

Stwardnienie ścian naczyń i zapalenie tętnic mózgowych przyczyną udarów i krwotoków u starych zwierząt

ZENON SOŁTYSIAK, MARIA BARCIKOWSKA*, MAREK GAJDA, MONIKA PAWLAS

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów,
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

*Zakład Badawczo-Lecznicy Chorób Zwyrrodnieniowych, Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN,
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

Sołtysiak Z., Barcikowska M., Gajda M., Pawlas M.

Arteriosclerosis of the brain and cerebral arteritis as the cause of strokes and hemorrhages in elderly animals

Summary

The article presents atherosclerotic and inflammatory changes in brain vessels and perivascular tissue leading to ischemic and hypoxic changes which, in consequence, produce strokes and brain hemorrhages. The aim of the study was to examine the morphology of the brain vessels of seven elderly animals from 7-21 years of age (three monkeys, a likaon, wolf and two pigs). The brain vessels of the investigated animals demonstrated atherosclerotic changes such as: fibroid changes and amyloid angiopathy (CAA) in the cortical and leptomenigeal vessels of the three monkeys, likaon and wolf brain. Fibroid arteritis was present in the meningeal arteries of the two sows. These atherosclerotic and inflammatory processes in the CNS vessels led to strokes and hemorrhages. Subarachnoid (*Cebus apella*) and intraventricular (*Lemur mongoz*) hemorrhages were noted in two of the monkey's brains and fibrinotic arteritis produced massive mesencephalon hemorrhaging in the two 7-year old sows. The advanced stages of infarct necrosis were characterized by a predominance of vacuolated macrophages with proliferating mesodermal and glial components. Small post infarct and post hemorrhages lesions in nervous tissue produced scarring, with astrocytes, whereas large foci liquefied and formed cysts, marked by the presence of macrophages with hemosyderin in their margins. No atheromatosis changes were observed in the brain vessels.

Keywords: elderly animals, sclerotic changes, cerebral infarct, hemorrhage

Wraz z wiekiem w komórce nerwowej częściej zachodzą zaburzenia syntezy białek, utleniania komórkowego, deficyt odżywiania lub negatywny wpływ wywierany przez wirusy neurotropowe. Genetycznie zakodowane zmiany czasowe (okres trwałości białek komórki nerwowej) i szkodliwe wpływy środowiska (humoralne, immunologiczne, zapalne) prowadzą do częstego występowania zmian patologicznych, takich jak nowotworzenie, zmiany neurofibrylarne (2, 3), tworzenie się płytek starczych (2, 3, 7, 11, 19, 21, 22), kongofilna angiopatia (KAA) i włóknienie naczyń mózgu.

Wtórny, nieswoisty naczyniopochodny zanik mózgu jest wynikiem upośledzenia mikrokrążenia mózgowego. Niedokrwienie mózgu powstaje wskutek redukcji krążącej krwi nie pokrywającej prawidłowego zapotrzebowania tkanki nerwowej, powoduje martwicę neuronów, komórek gleju, dając obraz pół martwicy ischemicznej tkanki określanej mianem zawału. W niedotlenieniu, zatruciu tlenkiem węgla czy w wyniku zatrzymania serca wpływ na mózg jest uniwersalny, chociaż nie wszystkie okolice ośrodkowego układu nerwowego są równomiernie wrażliwe, np. rdzeń kręgowy jest mniej wrażliwy w porównaniu z mózgiem. Mechanizmy regulujące zaopatrzenie mózgu w krew, włączają się na różnych po-

ziomach układu naczyniowego. Autonomiczna regulacja szerokości światła naczyń jest zależna od ciśnienia krwi. Przy wzroście ciśnienia naczynia tętnicze opon miękkich i wewnątrzmożgowe ulegają obkurczeniu, powodując zmniejszenie ilości dopływającej krwi, a odwrotnie dzieje się przy spadku ciśnienia krwi. Podobny wpływ na szerokość łożyska naczyniowego wywierają mechanizmy działające miejscowo, a uzależnione od zawartości dwutlenku węgla. Dalsze zabezpieczenia krążenia stanowią liczne połączenia tętniczo-tętnicze w obrębie opon miękkich i w mózgu. Najważniejsza rola w zaopatrywaniu tkanki mózgowej w krew i substancje odżywcze przypada naczyniom włosowatym. Cała krew doprowadzona naczyniami tętniczymi przepływa szybko przez sieć włosniczek, ponieważ zarówno w stanie spoczynku, jak i aktywności światło tej sieci naczyniowej jest stale otwarte. Naczynia włosowate wchodzą w kontakt z neuronami i elementami neuropilu, a poprzez ogromną powierzchnię ich ścian stale odbywa się wymiana substancji odżywczych między krwią a otaczającą tkanką.

