pojedinih plazma stanica, t. zv. okruglostanični infiltrat.¹²⁰

Morfološkom metodom teško je odrediti vremenski razvoj patološkog procesa. Obično se svježina i starost žarišta m. s. određuju prema slici

¹¹⁹ SALTZYKOW l. c. 289 piše, da je najvjerojatnije, da zrnate stanice nastaju od vezivnih adventicijskih stanica. No čini mi se, da je vjerojatnije, da nastaju i od glija-stanica, u prvom redu mikroglije, prema različitim procesima razgradnje. (SPIELMEYER l. c. 180)

¹²⁰ Histološki kompleks upale, naročito infiltrat stanica, koji nademo u žarištima srednje dobi, ne mora po mome mišljenju značiti, da je sama upala primarnog karaktera. Ona može biti reakcija na prvotno degenerativno oštećenje mijelina. SPIELMEYER (*Histopathologie* ... 424-429) govori o simpatičnoj ili bolje rečeno simpatičnoj formi upalne reakcije u smislu shvaćanja LUBARSCHA i BORSTA. Pa i SALTZYKOW (l. c. 229 i 543) samo cijeljenje rana zove upalnim procesom. Tako bismo kod m. s. mogli govoriti, s histopatološkog aspekta, o reparativnoj formi upalnog procesa.

Kod tipične m. s. nalazimo neznatno izraženi histopatološki kompleks upale, a sam infiltrat nalazimo tek u subakutnim i supkroničnim, a ne u akutnim žarištima. Slike staničnih infiltrata akutnih žarišta na preparatima po Nisslu ne djeluju uvjerljivo. Potrebna je kontrola slikom masti. Uvjerio sam se, da mnoge od tih »stanica infiltrata« pripadaju masno-zrnatim stanicama, koje su djelomice već odložile svoj sadržaj. Time ne mislim kazati, da definitivno smatram, da m. s. ne ide u upalne procese; ovdje se o tom i ne može diskutirati. Serozna prožetost rijetko nađenih akutnih žarišta pobuđuje sumnju, da se radi o eksudativnoj pojavi, pa da su žarišta m. s. posljedica *serozne upale* (RÖSSLE, EPPINGER). Na to pomišlja i sam Rössle u jednoj od svojih posljednjih radnja. (RÖSSLE, R., *Über die serösen Entzündungen der Organe. Virchow's* 311. 278 (1943)).

masti. U ovoj sam radnji podijelio proučena žarišta na akutna, subakutna, supkronična i kronična po sveukupnoj procjeni svih elemenata, koje nađemo selektivnim metodama u jednom žarištu. U akutnom se žarištu nađe svježiji raspad mijelina s djelomice hematoksilofilnim karakterom, zrnate stanice su još ponajviše u žarištu fiksne, *in situ*, osni su valjci nabubрили, glija ili ne pokazuje reakcije ili postoji samo plazmatski progresivnet glije, k. sudovi su u svojoj adventiciji rahlo prošireni. I čitavo žarište izgleda rahlo, prožeto seroznim eksudatom, naročito u blizini k. s. U subakutnom žarištu su zrnate stanice ponajviše mobilizirane oko k. s., gdje nađemo i stanični infiltrat, astrociti počinju s tvorbom pojedinih fibrila, a žarište postaje kompaktnije. U supkroničnom žarištu je manje masti u lokalnoj gliji i oko k. s., gdje nađemo još nešto infiltrata, u žarištu je izražena fibrilarna glijoza i rarefakcija osnih valjaka. U kroničnom žarištu ima kapljica masti tek u kojoj perivaskularnoj stanici, ima vrlo malo infiltrata stanica, žarište je očišćeno, a jaka glijaskleroza je izraz reparacije.

U histopatološkoj slici m. s. najčešća su kronična žarišta. Od 101 pretraženog žarišta 60 je kroničnih, 21 je supkronično, 18 subakutnih, a 2 su akutna. Takav je nekako odnos i između žarišta u pojedinom slučaju. U slučaju 2., koji je najdužeg kliničkog trajanja (oko 30 godina), našao sam baš ona 2 akutna žarišta uz 15 kroničnih, 5 supkroničnih i 1 subakutno. Ali m. s. je i tu proteus-bolest. Tako imademo slučaj 3. s najkraćim trajanjem (event. 2 godine), pa sam tu našao samo 3 kronična i 4 supkronična žarišta. Svakako treba uvijek računati sa slučajnošću, koja nam donosi pod nož i vidno polje jednom svježije, a drugi put kronično žarište, no ipak je odnos kroničnih prema akutnim žarištima suviše upadljiv. I u jednom te istom žarištu naići ćemo na različite karaktere starosti žarišta, što odgovara apozicionom rastu žarišta m. s. Nerijetko imamo u jednom dijelu žarišta sliku sasma kroničnog karaktera, a u drugom dijelu sliku akutnog ili subakutnog. Često se uz rub kroničnog žarišta nađe sasma svježiji proces demijelinizacije.

I u našim preparatima vide se razlike između žarišta u bijeloj supstanciji, koja su tipična, i kortikalnih žarišta odnosno žarišta u sivoj supstanciji. Tu je drukčiji način čišćenja raspadajnih produkata, a drukčija je i reakcija glije. U svježim žarištima površnih slojeva kore velikog mozga razgradnja je masti fiksna, mast je samo u lokalnoj gliji i odlazi u perivaskularne prostore bez vidljivog posredovanja mobilnih zrnatih stanica. U kroničnim kortikalnim žarištima nema ni bujanja fibrilarne glije. Tako se ponašaju i kortikalna žarišta maloga mozga, siva supstancija bazalnih ganglija: *caudatum* i *nucleus lentiformis*, vrpca *nucleus dentatus cerebelli* i *nucleus olivaris inferior* i otočići sive supstancije ponsa. Siva supstancija medule spinalis, a donekle i talamusa i donjih slojeva kore velikog mozga pokazuje više sličnosti s tipičnim medularnim žarištima.

Kao primarni element, koji se u žarištima m. s. selektivno impregnira srebrom po metodi Perdrau ili vlastitom modifikacijom te metode, jesu argirofilna vlaknaca, argirofilne fibrile. One su svjetlijeg ili zatvorenijeg tamnocrnog tona. Okrugle su, glatke, zavijene ili ravne, a kod najvećeg povećanja (sl. 4) pokazuju po pravilu homogenu strukturu. Debljina im je raznolika. Jasno se razabira, da su u primarnom obliku to sasvim tanke niti poput najfinijih fibrila glijе (sl. 4, 6 i 8), a da su deblje fibre, vlakna tek spletovi tanjih niti, koje ne možemo mikroskopski razmrsiti. Vlakna su različne debljine ne samo u različnim preparatima, već i u jednom vidnom polju. Rijetko su solidna (sl. 8, 12 i 15), već se deblje vlakno obično raščinja u pojedine tanje niti, koje se odvajaju bilo pojedinačno bilo više njih i onda među sobom dalje prepleću (sl. 7). Pokoje se vlakno upravo jasno račva u svoje fibrile (sl. 6). Vlaknaca zbog tih svojstava raspletanja i prepletanja lako tvore na mjestima veće gustoće rjeđi ili gušći splet.

Vlaknaca u žarištu možemo podijeliti u ona, koja su izvan granice adventicijalnog prostora, dakle izvan marginalne glijе u samom živčanom parenhimu, i u ona, koja čine adventiciju samih krvnih sudova. Prednji morfološki opis odnosi se na obje vrste vlaknaca, ali se lakše primjenjuje kod onih prve vrste. U svježim su žarištima vlakna adventicije k. sudova rahlo nabujala. U starijim žarištima, a to je u pretežnoj većini, adventicija i čitava stijenka k. s. izgleda kod grubog, malog povećanja kao tamna, kompaktno impregnirana homogena masa (sl. 2), pa se tek kod većeg povećanja i kod povoljnih optičkih uvjeta razmrsi u splet pojedinih vlaknaca (sl. 4). Tako je i kod prekapilara. Nešto su drukčije morfološke prilike kod kapilara osobito kod onih u žarištima sive supstancije (sl. 10 i 14). Tu je čitava stijenka kapilara *in toto* impregnirana manje ili više finom sivom presvlakom srebra, u kojoj se samo naslućuje diferenciranje najfinijih fibrila.¹²¹

Ni u jednom preparatu, pa ni u akutnim žarištima nisam mogao izvan najužeg područja k. sudova naći fibroplasta odnosno staničnih elemenata, koji bi se mogli smatrati za takve. Pa ni u samim adventicijama nisam našao naročito umnoženje takvih stanica, a svakako nije bilo kakvih »jezgričavih fibroplastičnih mreža«, koje bi prodirale izvan granice adventicije.

Fibrile su gole, bez zamjetljivih plazmatskih ovoja. Kod slabijeg povećanja osnovna je supstancija, doduše, na pojedinim mjestima računava i križanja fibrila izgledala nešto tamnije impregnirana, što bi se moglo činiti kao neki ovoj. No kod većih povećanja (sl. 4) razabira se, da su ta tamnija mjesta zapravo samo splet najfinijih fibrila.

Na nekim mjestima mogao sam u Perdrau-preparatima naći neke mrvičaste vlaknaste strukture (sl. 16). Kontrolom sam se mogao uvjeriti, da tu moramo računati s mogućnošću pogreške u tehničkoj obradi.¹²²

¹²¹ Ovdje se se vjerojatno i radi o membranoznim argirofilnim strukturama.

¹²² Sama tehnika impregnacije srebrom ne daje ekvivalentnu sliku u smislu Nisslo-zijh zahtjeva.

U ovoj sam radnji upotrebio neke izraze, kojima sam označio neke karakteristike argirofilnih elemenata u žarištima m. s.

Samo postojanje argirofilnih vlaknaca u živčanom parenhimu izvan granice adventicijalnog prostora, dakle *membrane perivascularis*, nazivam *fibrilozom* (sl. 6).¹²³ Tada govorim i o pozitivnom nalazu fibriloze u žarištu.

Po *intenzitetu* može fibriloza biti *gusta* (sl. 2), *izrazita* (sl. 6), *umjeren* (sl. 11 i 13) ili *rijetka* (sl. 15). Ako je izražena u znatnoj mjeri, može se govoriti i o *fibrosklerozi*, prema uobičajenom izrazu *glijaskleroza*. U žarištu mogu biti i samo neke *pojedine*, razbacane, *disperzne* fibrile (sl. 16) ili ih uopće i nema, te je nalaz negativan.

Ima različnih *tipova* fibriloze. Pojedine fibrile mogu biti *izolirane*, svaka za sebe (sl. 16), ali izolirane fibrile mogu biti i u manjim *snopovima* (sl. 13). Što je više vlaknaca, to češće komuniciraju među sobom te se isprepleću. To može biti djelomice (sl. 12) ili potpunije. Tada govorim o *spletu* fibrila. I taj može biti u obliku rjeđih ili gušćih *snopova* (sl. 6 i 7), koji kadikad izgledaju poput raščupane metle; to su *metlasti snopovi*. Drugi je oblik spleta *rahla* (sl. 9 i 10) ili *gusta mrežica* (sl. 2). Ovaj posljednji tip fibriloze svakako je najupadljiviji. Tu su vlakanca tako gusto mrežasto isprepletena i isprekrštana, da se samo gdjegdje u vidnom polju primjećuje, kako pojedine fibrile slobodno završavaju u parenhimu (sl. 4).

Gusti splet fibrila u obliku mrežice redovito je u intimnom kontaktu s adventicijalnim spletom fibrila odnosno sa stijenkom k. sudova. Mrežica izgleda kao razapeta između k. s., a adventicijalne ovojnice kao da su se rasplele u tu mrežicu fibrila (sl. 4).

No s druge strane nalazimo često fibrile, koje nemaju u vidnom polju sveze s k. s. Naročito je to često kod rjeđe fibriloze (sl. 8, 12, 15 i 16). Takvu fibrilozu nazivam *slobodnom* za razliku od *vezane*.

