

Mirosław J. Mossakowski, Zuzanna Kraśnicka, Zbigniew Olejnik

PATOMORFOLOGIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W OSTRYM WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN Instytut Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Warszawie

Obraz patomorfologiczny ośrodkowego układu nerwowego w przewlekłych uszkodzeniach wątroby, przebiegających najczęściej z jej marskością jest dobrze poznany (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Adams, Foley 1949, Mossakowski 1966, Shiraki 1968). Charakterystyczne, acz nie patognomiczne zmiany strukturalne mózgu, wykazujące cechy pierwotnej gliopatii, sprowadzają się do uogólnionych uszkodzeń astrogleju z towarzyszącym zwyrodnieniem gąbczastym tkanki o typowym umiejscowieniu i obrazie morfologicznym (Mossakowski 1966). Nieprawidłowości glejowe wyrażają się współistnieniem cech rozplemu i przerostu astrocytów z ich zwyrodnieniem polegającym na rozpadzie wypustek, prowadzącym do powstawania bezwypustkowych, „amebowatych” form komórkowych. Cechą charakterystyczną jest obecność przerosłych jąder glejowych znanych pod nazwą nagich jąder lub komórek Alzheimera typu II.

Nierzadko w nieprawidłowych jądrach glejowych spotyka się drobne, na ogół pojedyncze wtręty glikogenowe (Inose 1963). Do rzadkości należą natomiast występowanie komórek Opalskiego. Zwyrodnienie gąbczaste tkanki umiejscowione najczęściej w okolicy korowo-podkorowej, jądrach podstawy i w jądrze zębatym mózdzku znamionuje się dobrym zachowaniem komórek nerwowych i osłonek mielinowych oraz brakiem wytwórczego odczynu glejowego w ogniskach zgąbczenia (Mossakowski 1966).

Przedstawiony obraz morfologiczny uważany jest za charakterystyczny dla tzw. klasycznej postaci encefalopatii wątrobowej typu Inose. Występowanie w części przypadków uszkodzeń tkankowych o cechach procesu niedokrwienego lub rozległych zaników korowych nakładających się na zmiany klasyczne, skłoniło Shirakiego (1968) do wyodrębnienia dwóch dodatkowych postaci encefalopatii wątrobowej — niedokrwiennej i zanikowej. Do kazuistycznych rzadkości należy natomiast współistnienie typowej encefalopatii wątrobowej z uszkodzeniami o typie centralnego rozpadu mieliny mostu (Seitelberger 1974). Szereg autorów wyróżnia ponadto zespół encefalopatii wrotno-układowej, związanych z istnieniem przepływu między żyłą wrotną a żyłą próżną dolną, a znamionujący się przewagą uszkodzeń o cechach zwyrodnienia gąbczastego tkanki (Sherlock i wsp. 1954). Patomorfologia ośrodkowego układu nerwowego w ostrych uszkodzeniach wątroby jest znacznie mniej poznana.

Opisy zmian w mózgu podawane przez poszczególnych autorów (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966, Lahl 1967, Boughton 1968, Koertge 1969, Hoppe, Olejnik 1972), niejako na marginesie dyskusji o przewlekłej encefalopatii wątrobowej, w oparciu o pojedyncze przypadki lub ich niewielkie grupy są bardzo zróżnicowane, a niekiedy wręcz przeciwstawne. W roku 1974 przedstawiliśmy (Mossakowski i wsp. 1974) analizę neuropatologiczną 26 przypadków ostrych uszkodzeń wątroby, stwierdzając, że cechą znamioną patomorfologii ośrodkowego układu nerwowego było współistnienie obrazu typowej encefalopatii wątrobowej i ostrej encefalopatii toksycznej. Wydawało się uzasadnione uzupełnienie poprzednich spostrzeżeń o nowy materiał dotyczący tym razem wyłącznie przypadków ostrego wirusowego zapalenia wątroby.

#### MATERIAŁ I METODY

Materiał obejmuje 32 przypadki wirusowego zapalenia wątroby, leczone w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Warszawie w latach 1973—1981. Z grupy tej wyodrębniono 5 przypadków, w których proces chorobowy dotyczył osób z poprzedzającymi chorobami, które lub stosowane w ich leczeniu leki mogły być przyczyną bezpośredniego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub/i wątroby. Były to przypadki choroby wrzodowej przewodu pokarmowego (1), niewydolności krążenia z operowaną wadą serca (1), stan po resekcji żołądka (1) oraz przewlekły alkoholizm (2).

Do badania neuropatologicznego otrzymywano mózgi utrwalone w całości w formalinie, pobierane w czasie sekcji wykonywanej w Prosekturze Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie w 12—28 godzin po śmierci chorych. Badania makroskopowe i mikroskopowe mózgu wykonano w Pracowni Histopatologicznej Zakładu Neuropatologii CMDiK PAN. Badanie mikroskopowe przeprowadzono na skrawkach pobieranych rutynowo z reprezentatywnych okolic mózgu, pnia mózgowego i mózdzku, barwionych hematoksyliną-eozyną, fioletem krezyłu oraz według metod Van Gieson, Heidenhaina, Cajala, PAS i PAS-dimedon. Badania histopatologiczne wątroby wykonano w Pracowni Histopatologicznej Miejskiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie (dr Z. Afek-Kamińska).

