

MIROSŁAW J. MOSSAKOWSKI, ZUZANNA KRAŚNICKA, BERTOLD KASSUR,
ZBIGNIEW OLEJNIK

PATOMORFOLOGIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W OSTRYCH USZKODZENIACH WĄTROBY *

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej PAN

Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski

Klinika Chorób Zakaźnych AM w Warszawie

Dyrektor: prof. dr B. Kassur

Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby jest mało poznana. Zagadnienie to bywa omawiane niejako na marginesie dobrze poznanej patologii mózgowo-wątrobowej, związanej z przewlekłymi chorobami wątroby. Opisy zmian w mózgu w ostrych chorobach wątroby podawane przez poszczególnych autorów (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966b, Lahl 1967, Boughton 1968, Koertge 1969, Hoppe, Olejnik 1972) w oparciu o pojedyncze przypadki lub ich stosunkowo niewielkie grupy są bardzo zróżnicowane i interpretacyjnie nie jednoznaczne. Obok typowych dla encefalopatii wątrobowej uszkodzeń mózgu, przeważnie opisywano zmiany niecharakterystyczne, związane zazwyczaj z ciężkim stanem ogólnym chorych w okresie śpiączkowym.

Skłoniło to nas do systematycznej analizy obrazu neuropatologicznego serii przypadków ostrych uszkodzeń wątroby, przebiegających ze śpiączką wątrobową, a charakteryzujących się w obrazie anatomo-patologicznym ostrą martwicą wątroby bez cech marskości lub z oznakami jej wczesnego, nieznacznego zaawansowania.

MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmował 26 przypadków ostrej niewydolności wątroby, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Warszawie. W 24 przypadkach rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby. Z tej grupy wydzielono

*) Praca wykonana częściowo w oparciu o pomoc finansową PL 480 US Public Health Service. Agreement 05-004-1

7 przypadków, w których wirusowe zapalenie wątroby dotyczyło osób z poprzedzającymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (padaczka pourazowa, schizofrenia), lub innymi chorobami (gruźlica płuc, niewydolność krążenia, choroba nowotworowa), w których sam długotrwały proces chorobowy, bądź stosowane leki mogły prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub/i wątroby. U dwóch chorych rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby. Ze względu na zróżnicowany charakter przypadków dane kliniczne i obraz neuropatologiczny przedstawiono w trzech odrębnych grupach.

Do badania neuropatologicznego otrzymywano mózgi pobierane w czasie sekcji, wykonywanej w 12 — 28 godzin po śmierci chorych. Mózgi utrwalano w całości w formalinie. Badanie histopatologiczne wątroby wykonano w Pracowni Histopatologicznej Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie (dr Z. Afek-Kamińska).

Badanie neuropatologiczne wykonano na skrawkach pobieranych z reprezentacyjnych okolic mózgu, pnia mózgowego i mózdzku, barwionych hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu, metodami van Gieson, Heidenhaina, Kanzler-Arendta, PAS, PAS-dimedon z kontrolą trawienia diastazą oraz impregnowanych sposobem Cajala.

WYNIKI

*Charakterystyka kliniczna *)*

Grupa I — Niepowikłane wirusowe zapalenie wątroby — obejmuje 17 przypadków, w tym 8 kobiet i 9 mężczyzn w wieku 12—58 lat. Czas trwania choroby, od wystąpienia żółtaczki do śmierci wynosił od 4 do 34 dni. U dwóch pacjentów choroba trwała krócej niż 10 dni, u 8 — krócej niż 20 dni, u 6 — poniżej 30 dni, a tylko u jednego powyżej 30 dni. Śpiączka u 3 chorych wystąpiła w pierwszym, u 7 — w drugim, a u pozostałych 7 — w trzecim tygodniu choroby. Najwcześniejsze wystąpienie śpiączki przypadło na trzeci dzień żółtaczki. Czas trwania śpiączki u 13 chorych wynosił poniżej 7 dni, u 3 — poniżej 10, a tylko u jednego — 15 dni. U wszystkich chorych stwierdzono znacznie podwyższony poziom bilirubiny, którego maksymalne wartości zamykały się w granicach 7 — 49,6 mg%. U 11 chorych wykonano oznaczenie amoniaku w krwi tętniczej i żylniej. Wynosił on w krwi tętniczej 82 — 390 γ %, a w krwi żylniej 55 — 225 γ %. U wszystkich chorych obserwowano objawy skazy krwotocznej. U 10 występowały prężenia mięśniowe i mio-

*) Pełne omówienie obrazu klinicznego stanowi przedmiot odrębnego opracowania. W niniejszej pracy wykorzystano jedynie podstawowe dane kliniczne, niezbędne dla analizy neuropatologicznej.

klonie, a u 4 — kilkakrotne napady drgawek. W okresie zejściowym choroby u większości pacjentów stwierdzano objawy niewydolności krążenia, oddechu i nerek. U 3 chorych, oprócz typowego leczenia zachowawczego, zastosowano pozaustrojową perfuzję krwi poprzez wątrobę heterogenną

Grupa II — Wirusowe zapalenie wątroby u osób z poprzedzającymi innymi procesami chorobowymi — obejmuje 7 przypadków, w tym 5 kobiet i 2 mężczyzn w wieku od 17 do 70 lat.

Czas trwania choroby wynosił 3 — 150 dni, w tym u 2 chorych poniżej 10 dni, u 3 poniżej 30 dni, a u 2 powyżej 120 dni. Wystąpienie śpiączki przypadało na 2 — 148 dzień żółtaczki. Czas trwania śpiączki u wszystkich chorych nie przekraczał 5 dni, wynosząc u 2 — 1 dzień, u 2 — 3 dni i u 1 — 5 dni. Poziom bilirubiny w surowicy krwi u wszystkich chorych znacznie przekraczał wartości prawidłowe, osiągając maksymalne wartości od 7,4 do 36,5 mg%. Poziom amoniaku w krwi tętniczej zamykał się w granicach od 78 do 490 γ %, a w krwi żyłnej od 34 do 279 γ %. U wszystkich chorych stwierdzono objawy skazy krwotocznej. U dwóch występowały prężenia mięśniowe i drgawki. U wszystkich w okresie zejściowym obserwowano objawy niewydolności krążenia, u 5 objawy niewydolności oddechu i nerek. U wszystkich chorych stosowano leczenie zachowawcze.