Između tipa posve slobodnih disperznih fibrila i tipa mrežice razapete između k. s. ima kontinuiranih prijelaza, te postoji tipična varijabilnost nalaza. Iako je rijetka fibriloza pretežno slobodna, ipak ima i pojedinih fibrila, koje su u svezi s k. s. (sl. 12 i 13). Tako i kod rahlog spleta (sl. 9) mogu sve fibrile biti u spoju s k. s. ili su pak slobodne (sl. 10). Kod fibriloze srednje gustoće najčešći je nalaz, da su pojedine fibrile ili pojedini snopovi fibrila slobodni, a drugi da su manje ili više vezani s adventicijom k. sudova (sl. 6). Tu je na nekim mjestima vidljivo, kako pojedine fibrile ili tanji ili deblji metlasti snopovi fibrila prelaze vanjsku granicu adventicije, te se razmršeni u tanje snopiće slobodno završavaju u parenhimu u nekoj udaljenosti od k. sudova.

Na nekim preparatima rahla mrežica imponira, kao da je upravo nastala jednostavnom morfološkom diferencijacijom nekih dotada nevidljivih spojnih mostića između sitnih k. s., odnosno obliteracijom tih sudova samih.

¹²³ Nalaz pojedinih cordons unitifs (CAJAL) ne može se smatrati fibrilozom.

Često se vidi, kako fibriloza slijedi plan lokalne strukture tkiva, te su argirofilne niti poredane konformno smjeru osnih valjaka (sl. 6, 7 i 12). Tada govorim o *izomorfnoj* fibrilozi za razliku od *anizomorfne*, a izraz je uzet prema analognom, u neurohistopatologiji uvriježenom izrazu za anizomorfnu i izomorfnu gliozu. Svi tipovi fibriloze mogu biti izomorfni osim mrežica, koje su naravno uvijek anizomorfne, pa i one najnježnije. Pojedine su fibrile izomorfne (sl. 8 i 15), a tako i rjeđi (sl. 11 i 14) pa i gušći snopići fibriloze (sl. 6, 7, 12 i 13). Ali i kod pojedinih fibrila, a naročito kod malo gušće fibriloze nalazimo slabiju ili jaču anizomorfiju (sl. 10, 11 i 14, i naročito sl. 9).

Fibrile su većinom u centralnim partijama žarišta (sl. 1 i 8) ali mogu biti posvuda po žarištu (sl. 6) bilo jednakomjerno razbacane bilo u grupicama, a negdje baš uza sam rub žarišta (sl. 13).

Fibrile se po pravilu nalaze u samom žarištu demijelinizacije. Kod manjeg povećanja u vrlo karakterističnom slučaju mrežice u centru žarišta (sl. 1) vidimo upravo, kako je prstenasta rubna zona žarišta bez ikakve fibriloze. Ali se kod većeg povećanja vidi, kako na određenom mjestu tog graničnog pojasa (sl. 3) imamo fibrilozu vezanu uza sudove, koja osim toga prelazi i u granično područje nedemijeliniziranog parenhima.

C. Relacije vlaknaca prema karakteru žarišta

a. Vlaknaca u stijenci krvnih sudova

U svim žarištima, bilo ili ne bilo u njima fibriloze, nalaze se histopatološke promjene k. sudova. Te su promjene različite prema lokalizaciji žarišta u bijeloj ili sivoj supstanciji te prema tome, radi li se o svježim ili starim žarištima.

U pregledanom materijalu bila su samo 2 akutna žarišta, i to u bijeloj supstanciji hrptenjače (sl. 6). Oko k. s. nalazimo proširene i nabujale adventicijalne prostore, umnožene argirofilne niti u njima, adventicija je rahla, oka adventicijalne mreže su široka.

U starijim žarištima bijele supstancije adventicije k. s. su odebljale, grubljeg crteža i znatno su bogatije argirofilnim vlaknima nego adventicije u nedemijeliniziranom parenhimu. Kod većine tih tako promijenjenih k. s. vidimo, da fibrile adventicije bilo pojedinačno bilo u rjeđim ili gušćim snopovima prelaze granicu marginalne glije, pa i tamo, gdje u žarištu imamo jasnu slobodnu fibrilozu (sl. 15). Na kapilarama se u takvim žarištima vidi »kapilarna fibroza«;¹²⁴ spiralne su ture argirofilnih niti gušće, pa kapilare naliče na prekapilare, barem u slici po Perdrauu (sl. 12). *Cordons unitifs* su na više mjesta znatno odebljali (sl. 14 i 15), te se nekad očituju kao osnovni skelet argirofilne mrežice. Kojiput se čini, da takav skelet čine uz *cordons unitifs* i obliterirane kapilare, a nastali splet je anizomorfan.

¹²⁴ SPIELMEYER I. c. 217 i 352.

Pravog pupanja k. sudova nisam u takvim žarištima primijetio; zadebljanje k. s. i markiranje sitnih kapilara, koje inače nijesu vidljive, imponira kao relativno umnoženje krvnih sudova u žarištu.

U žarištima sive supstancije, kako je to naročito vidljivo u kori velikog mozga (*sl. 10*) i u sivim otočićima ponsa (*sl. 14*), k. s. se vladaju drukčije. Tu nema većih k. s., te su samo sitniji k. s. odebljali, ali nalazimo jasno izraženu markantnu mrežu kapilarnih konvoluta. Već je opisana morfološka slika tih kapilara, koje se drukčije ponašaju od kapilara u žarištima bijele supstancije. Kod njih se naime ne vidi kapilarna fibroza, već stijenka biva fino homogeno impregnirana. Osim na spomenutim mjestima tako se ponašaju i kapilare u sivoj supstanciji *caudatuma* i *nucleus lentiformis*, u vrpci *nucleus dentatus cerebelli* i *nucleus olivaris inferior*. U žarištima sive supstancije medule spinalis i talamusa k. sudovi se ponašaju donekle sličnije onima u žarištima bijele supstancije, odebljanje adventicije k. s. je jasnije, a tako i kapilarna fibroza.

Ni u žarištima sive supstancije nisam mogao naći pupanja kapilara; stvaranje novih kapilara po Schröderovu shvaćanju može se samo naslutiti; *cordons unitifs* nalaze se često i u tim žarištima.

Svi jače zadebljali k. s. u žarištima kod bojadisanja po van Giesonu primaju u svoje adventicije obilno fuksin.

b. Fibriloza

Prelazeći na analizu odnosa fibriloze i njezinih pojedinih tipova prema čestoti nalaza po slučajima i prema različitim karakteristikama žarišta m. s. s obzirom na topiku, veličinu i pojedine histološke oznake žarišta, nužno je istaknuti teškoće, s kojima se kod toga susrećemo.

Multipla skleroza je proteus bolest po kliničkoj pa i po svojoj makroskopskoj i mikroskopskoj slici. Varijabilne su brojne karakteristike žarišta i njihov međusobni odnos, a varijabilan je i intenzitet i tip fibriloze. Jednom nađemo u prvom preparatu jako izraženu fibrilozu, a drugi put moramo pretražiti cijelo žarište, desetak preparata, pa da možda tek na jednom mjestu dođemo do pozitivnog nalaza različitog intenziteta. Na različitim preparatima istoga žarišta zna fibriloza biti različitog tipa i intenziteta, pa tako je čak i na različitim mjestima jednog te istog preparata. Granice između pojedinih tipova fibriloza i pojedinih tipova žarišta nisu oštre, već su arbitrarno povučene. Tip pojedinog žarišta i nalaz i tip fibriloze u njemu odredio sam prosječno prema svim ustanovljenim oznakama na pojedinim preparatima toga žarišta. Da udovoljimo zahtjevima statističke obrade, morali bismo na većem materijalu pretražiti baš sva žarišta pojedinog slučaja, i to svako žarište u seriji rezova. Taj zahtjev nije kod m. s. uopće ostvarljiv iz razumljivih tehničkih razloga. Tako nam i naš materijal, koji sam nastojao što rigoroznije pretražiti, pruža uglavnom aproksimativne podatke, te samo upadljiviji brojevi odnose mogu djelovati uvjerljivo. Tabela, koju donosim, služi prvenstveno lakšem pregledu.

Pregled xarista potopici, dobi i tipu fibroloze

Lokalizacija:	Cortex cerebri			Sub-cortex	Regio periventric. lam.			Thia Bar. ggl.		Caps. int.		Pons		Oli. va	Cblum medul.		Nuel. dent. cortex		Medulospin. trans.			Medulospin. longit.	Ukupno
	kron.	subkron.	subakut.		kron.	subkron.	subakut.	kron.	subkron.	kron.	subkron.	kron.	subkron.		kron.	subkron.	subakut.	kron.	subkron.	subakut.	kron.		
Dob xarista:				3	2	1							1	2	1								11
																							6
Mrežica:																							9
																							6
gusta. < izom. fibrol. < aniz.	1													1	2	1							9
umjer. < izom. fibrol. < aniz.				2	1	1																	9
				2	2									1		1							8
popod. < izom. fibrole. < aniz.																							4
				3	4									1		1							14
ukup. < izom. fibrol. < aniz.	1	1	2	2	1	1								1	1	1							19
				8	7	3	5	1	1					1	5	1	1						42
nema fibrol.	4	1	4	1	5	1	2	5	2	1	2	1	1	2									40
Ukupno xarista:	7			33			12	6	3	5	4	8	3	5	4	2	1	7	3	2	1	10	101

Pregled žarišta po topici, dobi i tipu fibriloze

Sveukupno sam u 61 žarištu našao fibrilozu različitog tipa, a u 40 žarišta nije je bilo. Budući da sam za pretragu imao samo u prvih 7 slučajeva potpuni materijal, to bih samo kod njih mogao postaviti odnos pozitivnih nalaza prema negativnima, što će reći: u koliko žarišta nalazimo fibrilozu, a u koliko je žarišta ne nalazimo. Kod tih je slučajeva odnos donekle 6 : 4 osim u slučaju 5. Ovaj se već i makroskopski razlikovao od drugih slučajeva malenim brojem sitnih žarišta, koja su sva bila mikroskopski pretražena. A samo u jednom kroničnom subependimálnom žarištu našao sam nekoliko finih izomorfnih fibrila (*sl. 16*). Ostali histološki nalaz potvrđuje u potpunosti kliničku dijagnozu bolesti, koja je trajala 15 godina s jasnom neurološkom slikom, samo bez ikakvih jasnih psihičkih smetnja. I slučaj 4. razlikuje se od ostalih po nepovoljnijem odnosu pozitivnih i negativnih žarišta.

Akutna su žarišta najrjeđa; bila su samo 2 u hrptenjači 2. slučaja. U jednom je žarištu bila gusta izomorfna fibriloza, a u drugom je uopće nije bilo. Kako su kronična žarišta najčešća, to je u njima i najveći apsolutni broj pozitivnih nalaza, pa nas onda interesira samo relacija pozitivnih prema negativnim nalazima. U kroničnim žarištima ta relacija iznosi 33 : 27. Relacija za pozitivne nalaze povoljnija je u supkroničnim žarištima, gdje je 15 : 6, i u subakutnim, gdje 12 : 6.

U priloženoj tabeli dajemo detaljniju specifikaciju proučenih žarišta po topici i starosti žarišta s obzirom na intenzitet i tip fibriloze prema izomorfiji i anizomorfiji.

Iz tabele se ponajprije vidi, kako je lokalni faktor odlučan za pojavljivanje fibriloze u nekom žarištu. U svojoj supstanciji bazalnih ganglija i u kori maloga mozga nisam uopće našao fibriloze; tu je i samih žarišta malo. Apsolutno i relativno najviše pozitivnih nalaza ima u supkortikalnim i periventrikularnim žarištima i u meduli spinalis. Tu imamo i onako najveći broj žarišta, pa je od važnosti samo relacija pozitivnih nalaza prema negativnima, i ona iznosi po prilici 3 : 1. U žarištima kore velikoga mozga i talamusa ta je relacija upravo obratna, 2 : 5 i 1 : 5, a u ostalim žarištima je broj pozitivnih nalaza nekako jednak broju negativnih.