Zmiany naczyniopochodne u ludzi prowadzą do otępienia i zajmują czołowe miejsce po otępieniu typu alzheimerowskiego i ciał Lewy'ego. We wtórnym naczyniopochodnym zaniku mózgu zmiany w neuronach są

stosunkowo niewielkie, większe dotyczą naczyń. Pojawiają się konglomeraty naczyń zwane kłębkami naczyniowymi oraz cechy zaniku obejmujące włósniczki, drobne tętniczki i żyły. Zanik mięśniówki naczyń opon i kory mózgu stwierdzany u ludzi i zwierząt prowadzi do wyrównawczego rozplemu włókien łącznotkankowych, do zeszkliwienia czy zwyrodnienia amyloidowego i w konsekwencji – do stwardnienia tętniczek (11).

Zmiany stwardnieniowe ścian naczyń mózgowych połączone z przebudową ścian oraz obecnością złogów w postaci: kongofilnej angiopatii, włóknienia, zmian włóknisto-szklistych, szklistych, miażdżycy, wapnienia, zmiany zapalne i zakrzepy naczyń mózgowych, powodują osłabienie ścian i wzrost ich przepuszczalności (12, 16, 19). Zjawiają się one wcześniej niż inne zmiany w trakcie procesu starzenia i dzieli się je na przerostowe i zanikowe. Mechanizm powstawania obrazu ściany naczyniowej w procesie starzenia mózgu tłumaczy się zwiększoną przepuszczalnością śródbłonnków dla białek osocza i uczynnieniu poliwalentnych komórek mięśniówki. Przenikają one do błony wewnętrznej i biorą czynny udział w procesie gojenia. Jednak zależnie od wydolności poliwalentnych komórek proces przebiega jako włóknienie, czyli świadectwo ich wydolności lub w kierunku wytworzenia blaszki miażdżycowej. Różnorodne przyczyny chorób układu naczyniowego mózgu pociągają za sobą zaburzenia krążenia mózgowego i prowadzą do trwałego lub przemijającego uszkodzenia tkanki nerwowej. Wynikiem niedokrwienia i niedotlenienia mózgu jest pojawienie się zespołów neurologicznych u zwierząt: noworodkowy zespół niedopasowania u źrebiąt, zespoły po znieczuleniach, niedokrwienna myelopatia i encefalopatia kotów, ostre przypadki martwicy mózgu, hypoglikemia, zatorowe myelopatie (17).

Znaczne zmiany stwardnieniowe małych naczyń mózgu stają się przyczyną stanu sitowatego i stanu zatokowatego. Wraz z narastaniem zmian stwardnieniowych małych naczyń mózgu narastają zmiany okołonaczyniowe, pojawia się nieswoiste zwyrodnienie komórek nerwowych ich ubytek w postaci opustoszeń komórkowych. Manifestacją tych stanów u ludzi jest choroba Binswagera i wielozawałowe otępienie. W chorobie Binswagera zmiany stwardnieniowe długich tętniczek podkorowych prowadzą do wtórnego zaniku istoty białej, jąder podkorowych i pnia mózgu wskutek licznych drobnych pól martwicy, jamek pomartwiczych i blizn glejowo-mezodermalnych. Wielozawałowe otępienie u ludzi jest następstwem rozlanych zmian stwardnieniowych małych naczyń i uogólnionej miażdżycy. Częste są zakrzepy i zatory powodujące liczne różnej wielkości ogniska rozmiękania w jądrach podkorowych, wzgórzu, pniu mózgu, mózdzku oraz istocie białej podkorowej. W wyniku tych zmian rozwija się uogólniony zanik mózgu, często z współistniejącym okołogniskowym zanikiem pozawałowym (6, 10).

Celem badań było przedstawienie toczących się zmian stwardnieniowych i zapalnych w ścianie naczyń mózgowych i w tkance okołonaczyniowej prowadzących do niedokrwienia lub niedotlenienia tkanki nerwowej, których skutkiem była martwica tkanek lub krwotok mózgowy.