Grupa III — Toksyczne uszkodzenie wątroby — reprezentowana jest przez 2 pacjentki w wieku 14 i 19 lat, u których rozpoznano polekowe uszkodzenie wątroby. Czas trwania choroby wynosił 27 i 68 dni. Śpiączka trwająca 5 i 6 dni wystąpiła odpowiednio w 22 i 62 dniu żółtaczki. Maksymalny poziom bilirubiny w surowicy krwi wynosił 39 i 29 mg%. Amoniak w krwi tętniczej oznaczono jedynie u pierwszej chorej, a jego poziom wynosił 52 γ %, podczas gdy w krwi żyłnej oznaczony u obu chorych osiągał wartości 46 i 33 γ %. U obu chorych występowała skaza krwotoczna, tylko u pierwszej obserwowano prężenie mięśniowe i drgawki. U drugiej chorej w okresie zejściowym wystąpiły objawy niewydolności krążenia. Obie chore leczono zachowawczo.

Obraz histopatologiczny wątroby

Grupa I — Obraz histopatologiczny wątroby wykazywał dość znaczne zróżnicowanie. W 10 przypadkach stwierdzono rozległą martwicę wątroby, której w 2 towarzyszyły cechy wczesnej marskości. Tylko w 2 przypadkach martwica miała charakter ogniskowy, z towarzyszącym odczynem wytwórczym. U 3 chorych stwierdzono obraz rozlanego zmartwiającego zapalenia wątroby, w jednym z nich odczynem wytwórczym. Po-

dobnie nikłe cechy wytwórcze towarzyszyły ogniskowemu zapaleniu wątroby stwierdzonemu w jednym przypadku. U jednego chorego, w oparciu o badania biopsyjne, rozpoznano podostre zapalenie wątroby. Ogólnie cechy wczesnej marskości występowały, w przypadkach o dłuższym przebiegu choroby.

Grupa II — Na 6 przypadków, w których wykonano badanie histopatologiczne wątroby, w 3 rozpoznano rozległą martwicę, a w 3 zmartwiające zapalenie wątroby, częściowo rozlane, częściowo ogniskowe z cechami wczesnej marskości, przede wszystkim w przypadkach o najdłuższym przebiegu.

Grupa III — W obu przypadkach stwierdzono rozległą martwicę wątroby z cechami wczesnej, nieznacznie zaznaczonej marskości.

Obraz neuropatologiczny

Badanie makroskopowe: We wszystkich przypadkach dominowały cechy obrzęku i przekrwienia mózgu, przy znacznym zróżnicowaniu intensywności obu zjawisk w poszczególnych przypadkach. Tylko w 3 przypadkach grupy I mózg nie wykazywał żadnych nieprawidłowości makroskopowych. W jednym przypadku kora mózgu miała bardzo znacznie obniżoną spoistość, sugerującą obecność rozległego rozmiękania, w innym z kolei stwierdzono drobne świeże ognisko krwiotoczne w prawym zawoju obręczy. W grupie II, u chorych powyżej 58 roku życia cechy zaniku przeważały nad nikłym obrzękiem mózgu. W tej samej grupie w przypadku pourazowej padaczki stwierdzono rozległą bliznę pooperacyjną w lewej okolicy skroniowej.

Badanie mikroskopowe

Grupa I — Mikroskopowe nieprawidłowości tkankowe były obecne we wszystkich przypadkach. Wykazywały one znaczne zróżnicowanie charakteru i natężenia. Wykładniki obrzęku mózgu w postaci poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych (ryc. 1) oraz porozsuwania pasm gleju okołopęczkowego w istocie białej i rozlanych zblednięć mielinę obserwowano we wszystkich przypadkach. Bardzo znacznemu obrzękowi mózgu towarzyszyło ostre obrzmienie oligodendrogleju. Równie częstym zjawiskiem było przekrwienie żyłne mózgu. W 2 spośród 3 przypadków, w których zastosowano pozaustrojową perfuzję krwi przez wątrobę zwierzęcą, wybitnemu przekrwieniu żylnemu towarzyszyły zakrzepy naczyń, częściowo przyścienne, częściowo wypełniające pełne światło naczyń (ryc. 2). Przy czym w jednym przypadku miały one charakter

uogólniony, w drugim występowały sporadycznie. W 15 przypadkach obserwowano zwyrodnienia neuronalne, o różnym nasileniu i umiejscowieniu, najczęściej o charakterze schorzenia ciężkiego lub przewlekłego, rzadziej ischemicznego (ryc. 3). Występowały one zarówno w przypadkach osób starszych jak i młodych i były zlikalizowane przede wszystkim w korze mózgu, skorupie, wzgórzu wzrokowym, jądrach mostu, jądrze zębatym i w warstwie komórek Purkiniego. Zjawiskiem charakterystycznym, aczkolwiek mało pospolitym, obserwowanym w 6 przypadkach, była obecność neuronalnych ziarnistych złogów glikogenowych. Dotyczyły one w większości dużych komórek piramidowych kory mózgu, rzadziej dużych komórek prądkowia (ryc. 4). Rozlane lub ogniskowe ubytki neuronalne występowały równie często jak zwyrodnienia neuronów i dotyczyły na ogół tych samych formacji szarych, z wyraźną przewagą kory mózgu. Podobnie jak w przypadku zwyrodnień komórkowych nie wykazywały zależności od wieku chorych.