Sveukupno je bilo 11 žarišta s mrežicom, 12 s gustom fibrilozom (i to 6 s izomorfnom, 6 s anizomorfnom), 17 žarišta s umjerenom fibrilozom (9 s izomorfnom, 8 s anizomorfnom) te 21 s rijetkom fibrilozom (4 s izomorfnom, 17 s anizomorfnom). Sličan odnos bio je i prema pojedinim slučajevima.

Mrežice sam našao u supkortikalnim žarištima, u ponsu, na prerezu kroz olivu, u bijeloj supstanciji maloga mozga i u meduli spinalis. Gusta se fibriloza nađe također gotovo uvijek samo u bijeloj supstanciji osim u jednom žarištu u donjim slojevima kore velikoga mozga. Kod umjerenih i rijetkih fibriloza nema neke zavisnosti od lokalizacije žarišta.

Lokalizacija žarišta nije od nekog vidljivog značenja za izomorfiju ili anizomorfiju fibriloze, jedino se čini, da je fibriloza, nađena u donjim slojevima korteksa, izomornog tipa.

Starost žarišta nema utjecaja na intenzitet fibriloze već samo na tip fibriloze.

U jednom jedinom akutnom žarištu s pozitivnim nalazom imamo jaču izomornu fibrilozu; u drugim, kroničnim, supkroničnim i subakutnim žarištima nalazimo zastupanu fibrilozu svakog intenziteta bez upadljivih odnosa. Tako nalazimo u kroničnim žarištima uz mrežice i pojedine fibrile, – odgovarajući reprezentativnom broju kroničnih žarišta također u visokom broju, – ali i u subakutnim žarištima nalazimo uz rijetke fibrile i mrežice.

U svježim je žarištima drukčiji odnos između izomornih i anizomornih fibrila nego u kroničnim. U kroničnim žarištima je odnos izomornih prema anizomornim 8 : 25, u supkroničnim 3 : 12, u subakutnim 6 : 6, a u akutnim 1 : 0. U svježim žarištima nalazimo dakle relativno više izomornih, a u kroničnim više anizomornih fibriloza. To je još upadljivije kod rijetkih fibrila. Tu je odnos izomornih prema anizomornima u kroničnim žarištima 1 : 10, dok je u subakutnim taj odnos 3 : 1. Dakle u svježim su žarištima rijetke fibrile relativno češće izomorfne.

Odnose različnih tipova fibriloze prema krvnim sudovima nisam prikazao u donesenoj tabeli. Sve su mrežice u svezi s k. sudovima. Kod guste fibriloze odnos slobodnih prema vezanima je 3 : 9, kod umjerene 8 : 9, a kod rijetke 17 : 4. U kroničnim žarištima je odnos slobodne fibriloze prema vezanoj 12 : 21, u supkroničnim 7 : 8, u subakutnim 9 : 3, a u akutnim 0 : 1. Dakle rijetke su fibrile pretežno slobodne, a u svježim žarištima prevladava tip slobodne fibriloze. (Izuzetak bi mogla činiti i vezana fibriloza u jednom jedinom akutnom žarištu.)

I slobodne i vezane fibrile mogu biti izomorfne i anizomorfne, a relacije nisu od nekog vidljivog značenja.

U nekoliko kroničnih žarišta demijelinizacije po tipu izbljeđenja našao sam jaki anizomorni splet, a tako je bilo i u 2 kronična sjenovita žarišta.

Odnosi fibriloze prema gliozii, intenzitetu razaranja osnih valjaka, jakosti staničnog infiltrata i slici masti već su uglavnom izraženi u odnosima prema starosti pojedinog žarišta. Ondje su naime svi ti faktori već obuhvaćeni, pa će još samo nešto trebati da spomenemo. I kod tih pojedinih faktora ne vidimo nekog odnosa prema intenzitetu fibriloze, već samo donekle prema njezinu tipu.

Glioza je jača u starijim žarištima, ali gusta fibriloza tu nije relativno češća, jer sam je našao i u akutnom žarištu, gdje još nije bilo nikakve reakcije sa strane glije (sl. 5 i 6).

U svježim žarištima glijoza je više izomornog tipa; tu ima i relativno više izomornih fibriloza. No ima žarišta s izomornom gliozom i anizomornom fibrilozom, kao i obratno.

Veća je analogija u ponašanju fibriloze i glioze u žarištima s obzirom na lokalizaciju; u žarištima sive supstancije, gdje je upravo karakteristična slaba gliozna, ima vrlo malo fibriloze.

Odnos je tipa fibriloze prema slici masti analogan odnosu prema starosti žarišta; nikako ne postoji neki jasan odnos intenziteta fibriloze prema intenzitetu slike masti. Isto je tako i kod odnosa prema eksudativno-infiltrativnim pojavama.

Jaku fibrilozu mogao sam naći i kod slabije i kod jače alteracije osnih valjaka. Kod vrlo jake alteracije u nekoliko subependimalnih žarišta (naročito u slučaju 2.) bilo je vrlo malo disperznih fibrila. Kod jače alteracije relativno češće nalazimo tip anizomorfne fibriloze.

Ni veličina žarišta nema značenja. Baš su netom spomenuta subependimalna žarišta s vrlo slabom fibrilozom bila neobično velika. U slučaju 5., gdje sam jedva našao nekoliko rijetkih fibrila, žarišta su makroskopski bila sasvim sitna, ali u jedva vidljivim žarištima drugih slučajeva našao sam gustu fibrilozu (sl. 5 i 6).

Kod bojadisanja po van Giesonu mogao sam samo u 2 kronična supkortikalna žarišta ustanoviti, da se na mjestu centra spleta kompaktnih argirofilnih vlakana vidi splet kolagenih vlakana. U svim ostalim žarištima nisam mogao naći, da bi fibrile primale fuksin, a bilo ih je tom metodom i nemoguće diferencirati od vlakanaca glije.

Spomenut ću još nekoliko interesantnih pojedinosti iz pojedinih žarišta naročito s obzirom na njihovu lokalizaciju.

U žarištima gornjih dijelova kore velikog mozga nisam uopće našao fibriloze. Ondje ima nešto kapilarne fibriloze i po koji jače istaknuti *cordon unitif*. Dva pozitivna kortikalna žarišta pripadaju najdonjim slojevima kore. Jedno je žarište subakutnog karaktera s nekoliko izomornih fibrila u radijarnom smjeru i s tipičnim opisanim kapilarnim promjenama. Posljednje postoje i u drugom pozitivnom kortikalnom žarištu (sl. 10), koje je supkronično, i u kojem se nalazi horizontalno položeni gušći splet fibrila. Oba su ta žarišta pripadala po jednom većem žarištu demijelinizacije, koje je iz supkortikalnog predjela djelomice zahvatilo i u koru. A u samom supkortikalnom dijelu je fibriloza bila u oba slučaja neznatna, pa čak i znatno slabija nego u kortikalnom dijelu.

U bazalnim ganglijama nađu se jedino u subependimalnim partijama talamusa žarišta s nekoliko disperznih anizomornih fibrila u samoj sivoj supstanciji. U drugim, inače dosta čestim žarištima ostalih bazalnih ganglija nema fibriloze u sivoj supstanciji. Upravo je tipično, kako se fibriloza u žarištima, koja zahvaćaju uz griseum bazalnih ganglija i kapsulu internu, nalazi samo u kapsularnom dijelu žarišta (sl. 11), a u sivoj se supstanciji vide samo promjene na stijenci k. s. Još je uočljiviji isti nalaz u ponsu (sl. 14), gdje se izomorfni spletovi ograničuju samo na bijelu supstanciju, a ne prelaze u otočiće sive supstancije, u kojima imamo samo karakteristične promjene na kapilarama. Tako je isto u žarištima, koja pogađaju *nucleus dentatus* i *nucleus olivaris infe-*

rior. U ganglionarnom dijelu žarišta, u vrpici tih jezgara, nema fibriloze, već se nađe po koja disperzna fibrila, koja izgleda kao *cordon unitif*.

Slične su prilike u kori malog mozga. U žarištu, koje zahvaća koru i moždinu, vidi se (*sl. 12*) gusta izomorfna fibriloza tek u medularnom dijelu ispod sloja zrnaca.

U sivim partijama *medule spinalis* nema izrazitih spletova; tu su k. s. zadebljali kao u drugim žarištima bijele supstancije, a ima i dosta disperznih fibrila, za koje je, doduše, teško kazati, nisu li *cordons unitifs*, kojih baš ovdje ima u znatnom broju.

U različitim subependimalnim žarištima pretežno dolaze disperzne rijetke fibrile. Tako je to u velikim žarištima postranih klijetka, a tako i u Silvijevu akveduktu i u 4. klijetci.

Slike u prilogu opisane su svaka za sebe, a i u tekstu kazuistike i drugih odsjeka ovog poglavlja. Slike 1–4 prikazuju jedno supkortikalno dihotomsko žarište, koje se sastoji od kroničnog i subakutnog dijela. Centralne i periferne partije tipične guste mrežice u kroničnom dijelu žarišta prikazane su i pod jačim povećanjima. Na slikama 5 i 6 vidi se akutno žarište bijele supstancije hrptenjače u slici argirofilnih struktura, koje se ovdje pokazuju kao jaka izomorfna dijelom slobodna fibriloza, dijelom vezana melasta, a i kao rahlo nabujanje adventicije k. s. Slika 7 prikazuje sličnu, ali mnogo gušću fibrilozu u jednom kroničnom žarištu analogne lokalizacije. Slike 8, 9 i 15 pokazuju razne tipove rjeđe fibriloze iz jednog te istog preparata, odnosno iz jednog supkortikalnog kroničnog žarišta. U slici 10 imamo gušću fibrilozu u donjim slojevima kore velikog mozga. Na slici 11 vidi se razlika u ponašanju argirofilnih struktura u bijeloj i u sivoj supstanciji jednog žarišta putamena i kapsule interne, a na slici 14 ista, samo jače markirana razlika u jednom žarištu u ponsu. Slike 12 i 13 prikazuju kronično žarište, koje zahvaća različite dijelove malog mozga i primjerenu izomorfnu fibrilo u u snopovima ispod znatog sloja i na rubu žarišta. Slika 16 prikazuje rijetke sloboodne fibrile u jedinom pozitivnom žarištu slučaja 5; tu dolaze i nejasne mrvičaste vlaknaste konture, za koje bi se moglo pomisliti da su fibrile u raspadanju.

D. Rezultati i zaključci

Karakteristika je argirofilnih vlaknaca, da se slažu u deblja vlakna i međusobno isprepleću.

U žarištima m. s. nalazimo promjene onih vlaknaca, koja se već *de norma* nalaze u stijenci krvnih sudova, a u samom živčanom parenhimu žarišta pojavljuju se vlaknaca nanovo kao argirofilna fibriloza.

Teško je naći jasne i evidentne odnose između tipova fibriloze i pojedinih karakteristika žarišta te povući sigurne zaključke kraj velike varijabilnosti oblika i intenziteta argirofilnih struktura kao i histoloških karakteristika žarišta m. s.

Promjene na krvnim sudovima dolaze u svim žarištima. U najsvježijim žarištima bijele supstancije nalazimo uz općenitu seroznu prožetost žarišta i rahlo bujanje vlaknaca adventicije; u starijim je žarištima adventicija grubo odebljala i djelomice kolagenizirana. U žarištima sive supstancije nalazimo malo odebljelih sitnih krvnih sudova, kapilarnu fibrozu i naročitu sliku kapilara, kojih je stijenka *in toto* nježno impregnirana.

I kod fibriloze uza svu varijabilnost čestoće, intenziteta i tipa nalazimo ipak pojedine odnose u takvoj relativnoj pa i apsolutnoj frekvenciji, da možemo zaključiti na neku pravilnost i tumačiti neke morfološke nalaze. No češće moramo misliti na još nepoznate momente među koje dolazi eventualno i pitanje konstitucije te nozološke diferencijacije različitih forma same m. s.¹²⁵

U pojedinom slučaju klinički tipične m. s. odnos pozitivnih nalaza fibriloze u pojedinim žarištima prema negativnim nalazima bio je 6 : 4. U jednom slučaju, gdje su žarišta i makroskopski bila vrlo rijetka i sitna, samo na jednom jedinom mjestu nađeno je nekoliko fibrila. Kod drugih slučajeva nema evidentnih relacija prema intenzitetu i tipu fibriloze.