Materiał i metody

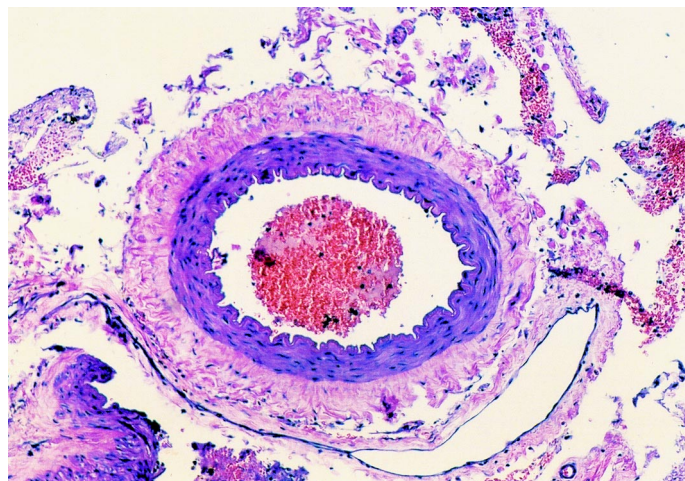
Do badań użyto ogółem 7 mózgów starych zwierząt w tym małp: lemura mongoz w wieku 21 lat, kapucynki czubatej w wieku 19 lat i makaka niedźwiedziego w wieku 33 lat, wilka amerykańskiego w wieku 16 lat, likaona w wieku 12 lat i dwóch macior w wieku 7 lat. Wycinki mózgowia utrwalono w 10% zbuforowanej formalinie, a bloczki zatapiano w parafinie. Skrawki wycinano wg schematu używanego w badaniach neuropatologicznych i barwiono metodami: Nissla, H-E i immunocytochemiczną 4G8 na obecność amyloidu- β .

Wyniki omówienie

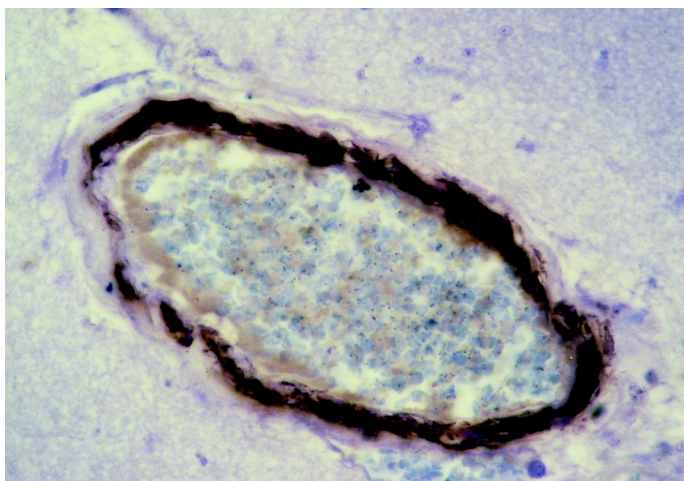
U 3 starych małp i 2 dzikich mięsożernych wykazano włóknienie ścian naczyń mózgowych z zastąpieniem elementów mięśniowych i sprężystych przez włókna kolagenowe. Naczynia tętnicze oraz żyłne dużego i średniego kalibru opon tworzyły rzekomanoacyniakowate spłoty. Wykazano zwężenie ścian tętnic i pogrubienie ścian naczyń żylnych, zanik elementów mięśniowych i sprężystych równoległe do zwiększonego udziału włókien srebrochłonnych. Włóknienie dotyczyło przydanki i błony mięśniowej naczyń tętniczych średniego i dużego kalibru opon oraz naczyń koła Willizjusza (ryc. 1). W części naczyń obserwowano zatarcie budowy warstwowej i złuszczenie śródbłonnków. Włóknienie ściany naczyniowej było wyraźniejsze w naczyniach opon i koła Willizjusza niż w naczyniach mięsziowych.

Z upływem lat ściany małych naczyń stają się grubsze wskutek przerostu elementów tkanki łącznej, w pewnym czasie, przypuszczalnie pod wpływem wzrastającego ciśnienia krwi ulegają zeszkliwieniu. Stwardnienie naczyń małego kalibru wyrażające się rozplemem tkanki łącznej wskazuje na obniżenie jej metabolizmu.

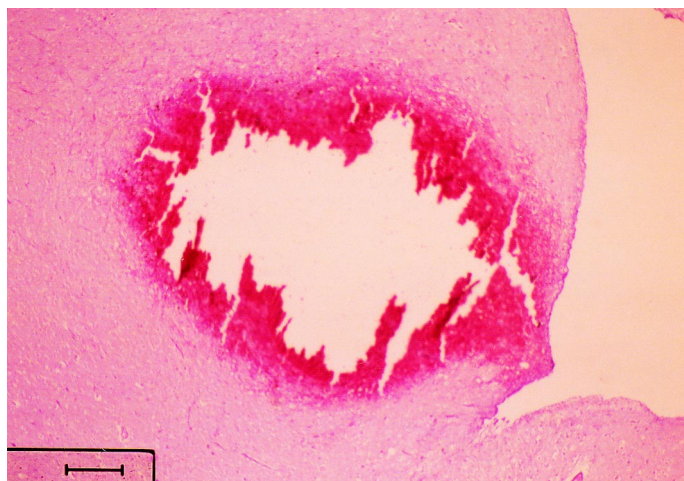
U ludzi rozwijające się zmiany naczyniowe w pewnych granicach przebiegają bezobjawowo lub mogą towarzyszyć im bóle głowy, nużliwość umysłowa, obniżona zdolność przystosowania się do zmienionych warunków, chwiejność emocjonalna, łagodne zaburzenia pamięci i uwagi. W tym okresie zdarzają się objawy przemijającego ogniskowego niedokrwienia mózgu lub udaru (częściej niedokrwienno niż krwotoczno), choć zmiany miażdżycowe tętnic są jeszcze niewielkie.