Nieprawidłowości astrocytów były zjawiskiem dominującym w obrazie mikroskopowym. We wszystkich przypadkach miały one charakter uogólnionego rozplemu (ryc. 5), obejmującego korę mózgu, prądkowie, jądro zębate i istotę białą pogranicza korowo-podkorowego. W większości przypadków (13) uogólnionemu pomnożeniu astrogleju, towarzyszył jego przerost oraz cechy zwyrodnienia, przede wszystkim w postaci tzw. kłazmatodendrozy (ryc. 6). Przerosłe jądra astrocytów, typu Stadlera (ryc. 7) występowały w 12 przypadkach, a nagie jądra typu II Alzheimerera w 13 (ryc. 8). Ilość komórek Alzheimerera różniła się znacznie w poszczególnych przypadkach. W 9 przypadkach stwierdzono liczne wtęty glikogenowe w nagich jądrach (ryc. 9); spostrzegano je również, choć rzadziej w niezmiennych jądrach astrocytów. W wielu przypadkach stwierdzano drobne skupienia ziarnistości PAS-dodatnich w otoczeniu zarówno nagich jąder (ryc. 10), jak i niezmiennych jąder glejowych. Nie obserwowano natomiast komórek Alzheimerera typu I, ani komórek Opalskiego, podobnie nie stwierdzono włóknikowego odczynu astroglejowego. Inne typy gleju nie wykazywały zmian, poza wspomnianym uprzednio ostrym obrzmieniem oligodendrocytów. Zwyrodnienie gąbczaste obserwowano w 11 przypadkach, przeważnie towarzyszyło ono nasilonemu obrzękowi mózgu. Małe ogniska zgąbczenia były rozsiane w różnych strukturach mózgu, jednakże w szeregu przypadków nie wykazywały one zależności od stopnia nasilenia obrzęku mózgu. Ich umiejscowienie w okolicy podkorowej (ryc. 11), skorupie i jądrze zębatym (ryc. 12) i charakter (brak uszkodzenia osłonek mielinowych — ryc. 13, oraz brak odczynu glejowego) odpowiadało formom spongiozy, uważanym za typowe dla encefalopatii wrotnoukładowej.

W 6 przypadkach były obecne ogniska martwicy tkanki nerwowej. Na ogół były to drobne ogniska martwicy selektywnej. Natomiast w jednym przypadku pola wczesnej kwasochłonnej martwicy obejmowały rozległe obszary kory mózgu, upodabiając się do zmian opisanych przez Shiraki'ego (1968), jako charakterystyczne dla ischemicznej postaci encefalopatii wątrobowej (ryc. 14).

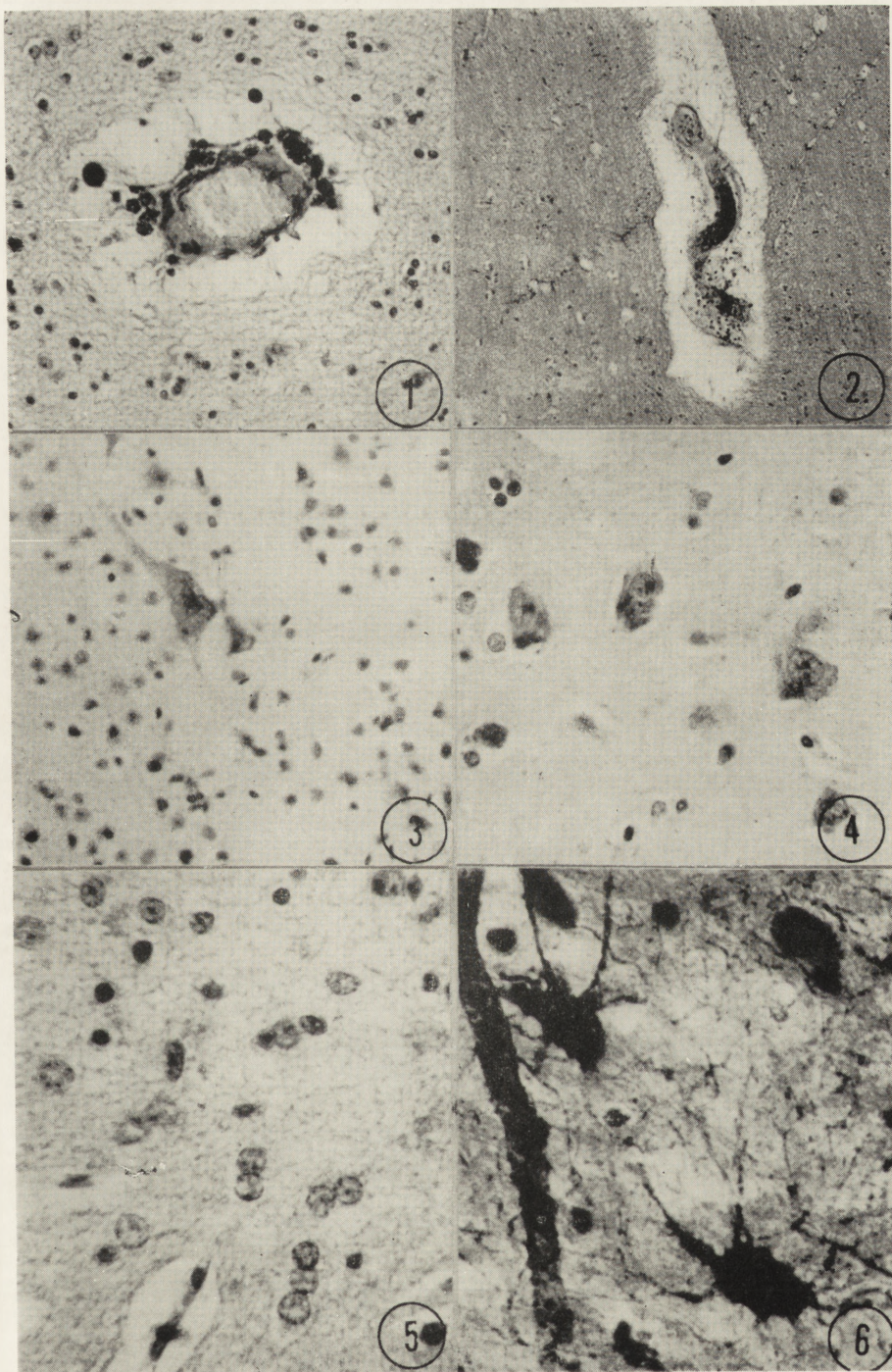
Grupa II — Zmiany morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym nie różniły się od nieprawidłowości opisanych w grupie I. Równie pospolitym zjawiskiem były obrzęk i przekrwienie mózgu, jak i zwyrodnienia neuronalne i ubytki komórek nerwowych. Te ostatnie występowały w tej samej postaci i umiejscowieniu, co w grupie I. Zwracało jednak uwagę większe nasilenie zwyrodnienia neuronów i zaników komórkowych w mózгах chorych po 60 roku życia.