Lokalizacija žarišta igra odlučnu ulogu i za čestoću nalaza i za intenzitet fibriloze. Fibriloza po intenzitetu i po čestoći preferira bijelu supstanciju. U površnim slojevima kore velikog mozga, u kori malog mozga, u sivoj supstanciji bazalnih ganglija (osim u talamusu), u otočićima sive supstancije ponsa, u vrpici *nucleus dentatus* i *nucleus olivaris inferior* uopće nema fibriloze. U tim se žarištima posebno ponašaju i krvni sudovi i glijia, a poseban je i tip čišćenja masti. Uzrokom takvog negativnog nalaza fibriloze u tim žarištima smatram, što tu ima vrlo malo mijelina. Fibriloza nađena u kori velikog mozga pripada žarištima u dubljim slojevima kore, gdje su mijelinske ovojnice gušće.

U svježim i u starim žarištima bijele supstancije fibriloza je najrazličitijeg intenziteta i tipa.

U kroničnim žarištima odnos pozitivnog nalaza prema negativnom iznosi 33 : 27, u supkroničnim 15 : 6, u subakutnim 12 : 6, a u akutnim 1 : 1. Iz toga bi se moglo zaključiti, da u starijim žarištima ima relativno manje fibrila, da one propadaju, pa da fibrilarna glijia potiskuje vezivo.¹²⁶ No za takav zaključak nemamo ni statistički uvjerljivog dokaza, a ni morfološkog nalaza, koji bi sasvim sigurno govorio za nestajanje argirofilnih fibrila. Bilo je doduše preparata, u kojima sam našao mrvičaste vlaknaste strukture, koje bi se mogle shvatiti kao fibrile u raspadanju. Naročito bi bilo zamamljivo, da vrlo oskudni nalaz fibrila u slučaju 5., u kome ima i takvih mrvičastih tvorba (*sl. 16*), tumačimo propadanjem fibrila. Ali je po mom mnijenju vjerojatnije, da se radi o pogrešci u tehničkoj obradbi.

Intenzitet fibriloze ne stoji u nekom evidentnom odnosu prema starosti žarišta, ali starost žarišta ima utjecaja na tip fibriloze, koji ne pokazuje nekog stalnog odnosa prema lokalizaciji žarišta. U svježim žarištima

¹²⁵ U idućem ću poglavlju pokušati iznijeti svoje shvaćanje morfolologije i morfogeneze argirofilnih vlaknaca. No ne ću ulaziti u probleme konstitucijom uzrokovane različnosti histološke slike, kako ih među ostalima iznosi SALTZYKOW, kao ni u pitanja jedinstvenosti etiologije i patogeneze m. s. (Usporedi: SALTZYKOW, l. c. 5 i 9, SCHALTENBRAND, E., *Neuere Anschauungen über die Ursache der multiplen Sklerose*. Bericht der physik.-med. Gesellschaft in Würzburg, 1937.

¹²⁶ Tako navodi SPIELMEYER (*Histopathologie* ... 375) za brazgotine manjih nekrotičnih žarišta vaskularne geneze.

nalazimo relativno češće izomorfnu fibrilozu, a naročito su rijetke fibrile u svježim žarištima relativno češće izomorfne od rijetkih fibrila u starijim žarištima.

Cesto nalazimo slobodnu fibrilozu: rjeđa pojedina vlakanca ili gušći snopovi fibrila nalaze se u živčanom parenhimu bez vidljive sveze s krvnim sudovima. Rijetke fibrile su relativno slobodnije, a gušći su snopovi više vezani; u svježim žarištima su različni tipovi fibriloze opet relativno češće slobodni nego fibriloza u starijim žarištima.

Iz navedenog mogli bismo zaključiti barem to, da rijetke izomorfne fibrile mogu često biti prvi oblik morfotične diferencijacije argirofilnih vlakana.

Moglo bi se pomisliti, da je samo tehnička slučajnost, što kod slobodnih fibrila ne nalazimo sveze s adventicijom: sveza postoji, ali je u vidnom polju ne nalazimo. No već i sama čestota nalaza ne opravdava takva ekskluzivnog stajališta. Protiv njega govore nam neki drugi momenti. Promatrajući sliku 8 možemo zapaziti, kako su fine, slobodne fibrile nešto podalje od krvnih sudova. Tako je to slično i na slikama 12, 13, 15, 16 i u jednom dijelu slike 6. Ako bismo tumačili, da fibrile uvijek moraju biti u neposrednoj svezi s adventicijom krvnih sudova, očekivali bismo obratno. Osobito je nalaz na slici 6 uvjerljiv za postojanje slobodnih fibrila. Tu imamo u akutnom žarištu medule spinalis uzdužno poredane fibrile pojedinačno i u snopovima. Neke su od njih u svezi s krvnim sudovima, a neke nisu. Ni ti krvni sudovi nisu ni na ovom preparatu, a ni na ostalim serijskim preparatima istog žarišta u takvu uzdužnom smjeru, kao što su fibrile. Iz toga možemo izvesti zaključak, da slobodne fibrile ne pripadaju samoj adventiciji krvnih sudova, te da bi bilo teško shvatiti, da su sve fibrile u takvu smjeru nekako izrasle iz stijenke tih sudova. Iako su slobodne fibrile mjestimice i tu preko drugih fibrila u svezi s adventicijalnim spletom, ta nam se sveza nikako ne čini kao primarna. Na temelju toga može se reći, da nema histološki uvjerljivog dokaza, da bi sve fibrile, a naročito duge i izomorfne, morale na neki način izrasti iz adventicije krvnih sudova i iz nje prodirati duboko u živčani parenhim.

No ipak je fibriloza često u direktnoj svezi s adventicijom, tako da se jasno vidi kontinuirani prijelaz vlakana adventicije u vlakanca fibriloze. A fibriloza je obično i najčešća u centru žarišta, gdje se nalazi centralni sud žarišta, a i slobodne su fibrile ipak grupirane oko krvnih sudova. Iz toga moramo zaključiti, da tvorba argirofilnih fibrila zavisi od krvnih sudova, koji i histološki čine centar žarišta.¹²⁷

Na nekim preparatima vidimo umjerene mrežice, koje izgledaju, kao da su se krvni sudovi i anastomoze među njima pretvorili u grube argirofilne niti. No to su izrazito anizomorfni spletovi, pa nikako ne možemo zaključiti, da bi baš svi spletovi, naročito izomorfne fibrile (na

¹²⁷ Ovdje ne ćemo raspravljati o odnosu krvnih sudova prema žarištima u kompleksu pitanja patogeneze multiple skleroze; o tome će uostalom biti riječ u jednoj drugoj radnji.

pr. na *slici 6*) nastali prijetvorbom kapilara i njihovih hipotetskih protoplazmatskih anastomoza u argirofilne strukture.

Ocijenivši starost žarišta, obazreo sam se na sve faktore u histološkoj slici žarišta multiple skleroze. Tako je i odnos fibriloze prema bujanju fibrilarne glijе, slici masti, stanicama infiltrata, a djelomice i prema alteraciji osnih valjaka donekle supsumiran u odnosu fibriloze prema starosti žarišta. Kod svih tih faktora nema naročitoг odnosa prema intenzitetu fibriloze, već samo prema njezinu tipu. Tako ima gустe fibriloze, iako ne najgušće, u akutnom žarištu prije svake reakcije glijе, a ima kroničnih žarišta s glijasklerozom bez fibriloze. Izomorfna fibriloza je relativno češća kod izomorfne glioze, koja i onako dolazi pretežno kod svježijih žarišta. Takav je sličan odnos i prema alteraciji osnih valjaka. U akutnom žarištu, gdje su oni nabubрили, dolazi također i gуста fibriloza, a u žarištima, gdje je vrlo intenzivan ispad osnih valjaka, nađemo kojiput samo pojedine disperzne fibrile.

Ni veličina žarišta, a ni poseban tip demijelinizacije nemaju značenja za samu fibrilozu.

Samo u 2 preparata našao sam kolagena vlakna u kroničnim žarištima na mjestima, gdje je i gusti splet grubih argirofilnih fibrila. Prema tome možemo zaključiti, da samo kompaktna i najstarija argirofilna vlakna pokazuju dalju kemijsku diferencijaciju u smislu kolageniziranja. Na svim odebljalim adventicijama u žarištima multiple skleroze vidimo također, da se argirofilna vlakna pretvaraju u kolagena.¹²⁸

Na fibrilama u živčanom parenhimu nisam mogao ustanoviti plazmatskog ovoja, a izvan adventicije k. s. nisam nigdje našao fibroplasta kao ni »fibroplastičkih mrežica«, koje bi prodirale iz adventicije. Na tu sam činjenicu polagao najveću pažnju. Nikako nisam našao fibroplaste, u kojima bi se vidjela prijetvorba protoplazme u fibrile, kao što se to vidi kod astrocita. Nisam mogao naći ni jezgara, za koje bih mogao kazati da su gole jezgre fibroplasta, koje su izgubile protoplazmu, pretvorivši je u argirofilna vlakna. Jezgre fibroplasta su, uostalom, vrlo rijetke i u samoj odebljaloj adventiciji.

III. DISKUSIJA O SHVAĆANJU MORFOLOGIJE, MORFOGENEZE I ZNAČENJA ARGIROFILNIH VLAKANACA U ŽARIŠTIMA MULTIPLE SKLEROZE

U poglavlju o nalazu argirofilnih fibrila u centralnom živčanom parenhimu iznio sam podatke iz literature o multiploj sklerozi i o sličnim oboljenjima, gdje je živčani parenhim donekle ušćuvan. Tu se ne može razabrati, kako uz argirofilne fibrile prodiru iz adventicije krvnih sudova i stanični mezodermalni elementi u sam živčani parenhim, kako

¹²⁸ To odgovara mišljenju MAXIMOWA a i SPIELMEYERA (l. c. 372), koji kaže, da se argirofilne fibrile, odnosno primitivne srebrne fibrile, i to samo one grublje, u ne-kroćnim zaraslicama polagano i kasno kolageniziraju.

je to očito kod nekrotičnih procesa, gdje je ektodermalno-mezodermalna granica širom otvorena. Neurohistolozi tumačeći nalaz fibrila i kod onih prvih procesa stoje pod utjecajem mišljenja, da fibroplastični mezo-dermalni elementi adventicije stvaraju i te fibrile u živčanom parenhimu. To dakako može biti prema tome shvaćanju samo onda, ako je spomenuta granica prekinuta. A neurohistolozi smatraju samo prekidanje te granice kriterijem, da se u tom slučaju ne radi o degenerativnom procesu u užem, neurohistopatološkom smislu. Stoga im je nalaz fibriloze bio razumljiv kod multiple skleroze, koju su smatrali upalnim procesom, a bio je zagonetan kod čistih degenerativnih procesa, kako je to kod pseudoskleroze¹²⁹ ili kod naročitih sitnih vaskularno uvjetovanih nekrobiotičnih »Verödungsherde«. Svakako je interesantno naći odgovor na pitanje, da li je bezuvjetno potrebno pretpostaviti anatomske prekid ektodermalno-mezodermalne granice u slučaju nalaza argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu.

Povezujući rezultate vlastitog istraživanja vlaknaca u žarištima m. s. s iznesenim podacima iz literature pokušat ću razložiti svoje shvaćanje i tumačenje morfologije i morfogeneze argirofilnih vlaknaca. Ujedno ću nastojati interpretirati značenje nalaza argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu za samu multiplu sklerozu i uopće za histologiju i histopatologiju centralnog živčanog sustava.