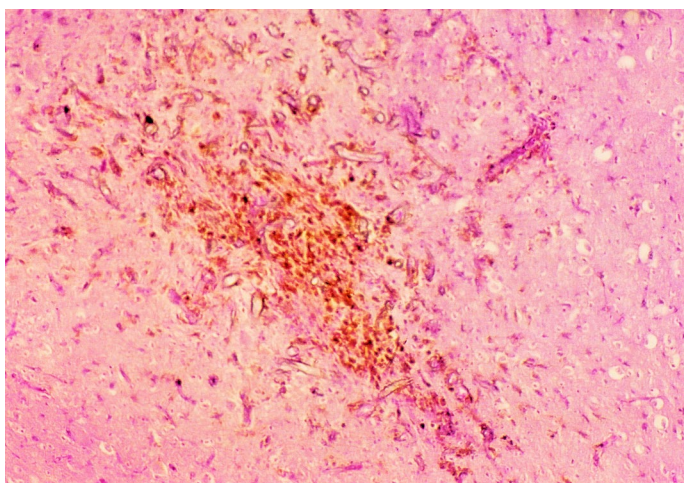
Ryc. 1. Włóknienie naczynia tętniczego (rozplem odprydanekowy włókien łącznotkankowych naczynia) u likaona, met. H-E, pow. 200 ×



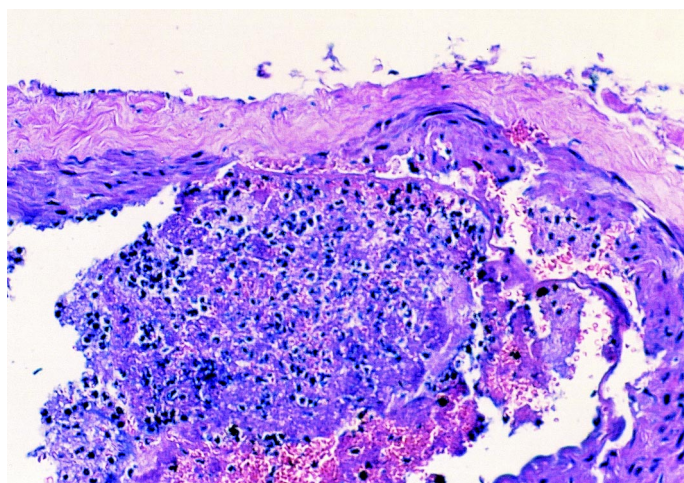
Ryc. 2. Kongofilna angiopatia (KAA) naczyńia tętniczego opony miękkiej u wilka amerykańskiego lat 14, met. mAb 4G8, pow. 200 ×



Ryc. 3. Krwotok z tętnic kandelabrowych przebijający się przez jądro ogoniaste do światła komory bocznej u lemura mongoz, wiek 21 lat, met. H-E, pow. 100 ×



Ryc. 4. Ognisko zawału pokrwotocznego w postaci blizny glikowo-mezodermalnej u lemura mongoz, met. H-E, pow., 200 ×



Ryc. 5. Zakrzep przyścienny w naczyniu tętnicznym opony miękkiej u wilka amerykańskiego, met. H-E, pow. 400 ×

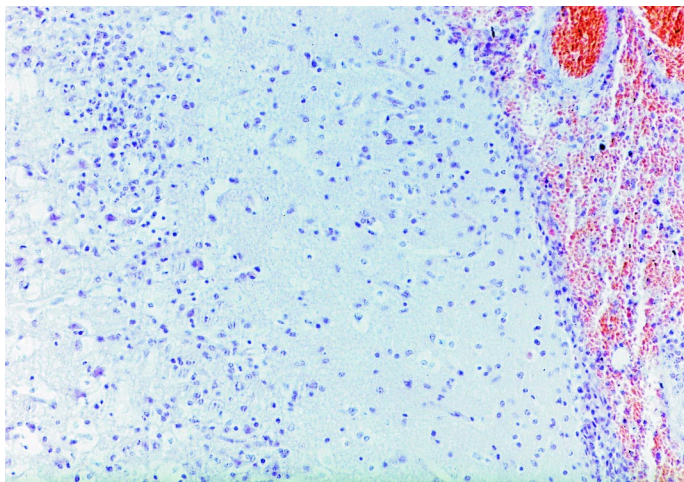
U małp, wilka i likaona stwierdzono kongofilną angiopatię w ścianach naczyń posiadających błonę mięśniową (ryc. 2), dyshoryczną angiopatię w ścianie włóscin u kapucynki czubatej. Amyloidozę- β w korze mózgu i jądrach podkorowych z dominującymi płytkami dyfuzyjnymi wykazano u 5 badanych zwierząt.