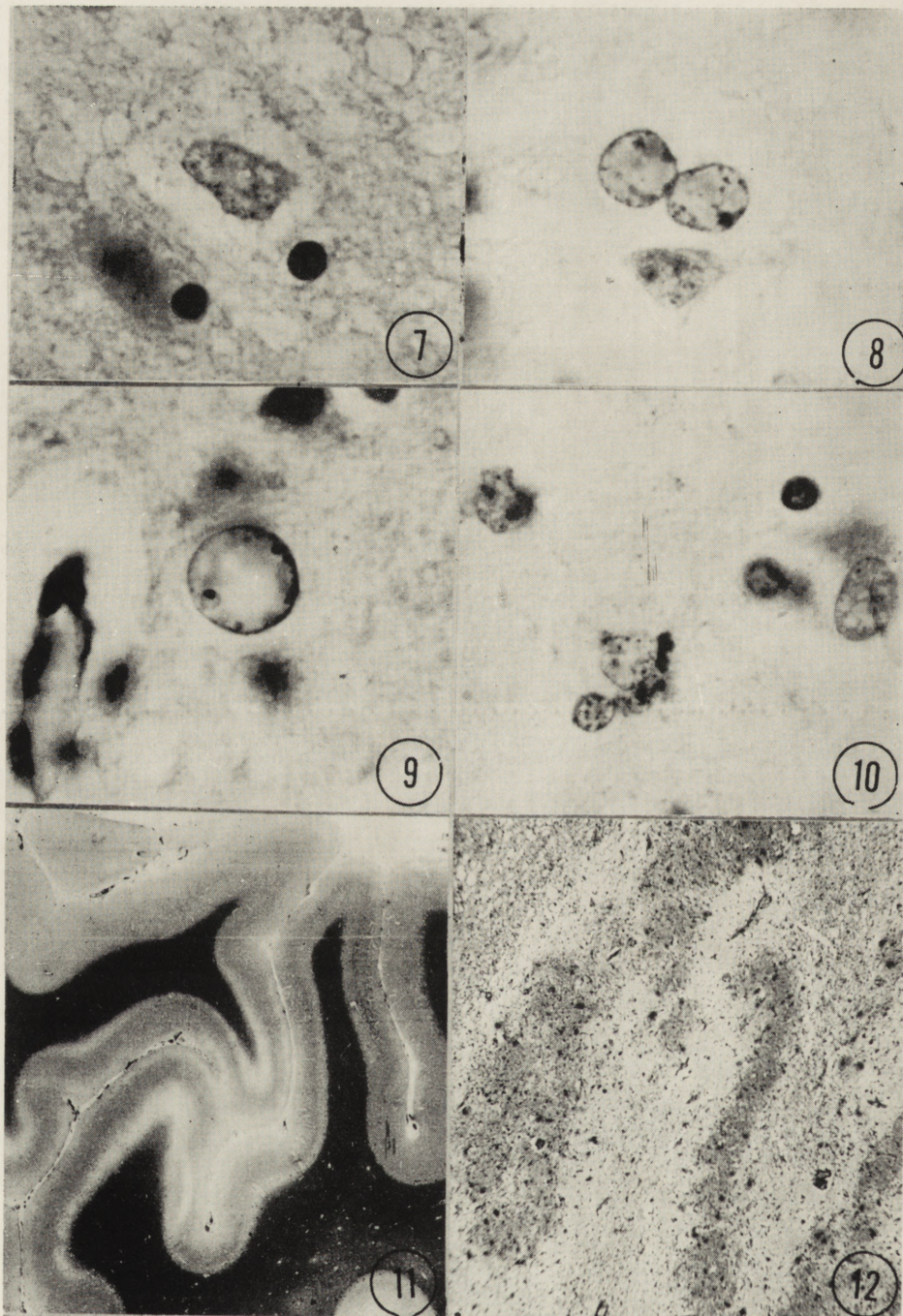
Również w tej grupie zmiany w obrazie astrogleju stanowiły zjawisko dominujące. Polegały one na rozlanym rozplemie astrocytów, któremu w 5 przypadkach towarzyszył ich wyraźny przerost. Cechy zaawansowanej, uogólnionej klastrodendrozy stwierdzono tylko w jednym przypadku. Przerosłe jądra astroglejowe typu Stadlera były obecne w 5 przypadkach, a w pełni uformowane nagie jądra w 6. W 4 spośród nich w jądrach zmienionych astrocytów występowały wtręty glikogenowe oraz okołojądrowe skupienia ziarnistości PAS-dodatnich. Drobne, rozsiiane ogniska stanu gąbczastego obserwowano w 4 przypadkach, a zmiany martwicze u dwóch chorych. W mózgu chorej z pourazową padaczką stwierdzono rozległą bliznę glejowo-mezodermalną z licznymi komórkami żernymi, wypełnionymi produktami przemiany hemoglobiny i niewielkimi, okołonaczyniowymi naciekami limfocytarnymi. U 4 chorych, powyżej 55 roku życia, występowało miernego stopnia pogrubienie i zwłóknienie ścian naczyń tętniczych kory mózgu i jąder podstawy.