Analizirajući literaturu možemo konstatirati, da se već dosta dugo zna za nalaz argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu, ali to nije bilo dosad predmetom detaljne obradbe. PLENK istražujući argirofilne fibrile u svim organima ne spominje uopće centralnog živčanog sustava, a isto tako ni HUZELLA. RANKE je studirao problem mezenhima i (1915) posebno argirofilne fibrile u stijenci krvnih sudova mozga. Tu je samo usput i kao »provizornu skicu« spomenuo svoju hipotezu o fibroplastičkim mrežicama, koje sudjeluju kod tvorbe fibrila u samom živčanom parenhimu. Gotovo svi autori, koji su spominjali fibrilozu u živčanom parenhimu, prihvatili su, bilo *explicite* bilo *implicite*, RANKEOVO shvaćanje. Druge obradbe problema morfogeneze argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu nisam mogao naći.

Što se tiče nalaza tih fibrila u žarištima multiple skleroze napose, o tome je donedavna bilo malo poznato. Tako je NEUBÜRGER mogao 1925. u skupnom referatu gotovo *ex cathedra* napisati, da su argirofilne fibrile kod multiple skleroze rijetkost, pa da je to od diferencijalno-dijagnostičkog značenja prema difuznoj sklerozi upalnog tipa. Morfologija tih fibrila kod m. s. obrađena je tek u saopćenju BIONDIJA iz 1924. i u radnjama PETERSA iz 1936. i KINGA iz 1937.

U svojoj sam radnji nastojao što potpunije proučiti morfologiju fibrila u žarištima m. s., čestoću njihova nalaza i različite tipove i odnose prema karakteru žarišta. Tako mislim, da mi se ne može prigovoriti zbog nepotpunosti rada. Ne vjerujem, da se može reći, da u mojim preparatima

¹²⁹ Takav nalaz postoji i u jednom nepubliciranom slučaju u našem laboratoriju.

i slikama ima artefakata ili da su prikazani neki drugi elementi, a ne argirofilne fibrile, kako je FRIEDRICH zamjerio KINGU.

BIONDI je našao argirofilne fibrile samo u 2 od 3 slučaja, PETERS u 7 od 10, KING u svih 13, a ja u svih 11 pretraženih slučajeva, iako različite čestote. PETERS nije vidio fibrila ni u svježim, ni u malenim, a ni u kortikalnim žarištima. Moji su nalazi najslićniji onima u Kingovoj radnji, koju nažalost nisam imao u originalu, no sudeći po opsegu i po kritici referenta ni ta radnja ne predstavlja potpunu obradu morfologije.

Ovdje bih rezimirao ove rezultate svojih morfoloških istraživanja: pojedine fibrile su primarni element argirofilnih struktura; fibrile se među sobom isprepleću, a nalaze se i u stijenci krvnih sudova i kao fibrile u samom živčanom parenhimu, što sam nazvao fibrilozom; pojedine fibrile mogu nastati izomorfno, a i samostalno u živčanom parenhimu bez sveze s krvnim sudovima, naročito u svježim žarištima; fibriloza je u nekoj prostornoj zavisnosti od krvnih sudova, ali nema histološki uvjerljiva dokaza, da sve fibrile prodiru iz adventicije u živčani parenhim; nisam našao fibroplasta u živčanom parenhimu, a ni plazmatškog ovoja oko fibrila; intenzitet fibriloze zavisi od lokalizacije: u žarištima, koja pripadaju terenu siromašnijem mijelinom, slabija je i fibriloza.

Kod svih procesa većina autora govori o mrežicama argirofilnih fibrila. Čini se, da su vidjeli samo najgrublje spletove. Ipak je i SNESSAREW našao u žarištima progresivne paralize uz spletove i pojedine fibrile, kako prodiru iz adventicije, a isto su opazili i GUTTMANN kod difuzne skleroze i KING kod multiple skleroze.

Gotovo svi autori izričito pišu, kako vlakanca prodiru kroz adventicijalnu granicu i kako se turaju u živčani parenhim. Na taj način opisuju fibrilozu u žarištima progresivne paralize, kod difuzne skleroze, a HECHST i KING i kod multiple skleroze. I ja sam našao takvu sliku u mnogo žarišta, ali nisam uvjeren, da baš sve fibrile moraju upravo prodirati iz adventicije, jer ih sigurno ima i slobodnih, bez sveze s adventicijom. I GUTTMANN je kod difuzne skleroze našao slobodne fibrile, a da tome nije podavao važnosti. Samo je KING, našavši pojedine slobodne fibrile kod m. s., postavio pitanje njihova dolaska u parenhim.

Nitko nije uz fibrilozu našao pravih fibroplasta; tek ACHÚCARRO kaže, da bi neke okrugle stanice na križanjima vlakancaca »mogle biti fibroplasti«. SNESSAREW kod paralize i KING kod m. s. direktno navode, da nema fibroplasta. JAKOB piše o finom plazmatškom ovoj oko fibrila. Kojiput se i meni pričinjalo, da se vidi takav ovoj, ali kod pomnije pretrage pod većim povećanjem našao sam na mjesto ovoja splet najfinijih fibrila.

Moji morfološki nalazi prema tome nadopunjavaju, negdje i bitno, nalaze drugih autora, da nisu nigdje s njima u opreci.

Već sam istaknuo, da se autori ni kod drugih procesa, pa ni kod multiple skleroze ne upuštaju u analizu problema morfogeneze argiro-

filnih fibrila u živčanom parenhimu poslije Rankeova tumačenja. BIONDI jednostavno kaže, da prihvaća Rankeovo shvaćanje. KING drži, da bi neke mezodermalne stanice, u prvom redu mikroglia i makrofagi, a ne stanice adventicije, tvorile one slobodne fibrile, koje je našao u parenhimu uz spletove, koji su prodirali iz adventicije.

Kod pitanja tvorbe fibrila u živčanom parenhimu upravo svi autori prelaze preko teorije, koju zastupaju, SCHWANN, MARCHAND, SALTYSKOW i dr., a po kojoj fibrile nastaju intracelularno, u samim fibroplastima. Tome je svakako prvi razlog, što se u živčanom parenhimu oko tih fibrila ne nalaze fibroplasti. U našem slučaju nije osim toga ni moguće protumačiti, kako bi fibroplasti tvorili pojedine slobodne izomorfne fibrile (kao na sl. 6), i to u sasvim svježim žarištima, gdje nema znakova, da bi celularni elementi i fibroplasti emigrirali iz adventicije. KING govoreći, da fibroplasti iz adventicije ne tvore slobodnih fibrila, vjerojatno misli, da su onda one druge stanice, koje po njemu tvore fibrile, ipak neki fibroplasti; za njih onda vrijede isti prigovori bez obzira na pitanje, da li te stanice mogu uopće imati takvu funkciju.

Kod tumačenja nastanka vezivnih vlaknaca neurohistolozi (SPIELMEYER, JAKOB i dr.) ne drže se intracelularne teorije tvorbe fibrila, već prihvaćaju Rankeovo shvaćanje. To čine i svi oni, koji govore o prodiranju argirofilnih fibrila u živčani parenhim. To je shvaćanje na liniji teorije: SCHULTZE-STUDNIČKA-HEIDENHAIN-HUECK: fibrile se tvore direktnom prijetvorbom protoplazme, koja se nalazi između stanica u obliku mrežaste sincicijalne ektoplazme.

Svakako je potrebno obazreti se na Rankeovo shvaćanje, koje je doduše PLENK oštro kritizirao s gledišta opće histologije.¹³⁰ To je potrebno učiniti ne samo zbog važnosti, koje mu autori pridaju, nego i zbog pitanja, da li se morfološki nalaz fibriloze u žarištima multiple skleroze može njime tumačiti. RANKE neprestano govori o sincicijalnim međusudnim mostićima ili o spojnim mostićima adventicijalne plazme, u kojima se ili direktno tvore fibrile ili po kojima se iz adventicije spušta fibroplastička ektoplazma. On spominje *cordons unitifs*, koji se *de norma* nalaze u mozgu, kao morfološku diferencijaciju te sincicijalne adventicijalne plazme, iako nigdje izričito ne kaže, da ova posljednja postoji u živčanom parenhimu. No budući da on, tumačeći nalaz fibriloze u zarištima m. s. i sličnih procesa, govori o prodiranju fibroplastičke mreže iz adventicije, to bi se moglo zaključiti, da RANKE pretpostavlja, da u moždanom parenhimu nema te preegzistentne sincicijalne mreže, iz koje bi se mogle tvoriti fibrile. Po mom mišljenju može se dopustiti, da između kapilara u centralnom živčanom sistemu ima i nevidljivih adventicijalnih spojeva osim onih vidljivih kao *cordons unitifs*, što ističe i SCHRÖDER. Pa baš u samim žarištima m. s. nalazimo povećanje broja *cordons unitifs*, što bismo mogli shvatiti kao morfološku diferencijaciju

¹³⁰ l. c. 316.

tih adventicijalnih plazmatskih anastomoza.¹³¹ Te bi anastomoze mogle nastati još u doba, kad su sitni sudovi i kapilare iz pije prodirali posvuda u živčani parenhim. No kad bismo tumačili, da ta adventicijalna interkapilarna plazma biva uvijek osnovom tvorbe argirofilnih niti, ne bismo mogli shvatiti, kako nastaju onakve duge, izomorfne slobodne fibrile kao na sl. 6. Taj bi adventicijalni sincicij morao biti u suviše idealnom upravo kristaloidnom prostornom poređaju, pa da se na čvorištima sincicija, kako to HUECK misli, stvore tako duge, glatke i ravne fibrile. Osim toga morali bismo naći i plazmatski ovoj oko fibrila, a ti sami adventicijalni mostići morali bi biti negdje i prilično debeli i gotovo vidljivi, kad bi se iz njih mogle diferencirati poneke grube fibrile. Ondje, gdje možemo pretpostaviti, da je fibriloza možda izražaj diferencijacije plazmatskih interkapilarnih anastomoza i obliteracije samih kapilara, imamo anizomorfnu fibrilozu, koja dakako nije jedini tip fibriloze.

JAKOB naslućuje, da su mikroglija stanice u nekom plazmatskom sinciciju. Kako su one hipotetskog mezodermalnog porijekla, mogao bi netko pomisliti, da se u tom sinciciju onda diferenciraju fibrile: tu bismo morali iznijeti iste prigovore kao i kod adventicijalnog sincicija, a svakako dolazi prigovor i neznatnog prostornog kapaciteta mikroglije prema masi fibriloze.

Budući da ne možemo prihvatiti, da bi se fibrile tvorile u nekoj hipotetskoj preegzistentnoj adventicijalnoj intervaskularnoj mreži, ostaje pitanje, da li prihvaćamo originalno Rankeovo shvaćanje, da fibroplastička mrežica prirovašna jezgra prodiire zajedno s fibrilama iz adventicije u parenhim. No to je u tom slučaju opet sincicijalna mrežica, koja nam ne objašnjava postanka dugih i glatkih izomorfnih vlakana, a ne možemo shvatiti ni postanak slobodnih fibrila, koje nemaju sveze s krvnim sudovima. Čini se suviše nategnuto, kad SNESSAREW opisuje, kako se duge izolirane fibrile guraju iz adventicije u parenhim. A i ostali su autori to prodiranje fibrila opisivali gotovo kao neki rast osnih valjaka.

U literaturi, koja mi je bila na raspolaganju, nisam mogao naći, da bi ikoji autor pokušao tumačiti morfogenezu argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu po intercelularnoj teoriji HENLE-NAGEOTTE-MAXIMOW-HUZELLA, koja govori o sasvim ekstracelularnom postajanju tih fibrila. Ta je intercelularna teorija danas svakako *en vogue* u općoj histologiji; naročito su embriološka istraživanja i moderni pokusi kulture tkiva iznijeli mnogo činjeničkog materijala, koji za nju govori. Ova se teorija u konkretnom slučaju čini naročito uvjerljivom, jer pomoću nje

¹³¹ Čudno je, da RANKE nije povukao dalje logične konzekvencije iz neprestanog spominjanja cordons unitifs, te da nije izričito priznao postojanje te adventicijalne anastomotske mrežice u c. ž. s. To je razumljivo samo, ako pretpostavim, da bi time kao Nisslov učenik morao povrijediti tradicionalno shvaćanje oštre morfološke granice ektoderma i mezoderma. Ako bi naime postojali ti fini plazmatski mostići u živčanom parenhimu, a oni svakako pripadaju mezodermu, onda ne može granica prema pravom živčanom ektodermalnom tkivu biti tako oštra, da se još i dandanas tvrdi (BIELSCHOWSKI), da je adventicija odijeljena čak i slojem endotela od marginalne glijee.

možemo protumačiti različne morfološke činjenice, što na drugi način nismo mogli.