W miejscu komórek mięśni gładkich naczyń opon i kory mózgu ściana naczyń zawierała elementy rozpadu komórek otoczone amyloidem oraz pierścienie amyloidu wokół pustych jamek powstałych po kompletnym rozpadzie miocytów. Amyloidowy depozyt składał się z mieszaniny włókien i postrzępionych cieni włókien oraz częściowo z amorficznego 4G8 pozytywnego i negatywnego materiału. Komórki i amyloidowy depozyt były niszczone bez udziału makrofagów. W licznych, dotkniętych zmianami naczyniach ściana ulegała ścięczeniu. W ścianie włóscin amyloid pojawiał się w błonie podstawnej. Ogniskowe gromadzenie amyloidu prowadziło do powstania złożeń, które przypominały gwiazdy amyloidowe w płytkach klasycznych. Komórki śródbłonka ulegały degeneracji, obumarciu i degradacji.

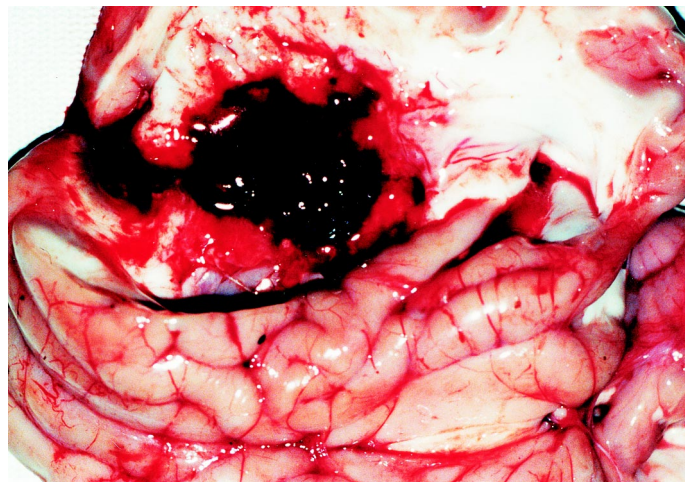
Wykazana kongofilna angiopatia u starych małp, wilka i likaona jest zbieżna z opisem zmian podanych przez innych autorów u małp i psów (4, 19, 20, 23).

U lemura wykazano świeże ognisko krwotoczne umiejscowione w obszarze jądra ogoniastego (ryc. 3) i jedno stare ognisko z proliferacją gleju włóknistego i tkanki mezodermalnej, zlokalizowaną w śródmózgowiu w okolicy wodociągu Sylwiusza (ryc. 4). U wilka amerykańskiego wykazano kongofilną angiopatię naczyń opon miękkich i kory mózgu, zakrzepy naczyniowe (ryc. 5) oraz rozległy wylew krwi zlokalizowany podpajęczynówkowo (bezpośrednia przyczyna śmierci) (ryc. 6).

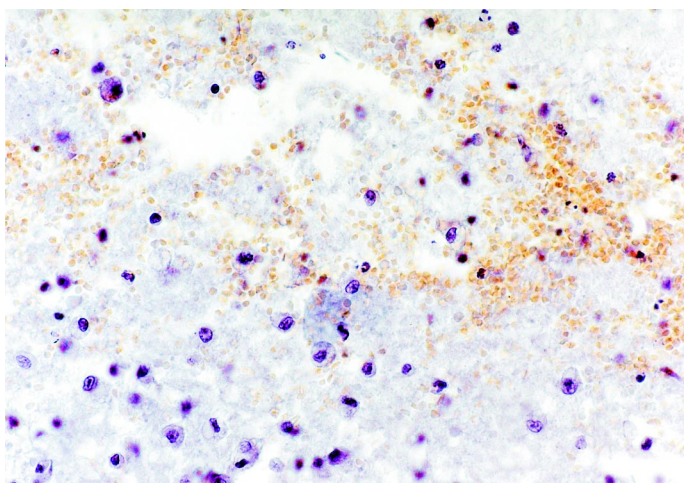
Do najczęściej występujących zespołów naczyniopodobnych należą zawał mózgowy: błąd, krwotoczny, błąd wtórnie ukrwotoczniowy i krwotok mózgowy. Sporadyczne przypadki zawałów mózgowia psów były z reguły powiązane z zakrzepicą naczyń (1, 15, 16). Sołtyśiak i wsp. (18) stwierdzili zawał krwotoczny mózdzku u szczenięcia psa w obszarze unaczynienia tętnicy górnej mózdzku powstały w okresie okołoporodowym. Z badań prowadzonych u małp zakrzepom opony twardej i naczyń mózgowych z zawałami towarzyszyła okołołóżna demielinizacja (12, 14). Fankhauser i wsp. (5) obserwowali u 8-12-letnich świń spontaniczną miażdżycę naczyń mózgu i obecność zawałów. Bardzo rzadko w klimacie ciepłym mikrofilarie *Dirofilaria immitis* mogą przedostać się do naczyń mózgu i wywołać zawały u psów