Tabela I.

Grupa	Liczba przypadków	Płeć		Czas trwania choroby				Żółtaczka (liczba chorych)
		M	K	1 tydz.	2—3 tyg.	3—8 tyg.	powyżej 2 m-cy	
I	27	8	19	2	14	8	3	27
II	5	3	2	2	1	2	—	5



## WYNIKI

## Charakterystyka kliniczna

Grupa I. Niepowikłane wirusowe zapalenie wątroby obejmuje 27 przypadków, w tym 19 kobiet i 8 mężczyzn w wieku 14—65 lat. Czas trwania choroby wynosił od 7 do 65 dni. U 2 chorych choroba trwała 6—7 dni, u 14 — od 1 do 3 tygodni, u 8 — powyżej 3 tygodni, a u 3 — powyżej 2 miesięcy. U wszystkich chorych stwierdzono objawy żółtaczki, które trwały od 4 do 38 dni, w tym tylko u 4 zażółcenie powłok utrzymywało się powyżej 20 dni. W końcowym okresie choroby u wszystkich pacjentów występowała śpiączka, która trwała w większości przypadków od 2 do 5 dni, tylko w trzech przypadkach utrzymywała się przez okres 7, 9 i 12 dni. U wszystkich chorych stwierdzono podwyższony poziom amoniaku, który wahał się od 75 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> do 465 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> we krwi żyłnej. U 11 chorych obserwowano krwawienia, przede wszystkim z przewodu pokarmowego. U 2 pacjentów w końcowym okresie życia wystąpiły napady drgawek, u 2 innych stwierdzono objawy krwawienia podopajęczynówkowego, w tym u 1 z nich z porażeniem połowicznym. U wszystkich w okresie zejściowym obserwowano objawy niewydolności krążenia, oddechu i nerek. U wszystkich stosowano leczenie zachowawcze.

Grupa II. Wirusowe zapalenie wątroby u osób z poprzedzającymi procesami chorobowymi — obejmuje 5 przypadków, w tym 2 kobiety i 3 mężczyzn w wieku od 26 do 52 lat. Czas trwania choroby wynosił od 7 do 24 dni. U wszystkich wystąpiły objawy żółtaczki, które utrzymywały się od 4 do 11 dni. Śpiączka u 1 pacjenta trwała 2 dni, u 2 chorych po 4 dni i u 2 pozostałych po 5 dni. Poziom amoniaku we krwi żyłnej wahał się od 75  $\gamma$ <sup>0</sup>/<sub>0</sub> do 250  $\gamma$ <sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Tylko u jednego chorego stwierdzono objawy skazy krwotocznej. U jednego pacjenta wystąpił niedowład lewostronny. U wszystkich w okresie zejściowym stwierdzono objawy niewydolności krążenia, oddechu i nerek. W tej grupie chorych stosowano również wyłącznie leczenie zachowawcze.

Podsumowanie danych klinicznych obu grup zawiera tabela I.

## Obraz histopatologiczny wątroby

Grupa I. Zmiany histopatologiczne wątroby były dość jednorodne. W 26 przypadkach stwierdzono zmartwiające zapalenie wątroby, w tym

Dane kliniczne

Liczba chorych	Śpiączka		Objawy neurologiczne	Poziom amoniaku w surowicy krwi $\mu\text{g}^0/\text{0}$	Rozpoznanie patologiczne	
	do 5 dni	powyżej 5 dni			<i>Hepatitis necroticans diffusa sen focalis</i>	<i>Hepatitis necroticans diffusa et focalis cum cirrhosi</i>
27	24	3	4	75—394	26	1
5	4	1	1	75—250	4	1

tylko w 3 zmiany miały charakter ogniskowy, a w pozostałych były one rozległe. W 1 przypadku (z 65 dniowym czasem trwania choroby) zmianom zapalnym towarzyszyły wczesne cechy marskości wątroby.

Grupa II. W 4 przypadkach stwierdzono rozlane zmartwiające zapalenie wątroby, a tylko w 1 (z przewlekłym alkoholizmem) stwierdzono ponadto objawy marskości wątroby.

### Obraz neuropatologiczny

#### Badanie makroskopowe

Grupa I. W 17 przypadkach dominowały objawy obrzęku oraz przekrwienia mózgu i opon miękkich o zróżnicowanym nasileniu w poszczególnych przypadkach. W 5 przypadkach stwierdzono pogrubienie i zwłóknienie opon miękkich, przeważające na powierzchni wypukłej mózgu; wśród nich w 1 widoczne były objawy znacznego zaniku mózgowia (u osobnika zmarłego w wieku 64 lat). W 2 przypadkach stwierdzono ogniska rozmiękania; w pierwszym obejmowało ono okolicę prążkowiec, w drugim część podstawną mostu. W 2 przypadkach obecny był wylew krwawy do przestrzeni podpajęczynówkowej.