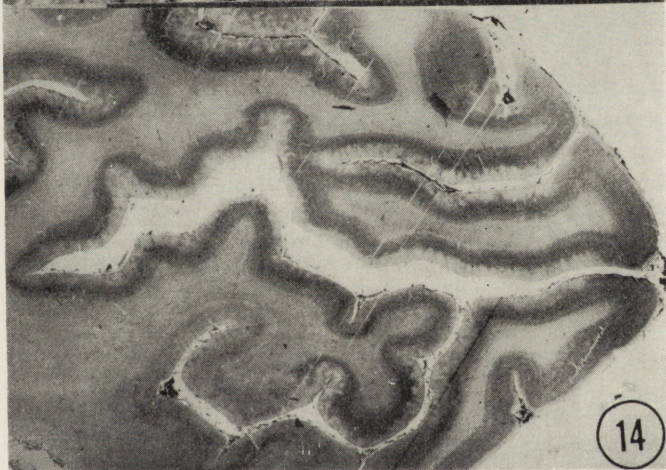
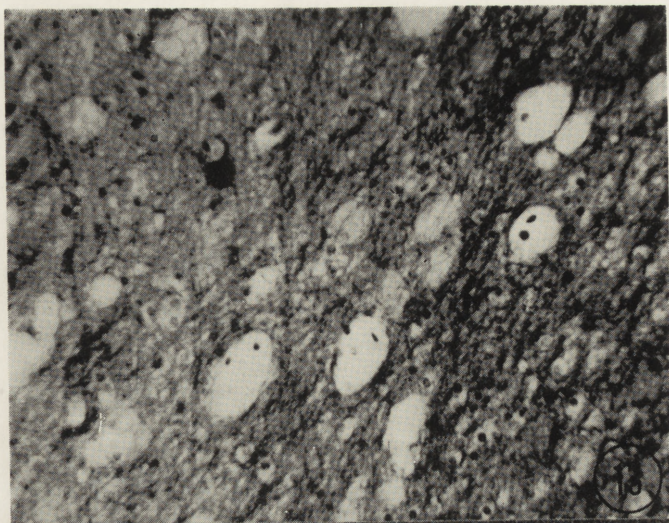
Grupa III — Obraz neuropatologiczny obu przypadków reprezentujących toksyczne uszkodzenie wątroby charakteryzowały obrzęk mózgu rozległe uszkodzenia i zaniki neuronów oraz opisane w poprzednich grupach nieprawidłowości astrogleju. Tylko w jednym przypadku występowały nieliczne śródjądrowe wtręty glikogenowe i w jednym obecne były drobne, rozsiiane ogniska martwicy selektywnej; w obu przypadkach nie stwierdzono zgąbczenia tkanki.

OMÓWIENIE

Nieprawidłowości obrazu mikroskopowego ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono we wszystkich przypadkach, reprezentujących 3 grupy badanego materiału. Zasadniczy wzorzec uszkodzeń tkankowych







- Ryc. 1.* Okołonaczyniowe rozrzedzenie tkanki w obrzękłej istocie białej. H—E. Pow. 200 ×.
Fig. 1. Perivascular tissue rarefaction in oedematous white matter. H—E. × 200.
- Ryc. 2.* Światło naczynia wypełnione zakrzepem. Znaczne poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowej. H—E. Pow. 100 ×.
Fig. 2. Thrombosis of a small white matter vessel, enlargement of the perivascular space. H—E. × 100.
- Ryc. 3.* Zwyródniałe komórki nerwowe w polu znacznego ubytku neuronów w korze mózgu. Pojedyncze oligodendrocyty z obrzmiałą cytoplazmą. H—E. Pow. 300 ×.
Fig. 3. Degenerating nerve cells in a field with remarkable neuronal loss. Some oligodendroglial cells with swelling of cytoplasm. H—E. × 300.
- Ryc. 4.* Złogi glikogenu w cytoplazmie neuronów kory mózgu. PAS-dimedon. Pow. 400 ×.
Fig. 4. Glycogen deposits within cytoplasm of large cortical neurons. PAS-dimedon. × 400.
- Ryc. 5.* Zwiększona liczba jąder astrogleju w podkorowej istocie białej. H—E. Pow. 400 ×.
Fig. 5. Increased number of astrocytic nuclei in subcortical white matter. H—E. × 400.
- Ryc. 6.* Przerost z cechami zaawansowanej klazmatodendrozy astrocytów kory mózgu. Cajal. Pow. 400 ×.
Fig. 6. Hypertrophied cortical astrocytes with advanced clasmatodendrosis Cajal's impregnation. × 400.
- Ryc. 7.* Przerosłe jądro astrocytu z nieprawidłowym układem chromatyny (typ Stadlera). H—E. Pow. 1.200 ×.
Fig. 7. Hypertrophied astrocytic nucleus of Stadler's type. H—E. × 1.200.
- Ryc. 8.* Komórki Alzheimerera typu II. H—E. Pow. 1.200 ×.
Fig. 8. Alzheimer type II cells. H—E. × 1.200.
- Ryc. 9.* Śródjądrowy wtręt glikogenowy w nagim jądrze. PAS-dimedon. Pow. 1.200 ×.
Fig. 9. Glycogen inclusion within naked nucleus. PAS-dimedon. × 1.200.
- Ryc. 10.* Złogi glikogenowe dookoła zmienionego jądra astrocytu. PAS-dimedon. Pow. 1.200 ×.
Fig. 10. Glycogen deposits around abnormal astrocytic nucleus. PAS-dimedon. × 1.200.
- Ryc. 11.* Stan gąbczasty w podkorowej istocie białej płata potylicznego. Heidenhain. Pow. lupowe.
Fig. 11. Spongy degeneration of the subcortical white matter in the occipital lobe. Heidenhain meth. Magn. glass.
- Ryc. 12.* Zgąbczenie istoty białej jądra zębatego mózdzku. H—E. Pow. 60 ×.
Fig. 12. Spongy degeneration of the white matter around dentate nucleus. H—E. × 60.
- Ryc. 13.* Ognisko zwyrodnienia gąbczastego z prawidłowo zachowanymi osłonkami mielinowymi. Heidenhain. Pow. 200 ×.
Fig. 13. Focus of spongy degeneration. Note unchanged myelin staining. Heidenhain meth. × 200.
- Ryc. 14.* Rozległa martwica kory potylicznej. H—E. Pow. lupowe.
Fig. 14. Widespread necrosis of the occipital cortex. H—E. Magn. glass.