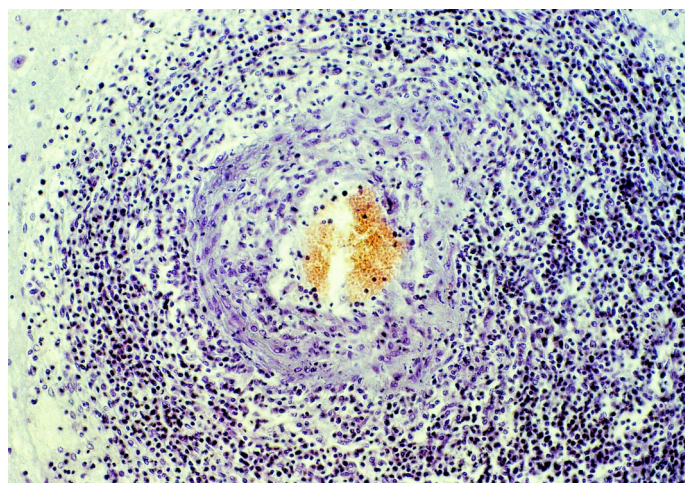
Ryc. 6. Krwotok do przestrzeni podpajęczynówkowej u wilka amerykańskiego, wiek 33 lat, met. H-E, pow. 200 ×



Ryc. 7. Krwotok w śródmózgowiu miaciory, wiek 7 lat



Ryc. 8. Świeże ognisko martwicy pokrwotocznej (wynaczenia erytrocytów, pojawienie się komórek mikrogleju transformujących w kierunku komórek żernych) w istocie białej mózgu miaciory, met. H-E, pow. 400 ×



Ryc. 9. Włóknikowate zapalenie tętnicy u miaciory, wiek 7 lat, met. H-E, pow.400 ×

(13). Masywne krwotoki do mózgu u ludzi obserwuje się najczęściej w obszarze jąder podstawy, w istocie białej półkul mózgowych, znacznie rzadziej w mózdzku czy pniu mózgu. Ważną przyczyną w powstawaniu krwotoków mózgowych są drobne ogniska martwicy ischemicznej wokół naczyń.

Wokół naczyń kory mózgu 3 małp i 2 dzikich mięsożernych zwierząt w poszerzonej przestrzeni okołonaczyniowej widoczne były makrofagi obładowane materiałem lipidowym. W takich wypadkach tętnice dotknięte zmianami stwardnieniowymi, przebiegające w obrębie nadmiernie poszerzonej przestrzeni okołonaczyniowej, pozbawione oparcia ze strony otaczającej tkanki z braku przeciwwagi w otoczeniu narażone są na przekroczenie wytrzymałości ściany naczyniowej i ich przerwanie. Źródłem krwotoków u ludzi są tętnice kandelabrowe przebijających się przez niedokrwione, uległe martwicy jądro ogoniaste do światła komory bocznej (6, 10). Do czynników patogenetycznych leżących u podłoża krwotoków należą osłabienie ściany przez toczący się proces zapalny, zmiany miażdżycowe u ludzi (8, 10) czy amyloidoza naczyń mózgowych zwierząt (3, 7-9).

Krwotok mózgowy do światła komory bocznej u lemura prawdopodobnie również był spowodowany zmianami amyloidowymi tętnic kandelabrowych i przebił się do światła komory bocznej przez uległe martwicy jądro ogoniaste.

Zapalenia naczyń mogą być schorzeniem pierwotnym lub wtórnym do przebiegu zapalenia tkanki łącznej, zakażenia lub innego procesu patologicznego. Jeśli schorzenie dotyczy naczyń włosowatych, przybiera formę zespołu Schonleina-Henocha (plamica anafilaktoidalna). Jeśli zapalenie obejmuje małe i średnie tętnice z mięśniówką, choroba nazywa się guzkowatym zapaleniem naczyń. Przyczyny tych zaburzeń nie są ustalone.