Nisam mogao ustanoviti, da bi SNESSAREW, koji se svojodobno bavio studijem argirofilnih fibrila u živčanom parenhimu, a koji je mnogo kasnije iza toga prihvatio intercelularnu teoriju, primijenio nju kod tumaćenja, odnosno revizije one svoje predašnje radnje.

Zanimljiv je slučaj s RÖSSLEOM. Spominjući 1933. argirofilne fibrile u jetri, on u cjelini usvaja intercelularnu teoriju te kaže, da se fibrile slobodno stvaraju u eksudatu seroznog hepatitisa i to »u naravnim tkivnim pukotinama«. ¹³² On piše: »Dakle i čista serozna upala tvori fibrile«. ¹³³ A pišući 1943. o seroznim upalama organa kaže, da i multipla skleroza ide u »veliki krug mogućih posljedica serozne upale«. ¹³⁴ No tu ne spominje argirofilnih fibrila u žarištima multiple skleroze, ma da bi to bio upravo naravan i evidentan tok mišljenja.

Prihvativši intercelularnu teoriju postavljaju nam se dalja pitanja: iz koje tvari, amorfne mase ili ukratko matične supstancije nastaju argirofilne fibrile u živčanom parenhimu; koje su to prostorije, u kojima se ta tvar skuplja, odnosno gdje fibrile nastaju; odakle potječe ta matična tvar i koji faktori sudjeluju kod stvaranja i formiranja samih fibrila.

Samo je po sebi razumljivo, da se primarna tvar nalazi na mjestima, gdje kasnije dolaze fibrile. To je svakako izvan pravih ektodermalnih živčanih elemenata i između njih. Sva nam morfološka i morfogenetska istraživanja govore za vezivnu pripadnost tih fibrila zbog direktne sveze s mezenhimom i zbog njihove potporne funkcije. HUZELLA ih, doduše, zove elementarnim sistemom; pa i drugi autori, koji su vršili embriogenetska istraživanja, misle, da za njihovo ekstracelularno nastajanje nije odgovoran samo mezenhim; no nikako se ne može pomisliti, da bi fibrile nastale u samim plazmatskim ektodermalnim dijelovima živčanog parenhima odraslog čovjeka, što bi se protivilo i elementarnim zakonima metaplazije. ¹³⁵ Te bi fibrile dakle djelomice prikazivale reljef lumena presumptivnih prostorija između plazmatskih živčanih elemenata. Takve prostorije moramo svakako postulirati barem kao virtuelno preformirane. To nam je lako pretpostaviti, ako prihvaćamo staru Weigertovu teoriju i njoj jednako shvaćanje ČAJALA i dr. o celularnoj individualnosti pravih živčanih elemenata. No i HELD i ANTON govoreći o glioznom sinciciju priznaju postojanje okana u sincicijalnoj mrežici i u najfinijim strukturama, kao što je »nervöses Grau«.

HUZELLA misli, da bi primarnu matičnu tekućinu mogle stvarati sve stanice pa i epitel. Prema tome bi se moglo pomisliti, da možda gliozne stanice luče u preformirane intercelularne prostorije tu amorfnu tvar. No HUZELLA i drugi autori su svoja morfogenetska istraživanja vršili u embrionalnim tkivima, gdje stanice imaju sasvim druge prospektivne potencije, nego što su kod tako visoko specifično diferenciranih

¹³² L. c. 43.

¹³³ L. c. 44.

¹³⁴ L. c. 278.

¹³⁵ SALTZYKOW l. c. 292.

stanica glijе. Takva anaplastičko-metaplastička funkcija¹³⁶ bila bi nevjerojatna. PLENK kaže, da različne mezodermalne stanice luče tu osnovnu »Kittsubstanz«. Nije vjerojatno, da bi mikroglija s obzirom na njeno hipotetsko mezodermalno porijeklo uz druge funkcije u žarištu m. s. izlučila toliko materijala; to bi bilo u očitoj disproporciji s plazmatskim volumenom tih sitnih stanica.

No iako smatram važnom činjenicu postojanja pojedinih slobodnih fibrila, ne smije se smetnuti s uma, da je fibriloza bilo u direktnoj bilo u indirektnoj zavisnosti od krvnih sudova; fibrile često na neki način prodiru iz adventicije ili su grupirane oko k. s. To moramo uzeti u obzir i kod intercelularne teorije, po kojoj stanični elementi adventicije ne bi direktno tvorili fibrila.

Nije vjerojatno, da je matična tvar sekret stanica adventicije: njih ima vrlo malo i obično su to gole jezgre bez protoplazme. Nije vjerojatna ni Huzellina koncepcija, da se kolagena vlakna adventicije otapaju u kiselom upalnom miljeu, pa da otopljena supstancija služi kao građevni materijal fibrila na drugom mjestu. Svakako postoji nerazmjer između mase kolagena u adventiciji i fibrilarnih struktura u žarištu, a imam utisak, da se adventicije, inače siromašne kolagenom, tek u žarištima m. s. kolageniziraju, a ne da još gube kolagen.

Rijetko se nađe sasvim svježih žarišta tipične m. s., no u takvim pretraženim žarištima upravo udara u oči njihova serozna prožetost naročito u okolini k. sudova. Ta je tekućina svakako izašla iz k. s. bilo kao transudat ili kao eksudat. Tako moramo *per exclusionem* zaključiti, da je osnovna matična tvar za gradnju fibrila u živčanom parenhimu tih žarišta upravo samo ona serozna tekućina, koja izlazi iz seruma kroz endotel i kroz mezodermalno-ektodermalnu granicu, te ulazi u preformirane virtualne intercelularne prostorije u samom živčanom parenhimu. Slično je shvaćanje o postanku vlaknaca iznio i NAGEOTTE govoreći o fibrinoznom koagulatu unutarnjeg miljea, a RÖSSLE, kako sam malo prije naveo, upravo izričito kaže, da se fibrile stvaraju slobodno u eksudatu kod serozne upale. No ipak većina autora shvaća tu matičnu masu »unutarnjim sekretom« stanica, što se po mom mišljenju nikako ne može reći u slučaju postanka fibrila u živčanom parenhimu.

MAXIMOW i HUZELLA, glavni zastupnici intercelularne teorije, smatraju, da su faktori kod formiranja argirofilnih fibrila u prvom redu koloidno-kemijske naravi: u matičnoj amorfnoj masi neke tvari prijeđu iz stanja sola u stanje gela.

U konkretnom slučaju – kod tumačenja postanka fibrila iz serozne tekućine u pukotinama u živčanom parenhimu – morali bismo uzeti u obzir različne faktore. Možda su zaista potrebne i neke fermentativne supstancije iz samih adventicijalnih stanica, kako je to mislio NAGEOTTE; vjerojatno je potrebna i neka koncentracija askorbinske kiseline i pH ionata kiselog medija i optimum električnog potencijala, kako drže HUZELLA i njegovi suradnici. Varijacija tih faktora mogla bi nam rastu-

¹³⁶ Ibid. 294.

mačiti različne nalaze čestće i intenziteta fibriloze u jednom te istom ili u različnim žarištima m. s.

Očito je, da ova vlakanca u parenhimu u žarištima m. s. imaju potpunu mehaničku ulogu. PLENK i HUZELLA ističu njihova naročita fizikalna svojstva, koja im omogućuju, da u mladim tkivima preuzmu na se svu potpurnu funkciju. Mogao sam ustanoviti, da se ta vlakanca javljaju u svježim žarištima iza raspada mijelina i prije pojave fibrila glije, gdje bi im bila svrha, da ušćuvaju poremećenu statiku tkiva iza demijelinizacije. Tako su svakako i sile napetosti u tkivu jedan od formativnih faktora, kako su iznijeli HUZELLA i PLENK za druge organe i za druge prilike. Time možemo protumačiti nastanak izomorfnih i slobodnih fibrila u svježim žarištima. Potporni elementi najekonomičnije odgovaraju svojoj zadaći, ako su vlaknasto poredani; to znamo iz grubljih primjera kod proučavanja trabekularne građe kostiju. Kad je poremećena statika tkiva kod svježe, a naročito burne demijelinizacije, fizikalni momenti sila napetosti formiraju fibrile na mjestima, koja najbolje odgovaraju potrebama; te sile napetosti vrlo vjerojatno djeluju izomorfno općenitoj strukturi i planu živčanog tkiva.

Vjerojatno je, da djelomično baš zbog te formativne uloge sila napetosti ni nema fibriloze ondje, gdje u žarištima nema obilja mijelina, i gdje onda statika tkiva nije osjetljivo promijenjena. Tako razumijemo, zašto je rijedak nalaz fibriloze u svojoj supstanciji. Isto je tako shvatljivo, da doba žarišta nema odlučnog značenja za čestću fibriloze, nego vjerojatno odlučuje samo jači ili slabiji te brži ili polaganiji raspad mijelina.

No kod nastajanja fibriloze igra svakako ulogu i poseban tip oboljenja. Tako su ACHÚCARRO, SNESSAREW, GRZYWO-DABROWSKI našli fibrilozu u žarištima paralize u gornjim i srednjim slojevima kore i u striatumu. Ta su žarišta histološki inače slična onima kod m. s., a ovdje ne nalazimo fibriloze na tim mjestima. I kod difuzne skleroze našao je KING neke kvalitativno različite slobodne fine mrežice. Možda su i tu drukčiji fizikalno-kemijski momenti u svezi sa samim osnovnim oboljenjem odgovorni za različnost nalaza.

Ako pretpostavljamo, da se serozna tekućina iz krvnog seruma izlucuje u preformirane tkivne pukotine u živčanom parenhimu, dolazimo do prijetpornog pitanja strujanja tkivne tekućine u c. ž. s. HELD, tvorac nauke o marginalnoj gliji, opisuje otvorene intergliazne komorice, koje su oko sudova proširene te piše, da je neoštećena mezodermalno-ektodermalna granica propusna za produkte izmjene tvari, pa čak i za celularne elemente. MONAKOW hipotetski raspravlja o komunikaciji adventicijalnog prostora s likvorskim pukotinama u živčanom tkivu i opisuje struju limfe iz sudova u parenhim i dalje do vanjskog likvorskog prostora. BIELSCHOWSKY na kategoričan način sumnja u to; on misli, da moderna istraživanja govore za to, da nema nikakve komunikacije između adventicijalnog prostora i nekih tkivnih pukotina u c. ž. s., nego da se strujanje obavlja preko plazme glioznog sincicija. A meni baš

moderna istraživanja govore za to, da ne bi trebalo govoriti o hermetiski zatvorenoj granici, koju tvori sincicijalna glija, kako to ni španjolski autori ne priznaju; osim toga nisam našao, da bi netko baš pozitivno utvrdio postojanje endotela s vanjske strane adventicije. U našem konkretnom slučaju čini se na preparatu svježeg žarišta, kao da se serozna tekućina upravo izljuje u tkivne pukotine. Prema tome morali bismo prihvatiti Heldovo shvaćanje o nekoj fiziološki djelomice permeabilnoj granici, koja omogućuje strujanje tekućine između adventicijalnog prostora i tkivnih pukotina moždanog parenhima; razlog nagle propustljivosti za tu tekućinu morali bismo potražiti u endotelu krvnih sudova. No po mom mišljenju morala bi između adventicijalnog prostora i tkivnih pukotina postojati i komunikacija anatomske naravi, iako vrlo fina i virtuelna.