był jednakowy we wszystkich grupach, wykazując jednak znaczne zróżnicowanie natężenia i udziału poszczególnych komponent zespołu patologicznego w indywidualnych przypadkach. W obrazie morfologicznym przypadków, można było wyróżnić elementy dwóch zespołów patologicznych.

Pierwszy z nich stanowiły zmiany uznane za charakterystyczne dla encefalopatii pochodzenia wątrobowego, występujących w przebiegu przewlekłych nieswoistych uszkodzeń wątroby (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Adams, Foley 1949, Baker 1949, Mossakowski 1966a, Shiraki 1968). Składały się na nie rozlana proliferacja astrogleju, jego przyrost i zwyrodnienie o charakterze klazmotodendrozy, obecność zmienionych jąder astrocytów typu Stadlera lub/i Alzheimera II, występowanie wtrętów glikogenowych w zmienionych lub prawidłowych jądrach glejowych, okołojądrowe skupienia ziarnistości glikogenu lub mukopolisacharydów oraz charakterystyczne ogniska stanu gąbczastego i cechy reparacyjnej niewydolności gleju gwiaździstego.

Drugą grupę zmian stanowił uogólniony, z reguły znacznie zaawansowany obrzęk mózgu, jego przekrwienie, częste ostre obrzmienie oligodendrogleju, rozlane lub ogniskowe zwyrodnienia neuronalne oraz zaniki komórek nerwowych, które w bardziej zaawansowanych przypadkach prowadziły do obrazów ognisk martwicy selektywnej, zazwyczaj bez odczynu glejowego. Te ostatnie nie wykazywały lokalizacji uwarunkowanej zjawiskiem selektywnej wrażliwości na niedotlenienie, co pozwoliłoby je odnosić do ogólnoustrojowego niedotlenienia związanego z niewydolnością oddechowo-krażeniową, występującą w okresie zejściowym większości przypadków. Zmiany tego typu, odpowiadające niecharakterystycznemu zespołowi ostrej encefalopatii toksycznej, opisywano jako dominujący zespół uszkodzeń tkankowych w przebiegu ostrych chorób wątroby, towarzyszący niestale występującym zmianom charakterystycznym dla encefalopatii wątrobowej (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966a, Lahl 1967, Boughton 1968, Körtge 1969).

W naszym materiale zmiany obu typów występowały równolegle w tych samych przypadkach, wykazuje jednak przewagę jednych lub drugich. Jest sprawą dyskusyjną na ile obie grupy zmian można oddzielać od siebie. W znacznej liczbie przypadków typowych, przewlekłych encefalopatii wątrobowych opisywano zarówno obrzęk, jak i zwyrodnienia oraz ubytki neuronalne (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Mossakowski 1966a, 1966b). Jednakże w związku z niestałością ich występowania oraz ich nieswoistością nie są one włączane do obrazu encefalopatii wątrobowej. Przemawiają za tym również wyniki badań doświadczalnych, w których jako zjawisko stałe i powtarzalne występowały zmiany glejo-

we (Lapham 1961, Mossakowski i wsp. 1970, Cavanagh i wsp. 1971a, 1971b).

We wszystkich przypadkach naszego materiału występowały elementy charakterystyczne dla obrazu encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Pełny zespół zmian, uznany za typowy dla niej stwierdzono w 7 przypadkach. Więkość z nich reprezentowała encefalopatię typu Inose (1952), jeden przypadek przedstawiał typowy obraz encefalopatii wrotno-układowej*) (Sherlock i wsp. 1954, Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964), a jeden encefalopatii wątrobowej typu ischemicznego (Shiraki 1968). Dziesięć dalszych przypadków reprezentowało encefalopatię wątrobową typu Inose, z tym jednak, że w 6 z nich nie stwierdzono wtrętów glikogenowych, a w 4 ognisk zwyrodnienia gąbczastego. Należy podkreślić, że zmiany te nie występują również we wszystkich przypadkach przewlekłej encefalopatii wątrobowej (Mossakowski 1966b). Istotnym czynnikiem sprzyjającym możliwości wykazania śródjądrowych wtrętów glikogenowych jest jak najkrótszy czas autopsji po śmierci chorego i właściwe utrwalenie materiału. W naszym materiale badanie autopsyjne było wykonywane niekiedy po upływie ponad 24 godzin.

Pozostałe przypadki charakteryzowały się mniej wyrażonymi cechami encefalopatii wątrobowej. W 3 spośród nich zaawansowanym zmianom glejowym nie towarzyszył stan gąbczasty, ani nie stwierdzono astrocytarnych wtrętów glikogenu. W 4 innych przy słabo wyrażonych zmianach astrocytarnych, poza proliferacją, były obecne śródjądrowe wtręty glikogenowe. Dwa przypadki z kolei charakteryzowały mało nasilone pojedyncze elementy, składające się na zespół encefalopatii pochodzenia wątrobowego (prolifracja astrogleju, komórki Alzheimerera typu II) przy znacznie zaawansowanym obrzęku i uszkodzeniach neuronalnych.