U dwóch świń na przekroju półkuli lewej stwierdzono rozległy krwotok domózgowy, obejmujący okolice jądra ogoniastego, okolice wzgórze i podwzgórze oraz komór bocznych (ryc. 7). W polu martwicy obserwowano mikroglej transformujący w formy komórek żernych. W polach wylewu stwierdzono rozległy ubytek struktur tkankowych (pola martwicy) z makrofagami wypełnionymi trawionymi erytrocytami, a także hemosyderyną (ryc. 8). Istota biała w obwodowych partiach ogniska krwotocz-

nego była wybitnie blada, niedokrwiona, wykazywała typowe zmiany martwicy ischemicznej. Główne zmiany dotyczyły jednak ścian naczyń tętniczych małego i średniego kalibru. Warstwa środkowa i zewnętrzna była nacieczona płynem obrzękowym i licznymi komórkami głównie limfocytami, plazmocytami. Naczynia te były silnie obrzękłe, miały silnie zwężone światło, często w nich tworzyły się przyścienne zakrzepy. Wokół naczyń obserwowano wysięk zapalny i drobne pola martwicy ischemicznej z obecnymi makrofagami. Wokół naczyń formował się olbrzymi mankiet złożony z komórek zapalnych składający się głównie z limfo-histiocytów, monocytów, plazmocytów (ryc. 9). Proces chorobowy obejmował w różnym czasie różne naczynia, toteż różne typy i fazy zmian obserwowano równocześnie obok siebie. U 2 macior histopatologicznie rozpoznano guzkowate zapalenie tętnic. Jest to choroba rzadka, w której zmiany zapalne dotyczą głównie średnich i drobnych tętnic. W błonie środkowej stwierdza się zmiany martwicze, wywołane obrzękiem i wysiękiem włóknikowym. Zmianom z reguły towarzyszą okołonaczyniowe nacieki złożone z leukocytów wielojąrzastych, limfocytów, komórek plazmatycznych z domieszką leukocytów kwasochłonnych. Proces dotyczy głównie tętnic oponowych, a rzadziej naczyń jąder podstawy i kory mózgu. Predylekcyjną okolicą dla umiejscowienia nacieków są punkty rozwidlenia i rozgałęzienia tętnic. Rozpłem komórek śródbłonna prowadzi do zwężenia, a niekiedy pełnego zamknięcia światła naczyń. Zmiany błony wewnętrznej sprzyjają powstawaniu zakrzepów. W diagnozie różnicowej badanych przypadków zapalen naczyń świń wykluczono nieropne zapalenie mózgu i rdzenia i zapalenie zwojów nerwowych: pomór świń (pierwotne zapalenie naczyń), chorobę wymiotną i wyniszczającą wywołaną przez wirus powodujący hemaglutynujące zapalenie mózgu i rdzenia, wściekliznę, chorobę Aujeszky'ego, chorobę pęcherzykową świń, paramyksowirozę świń, pikornawirusowe zapalenie mięśnia sercowego i mózgu, japońskie zapalenie mózgu i rdzenia i zespół rozrodzo-płucny prosiąt (17).

Nie ustalono przyczyny zapalenia naczyń tętniczych opon i mózgu świń, chociaż zmiany te mogły powstać po ekspozycji na określone antygeny czy leki.

W przebiegu choroby posurowiczej u ludzi zapalenie naczyń rozwija się na podłożu odkładania się kompleksów immunologicznych. Martwicze zapalenie naczyń u ludzi obserwuje się we wszystkich grupach wiekowych, lecz częściej chorują osobniki płci męskiej. Przyczyna choroby nie jest znana, jakkolwiek opisane są przypadki w których rozwinęła się skutek ekspozycji na leki. W innych przypadkach zapalenie tętnic było poprzedzone wirusowym zapaleniem wątroby typu B, zakażeniem paciorkowcowym i surowiczym zapaleniem ucha środkowego. Procesem zapalnym dotknięta jest wówczas wewnętrzna warstwa naczyń z obfitym naciekiem komórek jednojądrzastych i kwasochłonnych.

Do grupy schorzeń objętej nazwą stwardnienie tętnic należy miażdżycę tętnic. To systemowe, postępujące guzkowate schorzenie błony wewnętrznej tętnic, które cechuje się procesami o charakterze nacieczenia zwyrodniającego, a jednocześnie procesami rozrostowymi tętnic o kalibrze powyżej 600 μ .

W badanym materiale zwierzęcym nie wykazano zmian miażdżycowych tętnic mózgowych.

Miażdżycę naczyń mózgowych jest procesem wyjątkowo rzadkim. Może wystąpić u starych psów w niedoczynności tarczycy. W zapaleniu tarczycy (*thyroiditis lymphocytaria*) dochodzi do hypercholesterolemii z gromadzeniem się lipidów i cholesterolu w warstwie środkowej tętnic i tętniczek różnych narządów (17).

Wykazane zmiany stwardnieniowe (kongofilna angiopatia, włóknienie) ścian naczyń mózgu prawdopodobnie spowodowały krwotok dokomorowy u lemura i podpajęczynówkowy u wilka. Powikłaniem zapalenia włóknikowatego naczyń mózgowych świń była zakrzepica i w następstwie krwotok domózgowy.