Ako argirofilne fibrile u parenhimu nastaju ekstracelularno, vrlo je vjerojatno, da tako nastaju i fibrile u adventiciji: kontinuitet između argirofilnih fibrila adventicije i fibrila u živčanom parenhimu upravo reljefno prikazuje kontinuitet adventicijalnog likvorskog prostora s tkivnim prostorijama. U tim kontinuirano spojenim prostorijama cirkulira zajednički tekući materijal, iz kojeg se stvaraju fibrile.

Na nekim preparatima površnih žarišta medule spinalis mogao sam ustanoviti, da fini argirofilni spletovi »izrastaju« u živčani parenhim iz pije. Iz toga bi se moglo zaključiti, da tkivne pukotine komuniciraju čak i s likvorskim prostorijama u samim moždanim ovojnicama.

Prema tome uzimam kao dokazano, da u moždanom parenhimu ima tkivnih pukotina ispunjenih tkivnim sokom, kako je to i u ostalim dijelovima tijela, gdje se stanice kupaju u tkivnoj tekućini. Te tkivne pukotine stoje svakako u svezi s adventicijalnim prostorima. Vjerojatno je, da postoji komunikacija između adventicijalnog prostora kroz živčani parenhim sve do vanjskih likvorskih prostora, kako je to držao MONAKOW. Tim se putem može zbivati strujanje tkivne tekućine u mozgu. No te su tkivne pukotine svakako fine, djelomično i virtuelne, pa je vrlo lako moguće, da postanu neprohodne kod najrazličitijih promjena, naročito kod bubrenja stanica živčanog parenhima.

Taj je sistem tkivnih pukotina u moždanom parenhimu svakako labirintarno-mrežaste ili bolje rečeno nepravilne sačaste strukture. Tako možemo razumjeti, da se fibrile, koje se ravnaaju po lumenu toga sača, uglavnom raspleću, račvaju i prepleću. U svježim žarištima, gdje je još manje građevnog materijala iz krvnih sudova ušlo u te tkivne pukotine, sile napetosti formiraju statički najpotrebnije izomorfne fibrile; kasnije, odgovarajući raspoloživom materijalu, a uz druge fizikalno-kemijske faktore, nastaju sve jači spletovi i mrežice konformno prostornom kontinuitetu tekućeg fibroplastičkog materijala. Tako možemo shvatiti, kako je fibriloza vezana pretežno uz sudove naročito u starijim žarištima, a i uopće grupirana oko sudova, jer materijal ipak više pritiče u prostori-je, koje su bliže krvnim sudovima.

Intercelularnom teorijom možemo dakle tumačiti sve morfološke osobitosti nalaza argirofilnih struktura u živčanom parenhimu kod multiple skleroze i sličnih procesa. No time ne bih mogao nikako ustvrditi, da argirofilne strukture nastaju samo na taj jedini način, koji je u konkretnom slučaju ipak najvjerojatniji. Već sam prije razložio, da se može akcepirati, da anizomorfnu fibriloza može u nekim slučajevima nastati i prijetvorhom sincicijalne adventicijalne plazme kao i diferencijacijom *cordons unitifs*. Tako bi moglo imati pravo i Hueckovo shvaćanje. No ipak bi se postojanje *cordons unitifs* moglo objasniti i tako, da su oni *de norma* izražaj ekstracelularne morfološke diferencijacije ne plazmat-skih, već limfnih komunikacija između pojedinih kapilara. A moguće je, da se neka vlakna naročito u adventiciji tvore i strogo intracelularno. Ne shvaćam, zašto se ne bi argirofilne fibrile kao elementarni potporni sistem mogle tvoriti i intracelularno, intraplazmatski, kad se mogu tvoriti ekstracelularno. Ja sam izložio, da je u konkretnom slučaju najlakše protumačiti sve morfološke oznake argirofilnih struktura intercelularnom teorijom, ali sam spomenuo i ove mogućnosti.

Na osnovu svojeg iskustva također ne mogu tvrditi, da se argirofilne fibrile kod drugih procesa stvaraju baš na ovaj način. No svakako je vrlo vjerojatno, da kod procesa, gdje se fibrile nalaze u samom živčanom parenhimu i koji su slični multiploj sklerozi, možemo zaključiti na isti način morfogeneze.

Uspoređujući morfološka istraživanja ne može se reći, da već sama prisutnost ili intenzitet fibriloze markira razliku žarišta multiple skleroze prema difuznoj sklerozi, kako su mislili GUTTMANN i NEUBÜRGER, prema akutnoj m. s., kako je mislio HECHST, ili prema diseminiranom encefalomi-jelitisu, kako je mislio HENNEBERG. Možda će tek dalja istraživanja finijom analizom kvaliteta fibriloze označiti neke posebne morfološke razlike, kako je to KING našao za difuznu sklerozu.

Nije naime nikako potrebno pretpostaviti, da bi fibrile nastale u parenhimu samo ondje, gdje je granica između mezoderma i ektoderma oštećena. Serozna tekućina, koja prođe kroz eventualno oštećeni endotel, lako može prijeći iz adventicijalnog prostora u tkivne pukotine, bilo da prihvatimo Heldovo shvaćanje o propustljivosti marginalne grije, bilo da se koncediraju anatomske, iako možda samo virtualne komunikacije. Budući da ne prodiru anatomski formirani elementi u živčani parenhim, ne bi nikako trebalo tražiti anatomskeg oštećenja na granici adventicije i parenhima.

Ne treba dakle zbog samog nalaza fibriloze ni multiplu sklerozu označiti takvom upalom, kod koje bi bila ta granica anatomski oštećena. A da ona nije kod multiple skleroze grubo povrijeđena, vidi se i po tome, što u žarištima multiple skleroze ne možemo ustanoviti stvaranje novih krvnih sudova, a naročito ne pupanje kapilara.

Nalaz fibriloze kod pseudoskleroze i u sitnim nekrobiotičnim Alzheimerovim »Verödungsherde« možemo lako i jasno tumačiti na isti način,

kao što interpretiramo morfogenezu argirofilnih struktura u žarištima multiple skleroze. Po shvaćanju svih autora kod ovih se procesa radi o čistoj degeneraciji, pa im je zbog toga i nalaz fibriloze bio zagonetan, što se sada više ne treba kazati.

Pojavu argirofilnih fibrila u žarištima multiple skleroze moramo shvaćati kao znak organizacije. I SALTYSKOW,¹³⁷ čija je definicija upale široka, ubraja organizaciju »kao sekundarnu pojavu bujanja veziva u široki pojam upalnih procesa«. Tu bi se radilo o reparativnom upalnom procesu, koji može biti sekundaran, te može doći i kod degeneracija, a ne samo kod primarnog upalnog procesa. Svi autori ne ubrajaju, međutim, organizaciju samu po sebi u upalne procese.

Izlučivanje serozne tekućine, iz koje nastaju fibrile, moglo bi se u žarištima multiple skleroze smatrati eksudacijom, dakle upalnom pojavom. Meni se osobno čini, da je RÖSSLE u pravu, kada multiplu sklerozu uključuje u svoj pojam seroznih upala. No takva tekućina, iz koje se stvaraju fibrile, dolazi u parenhim i kod oboljenja, koja se općenito smatraju degenerativnima, kao što je to kod pseudoskleroze i »Verödungsherde«, i gdje ona možda ne bi bila primarni eksudat. Tako bismo eksudaciju i kod multiple skleroze možda morali smatrati tek sekundarnom, a ne nužno primarnom pojavom.¹³⁸

Tako nam nalaz argirofilnih fibrila u žarištima multiple skleroze i interpretiranje morfogeneze ne ukazuje na bitnu razliku između multiple skleroze i sličnih upalnih ili degenerativnih oboljenja. Na temelju samog nalaza fibriloze ne možemo sa sigurnošću zaključiti, da li je kod multiple skleroze primaran upalni ili degenerativni proces.

Samo sam u nekoliko žarišta vidio, kako su najkompaktnije fibrile u sredini argirofilne mrežice postale kolagena vlakna. Slično su vidjeli GUTTMANN i NEUBÜRGER kod difuzne skleroze. I u adventiciji krvnih sudova javljaju se na mjestima gustih argirofilnih struktura kolagena vlakna. To se slaže s izlaganjem Spielmeyerovim i shvaćanjem Maximowa i ostalih, da su argirofilne fibrile predstadij kolagenih vlakana.

BIONDI je vidio mrvljenje fibrila te je iznio hipotezu, da fibrile u žarištima multiple skleroze nestaju i da predstavljaju samo prolaznu pojavu. Ja sam radiji tumačiti slične slike tehničkom pogreškom u obradbi. SPIELMEYER, doduše, kaže, da u žarištima gliozno-vezivne organizacije gliju u kasnijim stadijima potiskuje vezivo, no on ne analizira, na koji se način to zbiva. Taj problem nestajanja argirofilnih fibrila zasad ostaje neriješen.

¹³⁷ L. c. 544.

¹³⁸ Ako bismo multiplu sklerozu samo zbog te eksudacije u svježim žarištima smatrali primarnom seroznom upalom, mogli bismo zaključiti, da je možda i pseudoskleroza neka serozna upala; kod tog eminentno kroničnog oboljenja ne vidimo akutnog stadija. No kod »Verödungsherde« bi eksudacija bila svakako samo nešto sekundarno, a s obzirom na dalju tvorbu fibrila iz eksudata i eksudacija bi bila samo neki oblik organizacije.

KONAČNI ZAKLJUČCI

1. U žarištima multiple skleroze je čest nalaz fibriloze, t. j. argirofilnih fibrila u samom živčanom parenhimu. Te su fibrile izraz organizacije, služe u potpornu svrhu i držim, da su predstadij kolagenih vlakana. U sivoj supstanciji, odnosno na mjestima siromašnima mijelinom, one su rijetke.

2. U žarištima se fibrile mogu pojaviti pojedinačno, izomorfno i slobodno bez sveze s krvnim sudovima; to naročito biva u svježim žarištima. Nema histološki uvjerljivog dokaza, da se sve fibrile razvijaju prodiranjem iz adventicije. Oko fibrila u parenhimu nema fibroplasta ni plazmatskih ovoja.

3. Intercelularna teorija (HUZELLA-MAXIMOW), po kojoj se argirofilne fibrile stvaraju u slobodnoj međustaničnoj tekućini, čini mi se najprikladnijom za razjašnjenje svih morfoloških karakteristika argirofilnih vlaknaca u žarištima multiple skleroze.

4. U živčanom parenhimu vjerojatno postoje preformirane, virtualne tkivne pukotine, koje komuniciraju s adventicijskim i vanjskim likvorskim prostorom mozga, te se tim putem vjerojatno vrši strujanje sokova u samom mozgu. U tim se tkivnim pukotinama stvaraju argirofilne fibrile.

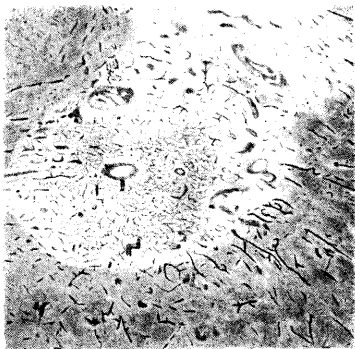
5. Građevni materijal za tvorbu fibrila vjerojatno daje serozna tekućina, koja izlazi iz krvnih sudova. Čini mi se posve prihvatljivim Rössleovo mišljenje, da bi multipla skleroza išla u krug pojma serozne upale.

6. Kod stvaranja i formiranja fibrila djeluju različni varijabilni biološki, fizikalni i fizikalno-kemijski faktori, koji još svi nisu poznati, ali kojima bi se mogla tumačiti varijabilnost nalaza, koliko se tiče čestote, intenziteta i tipa fibriloze.

7. Fibriloza ne mora značiti anatomske oštećenje mezodermalno-ektodermalne granice u moždanom tkivu. Sam nalaz fibriloze ne može biti kriterij za diferenciranje multiple skleroze od sličnih upalnih ili degenerativnih procesa.

Iz Neuropatološkog laboratorija Državne bolnice u Urapču i Neurološko-psihijatrijske klinike Sveučilišta u Zagrebu.

Primljeno na sjednici Odbora za medicinske nauke dne 1. VII. 1952.