Nasze spostrzeżenia wskazują, że zespół uszkodzeń tkankowych charakterystycznych dla encefalopatii pochodzenia wątrobowego, występujących w następstwie przewlekłych chorób wątroby, prowadzących do jej marskości lub nieprawidłowego przepływu krwi z żyły wrotnej do układu żył próżnych, może rozwinąć się również w przebiegu ostrej martwicy wątroby, lub ostrego zmartwiającego zapalenia. Nie stwierdzono przy tym, aby czas trwania procesu chorobowego i śpiączki wątrobowej wpływały w sposób istotny na ciężkość i rozległość uszkodzeń tkankowych. Przypadek o obrazie typowej encefalopatii wrotno-układowej dotyczył chorej o 28-dniowym przebiegu wirusowego zapalenia wątroby, a przypadek ischemicznej postaci encefalopatii — chorej o przebiegu 22-dniowym. Wśród typowych encefalopatii wątrobowych, o peł-

*) Przypadek opublikowany przez B. Hoppe, Z. Olejnik: *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 529—537.

nym obrazie morfologicznym mieściły się przypadki o krótszym od 10 dni przebiegu żółtaczki. Przy czym w żadnym z nich nie stwierdzono danych, wskazujących na poprzedzającą patologię wątrobową. Uszkodzenia neuronalne i masywny obrzęk dominowały na ogół w przypadkach o bardziej ostrym przebiegu klinicznym. Przypadki o dłuższym przebiegu charakteryzowały się przewagą zmian glejowych typu postępującego. Nie stwierdzono natomiast wpływu wieku chorego na obraz neuropatologiczny ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie nie wykazano roli modyfikującej w kształtowaniu zespołu morfologicznego, poprzedzających lub towarzyszących chorób, ani leczenia farmakologicznego. Istota zmian patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym była identyczna w przypadkach ostrej martwicy wątroby pochodzenia infekcyjnego i toksycznego.

Pozastrojowa perfuzja krwi przez wątrobę zwierzęcą nie wpływała, o ile można sądzić na podstawie 3 przypadków, w sposób zasadniczy na obraz uszkodzeń układu nerwowego. Warto podkreślić, że w tej grupie znajdował się jedyny przypadek ischemicznej postaci encefalopatii oraz, że w 2 przypadkach na 3 stwierdzono zakrzepy naczyniowe, nieobecne w innych przypadkach.

W oparciu o przedstawiony materiał — trudno o jednoznaczną odpowiedź, co do charakteru czynnika lub czynników uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy i prowadzących do rozwoju opisanych zmian tkankowych. Niekompletne wyniki badań amoniaku oraz brak danych, co do związku pomiędzy jego poziomem w surowicy krwi i stopniem uszkodzenia tkanki nerwowej nie pozwala przypisywać stwierdzonych nieprawidłowości jego działaniu, mimo że istnieje szereg udokumentowanych obserwacji, wskazujących na jego udział w kształtowaniu przynajmniej charakterystycznych zmian glejowych (Bruton i wsp. 1970, Mossakowski i wsp. 1970). Dane z naszego materiału wskazują również, że najbardziej nasilone zmiany glejowe w postaci rozplemu astrocytów, obecności nagich jąder i śródjądrowych wtętów glikogenowych występowały przede wszystkim w przypadkach znacznie podwyższonego poziomu amoniaku. Na 11 przypadków, w których z ogólnej liczby 17 — wykonano oznaczenie poziomu amoniaku — z pełnym lub prawie pełnym zespołem morfologicznym encefalopatii, był on podwyższony w 8 przypadkach. Z drugiej jednak strony w przypadku o obrazie charakterystycznym dla encefalopatii wrotnoukładowej i dwóch innych z typową encefalopatią Inose, poziom amoniaku w krwi kylnej i tętniczej nie przekraczał wartości prawidłowych. Wzrost poziomu amoniaku stwierdzono natomiast w 5 przypadkach na 7 w grupie ze słabo wyrażonymi cechami encefalopatii wątrobowej.

Przeprowadzone na tym samym materiale badania Śmiałka i Mossakowskiego (1973), wykazujące znaczny wzrost zawartości miedzi w mózgu, sugerują z kolei możliwość patogenetycznej roli tego czynnika w kształtowaniu uszkodzeń tkankowych w ostrej encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Brak jest danych na odrzucenie koncepcji Nikołajewa (1937) o roli produktów rozpadu tkanki wątrobowej, wyzwalanych przez jej martwicę. Wysoki we wszystkich przypadkach poziom bilirubiny w surowicy krwi może sugerować jej patogenetyczną rolę, którą w oparciu o badania Schutta (1967) i Hai-Chen i wsp. (1969) podkreślają Hoppe i Olejnik (1972).

Podziękowanie: Autorzy dziękują Pani dr med. Z. Afek-Kamińskiej, Kierownikowi Zakładu Anatomii Patologicznej Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, za udostępnienie wyników badań histopatologicznych wątroby oraz zgodę na ich wykorzystanie.

М. Я. Моссаковский, З. Красницка, Б. Кассур, З. Олейник

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Резюме

Были проведены гистопатологические исследования мозга в 27 случаях острого повреждения печени. В двадцати четырех случаях это касалось больных с острым вирусным воспалением печени, в двух случаях было установлено токсическое её повреждение. Из группы вирусных воспалений было выделено 7 случаев, в которых при опросе были выявлены перенесенные болезни нервной системы или другие, при которых сам процесс болезни или применяемое лечение могло привести к повреждению мозга.

Все больные скончались в состоянии печеночной спячки, продолжавшейся от 1 до 15 дней. Болезнь длилась от 5 до 150 дней.

Гистопатологическое исследование печени выявило у всех больных некроз (диффузного или очагового типа) или острое некротизирующее воспаление без признаков цирроза или с ранними признаками продуктивного процесса.

Во всех случаях наблюдались изменения в центральной нервной системе. Были выделены два типа изменений. К первой группе относились изменения, характерные для печеночной энцефалопатии (пролиферация астроглии, её гипертрофия и дегенерация, глиальные ядра типа Stadler, Alzheimer II, межъядерные гликогенные включения, скопления гликогена вокруг ядер глии, а также очаги губчатого состояния); вторая группа характеризовалась нарушениями с признаками острой токсической энцефалопатии (отёк мозга, гиперемия, дегенерация нейронов и убыль нервных клеток).