Piśmiennictwo

1. Bagley R. S., Anderson W. L., de Lahunta A.: Cerebellar infarction caused by arterial thrombosis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1998, 192, 785-787.
2. Bons N., Mestre N., Petter A.: Senile plaques and neurofibrillary changes in the brain of an aged Lemurian primate, *Microcebus Murinus*. Neurobiol. Aging 1992, 13, 99-105.
3. Cork L. C., Powers R. E., Selkoe D. J., Davies P., Geyer J. J., Price D. L.: Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1988, 6, 629-641.
4. Dahme E., Schroder B.: Kongophile Angiopathie, cerebrovasculare Microaneurysmen und cerebrale Blutungen beim alten Hund. Zntbl. Vet. Med. A, 1979, 26, 601-613.
5. Fankhauser R., Luginbühl H., McGrath J. T.: Cerebrovascular disease in various animal species. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965, 127, 817-859.
6. Frauchiger E., Fankhauser R.: Vergleichende Neuropathologie des Menschen und der Tiere. Springer-Verlag, Berlin 1957.
7. Jub K. V. F., Kennedy P. C., Palmeri N.: Pathology of Domestic Animals. Academic Press INC, Orlando 1995.
8. Lee S.-S., Stemmermann G. N.: Congophilic angiopathy and cerebral hemorrhage. Arch. Pathol. Lab. Med. 1978, 102, 317.
9. Mc Gavin M. D., Carlton W. W., Zachary J. F.: Thomson's Special Veterinary Pathology. Mosby a Hecourt Health Sciences Company, St. Louis 2000.
10. Mossakowski M., Dymecki J., Wender M.: Podstawy neuropatologii. PZWL, Warszawa 1981.
11. Peters A., Rosene D. L., Moss M. B., Kemper T. L., Abraham C. R., Tigges J., Albert M. S.: Neurobiological bases of age-related cognitive decline in the rhesus monkey. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1996, 55, 861.
12. Savage M. J., Kawooya J. K., Pinsker L. R., Emmons T. L., Mistretta S., Siman R., Greenberg Sheffield W. D., Squire R. A., Strandberg J. D.: Cerebral venous thrombosis in the rhesus monkey. Vet. Pathol. 1981, 18, 326-334.
13. Segedy A. K., Hayden D. W.: Cerebral vascular accident caused by *Dirofilaria immitis* in a dog. J. Am. Anim. Hosp. Ass. 1978, 14, 752-756.
14. Sheffield W. D., Squire R. A., Strandberg J. D.: Cerebral venous thrombosis in the rhesus monkey. Vet. Pathol. 1981, 18, 326-334.
15. Staffregen D. A., Kallfelz F. A., de Lahunta A.: Cerebral hemorrhage in an old dog. J. Am. Anim. Hosp. Ass. 1985, 21, 495-498.
16. Swayne D. E., Tyler D. E., Balker J.: Cerebral infarction with associated venous thrombosis in a dog. Vet. Pathol. 1988, 25, 317-320.
17. Summers B. A., Cummings J. F., de Lahunta A.: Veterinary Neuropathology. Mosby-Year Book Inc. St. Louis 1995.
18. Soltysiak Z., Michna J.: Zmiany pozawałowe mózdzku u szczenięcia. Medycyna Wet. 2002, 58, 957-959.
19. Soltysiak Z., Wrzosek M., Nowak M., Gajda M., Kajdasz S.: Monkey brain as a model for Alzheimer's pathology. Medycyna Wet. 2005, 61, 756-760.
20. Torack R. M.: Congophilic angiopathy complicated by surgery and massive hemorrhage. Am. J. Pathol. 1975, 81, 349-336.
21. Walker L. C., Kitt Ch. A.: Senile Plaques in aged Squirrel Monkeys. Neurobiol. Aging. 1987, 8, 291-296.
22. Węgiel J., Wiśniewski H. M., Dziewiątkowski J., Tarnawski M., Dziewiątkowska A., Soltysiak Z., Kim K. S.: Fibrillar and non-fibrillar amyloid in the brain of aged dogs, [w:] Iqbal K., Mortimer J. A., Winblad A., Wiśniewski H. M.: Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders. John Wiley and Sons, Chichester 1995, 703-708.
23. Węgiel J., Wiśniewski H. M., Dziewiątkowski J., Tarnawski M., Nowakowski J., Dziewiątkowska A., Soltysiak Z.: The origin of amyloid in cerebral vessels of aged dogs. Brain Res. 1995, 705, 225-234.

Adres autora: dr hab. Zenon Soltysiak, ul. Sowińskiego 3/5, 51-685 Wrocław; e-mail: zenon@ozi.ar.wroc.pl