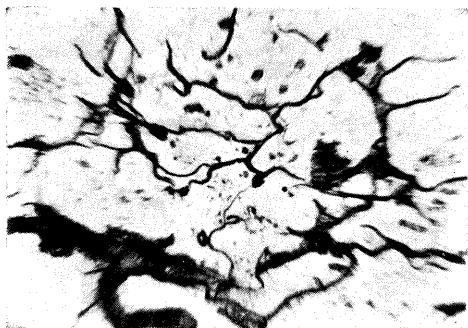
Slika 1., slučaj 7. okular 5, objektiv: lupa-Zeiss. Akvarel. Fiksiranje i impregnacija po modifikaciji Perdrauove metode za vezivo. Supkortikalno dihotomsko žarište demijelinizacije, koje je u donjem dijelu kroničnog karaktera, a u gornjem subakutnog; u kroničnom dijelu je anizomorfna gliozna, a u subakutnom izomorfna. U centralnim partijama kroničnog dijela žarišta je između zadebljanih krvnih sudova razapeta gusta argirofilna mrežica.



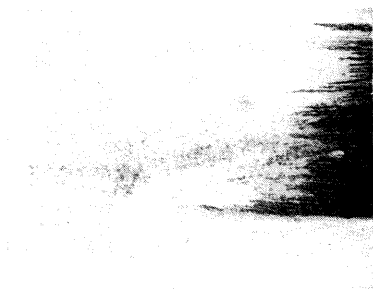
Slika 2., slučaj 7. Ok. 5, objektiv 40. Mikrofotografija. Kopija $2\times$ povećana. Isti preparat i isto žarište kao i u slici 1. Centralno mjesto argirofilne mrežice. Gusti anizomorfni splet fibrila, koje se od zadebljalog adventicijalnog spleta odvajaju u snopovima i pojedinačno, te se dalje račvaju. Nema fibroplasta.



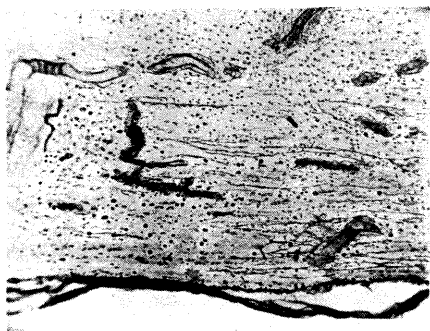
Slika 3. Isti elementi reprodukcije kao i u slici 2. Periferija žarišta iz istog preparata kao u slici 1. Fibrile, koje su



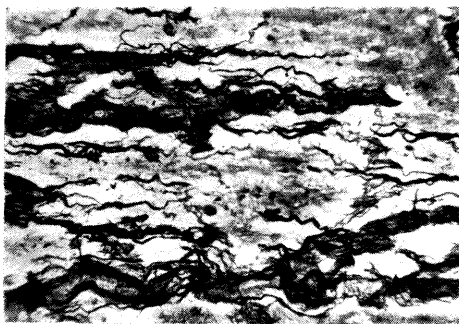
Slika 4., slučaj 7. Ok. 5, objekt.: imerzija. Kopija $2 \times$ povećana. Isto mjesto istog preparata kao u slici 2. Glatke, deblje i tanje ravne i zavojite fibrile bez plazmatskog ovoja među sobom su spojene, isprepleću se i račvaju.



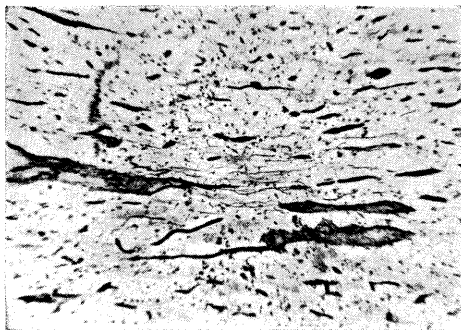
Slika 5., slučaj 2. Ok. 5., objektiv 16. Kopija $2 \times$ povećana. Bojadsanje mijelina po Spielmeyeru. Akutno žarište u bijeloj supstanciji medule spinalis. Oštra granica demijelinizacije. Zrnate stanice grupirane su uglavnom oko krvnih sudova te sadržavaju hematoksilinofilnu



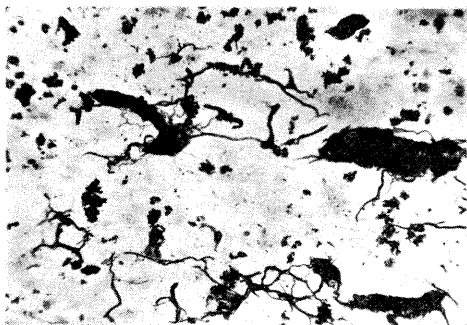
Slika 6., slučaj 2. Isti elementi reprodukcije kao u slici 5. Fiksiranje i impregnacija po originalnoj Perdrauovoj metodi. Isto akutno žarište kao u slici 5. Prošireni serozno prožeti adventicijalni i perivaskularni prostori. Pojačani adventicijalni fibrilarni crtež prelazi na jednom mjestu u mrežastu, a na drugom u metlastu fibrilozu. U slici dominiraju izomorfne, većinom izolirane slobodne uzdužne fibrile. Nema fibroplasta.



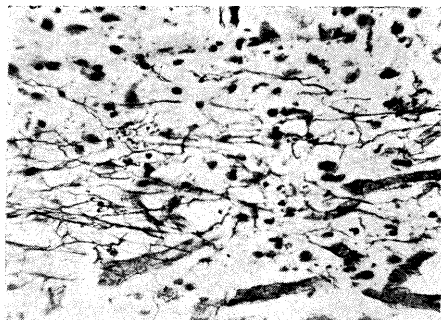
Slika 7., slučaj 9. Ok. 5, objekt. 40. Kopija $2\times$ povećana. Impregnacija po originalnoj Perdrauovoj metodi. Supkronično uzdužno žarište u bijeloj supstanciji medule spinalis. Vrlo grubo zadebljali krvni sudovi. Izrazita izomorfna fibriloza, koja je uglavnom vezana uz krvne sudove.



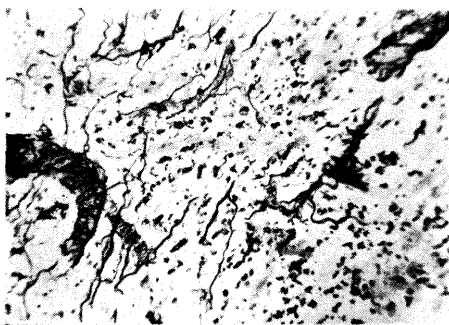
Slika 8., slučaj 7. Ok. 5, objekt. 8. Kopija $2\times$ povećana. Modifikacija Perdrauove metode. Supkronično supkortikalno žarište. Jaka anizomorfna gliozna. Odebljali i prošireni krvni sudovi. Uz sudove nešto vezanih, a ponajviše slobodnih finih izoliranih fibrila, koje su izomorfne toku sudova.



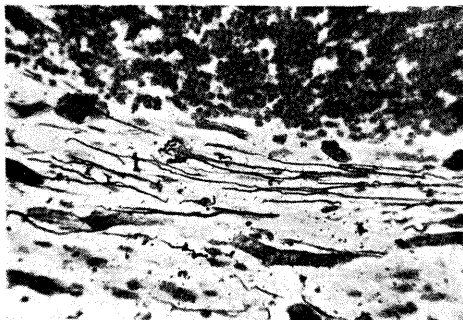
Slika 9., slučaj 7. Ok. 5, objekt. 40. Kopija $2\times$ povećana. Drugo mjesto istog žarišta istog preparata kao u slici 8. Sasvim rahli anizomorfni splet fibrila vezanih uz krvne



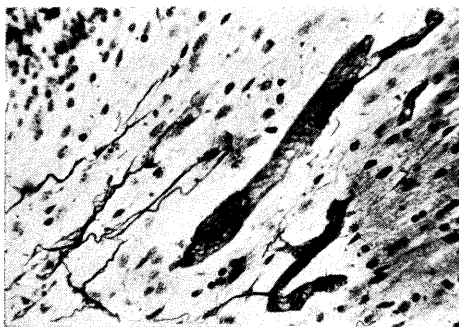
Slika 10., slučaj 4. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Modifikacija Perdrauove metode. Suprakonično frontalno žarište, koje zahvaća koru i moždinu. U 6. kortikalnom sloju kapilare su karakteristično *in toto* impregnirane. U istom sloju prelazeći i na 5. sloj rahli splet horizontalno poredanih fibrila i pojedine izolirane fibrile bez sveze s krvnim sudovima.



Slika 11., slučaj 3. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Modifikacija Perdrauove metode. Suprakonično žarište zahvaća putamen i kapsulu internu. U kapsularnom dijelu izomorfna gliozna. U kapsuli, poglavito uz rub, odebljali krvni sudovi i nekoliko snopića vezanih fibrila, ali i pojedine disperzne fibrile, koje su izomorfne strukturnom planu kapsule.



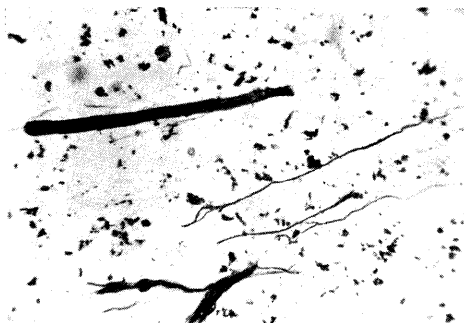
Slika 12., slučaj 2. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Modifikacija Perdrauove metode. Kronično žarište u malom mozgu zahvaća koru i moždinu. U bijeloj supstanciji gusta uglavnom izomorfna gliozna. U moždini zadebljali i umnoženi krvni sudovi. Ispod zrnatog sloja izomorfni snop isprepletenih fibrila.



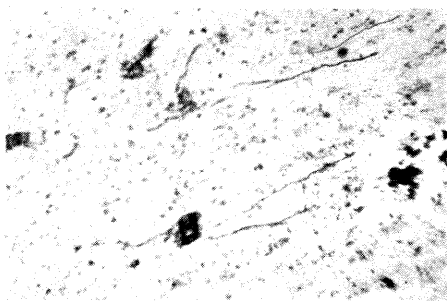
Slika 13., slučaj 2. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Modifikacija Perdrauove metode. Periferija medularnog dijela istog žarišta kao u slici 12. Odebljali krvni sudovi, pojedine disperzne izomorfne većinom slobodne fibrile.



Slika 14., slučaj 4. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Modifikacija Perdrauove metode. Kronično žarište u ponsu s izomorfnom gustom fibrilozom u medularnim dijelovima. U medularnoj partiji žarišta (desna polovica slike) izomorfni rahli splet uglavnom slobodnih fibrila uz nešto odebljale krvne sudove. U otočiću sive supstancije (lijeva polovica slike) istaknuti kapilarni crtež s totalnom impregnacijom stijenke, – nema fibriloze; jedan cordon unitif.



Slika 15., slučaj 7. Isti elementi reprodukcije i isti preparat kao u slici 9. Supkronično supkortikalno žarište s gustom anizomorfnom gliozom. Rijetke disperzne slobodne izomorfne



Slika 16., slučaj 5. Isti elementi reprodukcije kao u slici 9. Impregnacija po originalnoj Perdrauovoj metodi. Periventrikularno kronično žarište s jakom anizomorfnom gliozom. Tek nekoliko disperznih finih izoliranih slobodnih izomorfnih fibrila. U lijevom gornjem dijelu slike nekoliko

Tehnička redakcija i grafička oprema
RADOSLAV N. HORVAT

Korekturu izvršile
VLASTA GLOBOČNIK i EVELINA RASUHN

Štampano u tiskari
Izdavačkog zavoda Jugosl. akademije
Strojni slog

L. SMREKAR i F. MESAROŠ

Prelom STJ. MOLNAR

Štampao V. ČEPIN i M. MOLINARI

Uvezano u knjigovežnici
Izdavačkog zavoda Jugosl. akademije