В отдельных случаях оба типа изменений накладывались с разной степенью интенсивности друг на друга. Полная картина печеночной энцефалопатии была обнаружена в 7 случаях; этот же синдром, но без межъядерных гликогенных включений или очагов губчатого состояния наблюдался в 10 случаях. В остальных 9 случаях признаки печеночной энцефалопатии хотя и отмечались, но были выражены слабее.

Был произведен анализ зависимости патологических изменений в мозге от клинического развития болезни и биохимических нарушений. Обсуждается возможный патогенетический механизм тканевых повреждений.

M. J. Mossakowski, Z. Kraśnicka, B. Kassur, Z. Olejnik

PATHOMORPHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN ACUTE LIVER DAMAGE

S u m m a r y

Histopathological study of the central nervous system in 26 cases of acute liver diseases was carried out. Twenty four cases concerned patients with acute viral hepatitis. In 2 cases toxic liver damage was diagnosed. From viral hepatitis group 7 cases were separated in which previous neurological, psychiatric or other diseases were stated in patients history. All patients died in hepatic coma, which lasted from 1 to 15 days. The disease duration varied from 5 to 150 days.

In all patients histopathological examination of liver revealed acute necrosis (diffuse or focal type) or a diffuse necrotizing hepatitis, with no or very recent and slight productive process.

In all cases morphological changes were stated in the central nervous system. Two types of changes were distinguished. The first one was represented by typical features of hepatogenic encephalopathy such as astroglial proliferation and hypertrophy with advanced klastodendrosis, occurrence of Stadler's and Alzheimer II astrocytic nuclei, intranuclear glycogen inclusions, perinuclear glycogen deposits and foci of characteristic spongy degeneration. The second type consisted in features typical for nonspecific toxic encephalopathy (brain oedema and hyperemia widespread degeneration of neurons and neuronal loss).

Both types of changes overlapped each other. In some cases the abnormalities of first type prevailed. Full picture of hepatogenic encephalopathy (mostly that of Inose variant) was stated in 7 cases. In further 10 ones — the same features, except intranuclear glycogen inclusions or spongy foci were stated. In the remaining 9 cases the features of hepatogenic encephalopathy, although present, were less significant. No essential difference in the general pattern of neuropathological abnormalities was found in all groups of the material under study.

Correlation between pathological changes both in brain and liver, clinical data and biochemical abnormalities is discussed. The possible pathomechanism of brain lesions is presented.

PIŚMIENICTWO

1. Adams R. D., Foley J. M.: The neurological changes in the more common types of severe liver disease. *Trans. Amer. Neurol. Soc.* 1949, 74, 217—225.
2. Baker A. B.: The central nervous system in hepatic disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1949, 8, 283—284.
3. Boughton C. R.: Viral hepatitis in Sydney: A review of fatal illness in a hospital service. *Med. J. Austr.* 1968, 2, 143—350.

4. Bruton C. J., Corselis J. A. N., Russel A.: Hereditary hyperamonemia. *Brain* 1970, 93, 423—435.
5. Cavanagh J. B., Ma Hta Kyn: Type II Alzheimer changes experimentally produced in astrocytes of the rat. *J. Neurol. Sci* 1971a, 12, 63—75.
6. Cavanagh J. B., Ma Hta Kyn: On the mechanism of type I Alzheimer abnormality in the nuclei of astrocytes. *J. Neurol. Sci* 1971b, 12, 241—261.
7. Hai-Chen, Ding-joe Tsai, Chin-hua Wang, Yin-chen Chen: An electron microscopic and autoradiographic study on experimental Kernicteurs. I Bilirubin transport via astroglia. *Amer. J. Path.* 1969, 56, 31—59.
8. Hoppe B., Olejnik Z.: Ostra encefalopatia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby. *Neuropat. Pol.* 1972, 10, 529—537.
9. Inose T.: Hepato-cerebral degeneration. A special type. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1952, 11, 401—408.
10. Koertge P.: Coma Hepaticum. *Internist*, 1969, 10, 411—419.
11. Lahl P.: Zur Häufigkeit astrocytärer Gliaveränderungen (Leberglia) bei hepatogenen Erkrankungen insbesondere Leberzirrhosen und ihre Abhängigkeit von Funktionszustand des Organs. *Zbl. allg. Path.* 1967, 110, 518—545.
12. Lapham L. W.: A study of protoplasmatic astrocytes in experimentally produced hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1961, 20, 305—309.
13. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encefalopatia porto-systemiczna. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 179—192.
14. Mossakowski M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. *Proceed. V. Intern. Congr. Neuropath. Zürich* 1969, pp. 981—986. *Exc. Med. Found.* 1966a.
15. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.* 1966b, 4, 231—304.
16. Mossakowski M. J., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.* 1970, 8, 365—374.
17. Mossakowski M. J., Renkawek K., Kraśnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic gliopathy in tissue culture. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1970, 16, 1—16.
18. Nikolajew V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. *Virchows Arch.* 1937, 299, 309—315.
19. Noetzel H., Oster C.: Über Gehirnveränderungen bei Leberer-Krankungen. *Beitr. Path. Anat.* 1957, 118, 325—339.
20. Schutta H. S.: Birubin encephalopathy in the Gunn rat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1967, 26, 689—694.
21. Sherlock S., Summerskill H. W. J., White L. P., Phear A. E.: Portal systemic encephalopathy: neurological complication of liver disease. *Lancet* 1954, II, 454—462.
22. Shiraki H.: The comparative study of various types of hepatocerebral diseases in the Japanese. In: *The central nervous system*. Ed. A.T. Bailey, 1968, 252—272.
23. Stadler H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirnveränderungen. *Z. Neurol.* 1936, 154, 626—657.

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