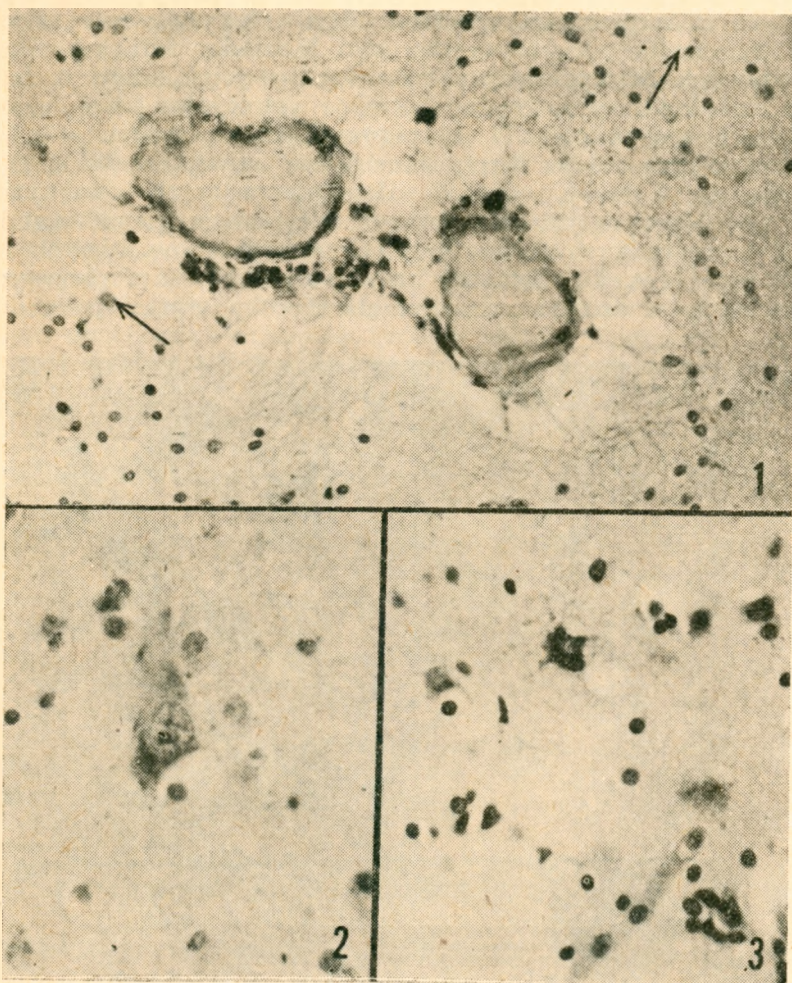
Grupa II. W 3 przypadkach stwierdzono obrzęk mózgowia, w 1 — przekrwienie mózgu i opon oraz w 1 — rozległe ognisko rozmiękania w prawej półkuli mózgu obejmujące płat czołowy, jądra podstawy a częściowo i płat skroniowy.

#### Badanie mikroskopowe

Grupa I. Mikroskopowe nieprawidłowości tkankowe obecne były we wszystkich przypadkach. Zróżnicowany był jednak ich charakter, nasilenie i rozległość. Najpospolitszymi zmianami patologicznymi były cechy obrzęku mózgu i jego bierne przekrwienie. Mikroskopowe wykładniki obrzęku w postaci poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych (ryc. 1), zblednięcia osłonek mielinowych wokół naczyń oraz porozsuwania pasm międzypęczkowego gleju w istocie białej obecne były we wszystkich przypadkach. Stopień ich nasilenia i rozległość były różne. W większości przypadków obejmowały wszystkie struktury mózgowia i były bardzo intensywne. W 10 przypadkach stwierdzono ponadto uogólnione ostre obrzmienie oligodendrocytów towarzyszące innym wykładnikom obrzęku. W 11 przypadkach znacznie nasilonemu obrzękowi towarzyszyły delikatne okołonaczyniowe nacieki limfocytarne. Nasilenie mikroskopowych cech obrzęku mózgu było większe w przypadku chorych z dłuższą trwającym procesem chorobowym i śpiączką.

W 19 przypadkach stwierdzono rozlane nieswoiste zwyrodnienie komórek nerwowych, najczęściej w postaci schorzenia ciężkiego i przewlekłego, rzadziej ischemicznego (ryc. 2). Zmiany patologiczne przeważały w korze mózgu i mózdzku, a w dalszej kolejności w skorupie, wzgórzu i jądrze zębatym mózdzku. Rzadko występowały w jądrach mostu i opuszki. W korze mózgu nie wykazywały predylekcji warstwowej, a w korze mózdzku dotyczyły komórek Purkinjego. Występowały one w przypadku osób o różnym wieku, w tym również u kilkunasto- i dwudziestoletnich. Ich nasilenie wydawało się większe u chorych o dłuższym przebiegu choroby. W nielicznych przypadkach w komórkach pirami-





Ryc. 1. Poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych zawierających pojedyncze komórki jednojądrzaste w istocie białej mózgu. Nieliczne oligodendrocyty z cechami ostrego obrzmienia (strzałki). HE. 150  $\times$ .

Ryc. 2. Komórka piramidowa z cechami schorzenia ciężkiego. HE. 400  $\times$ .

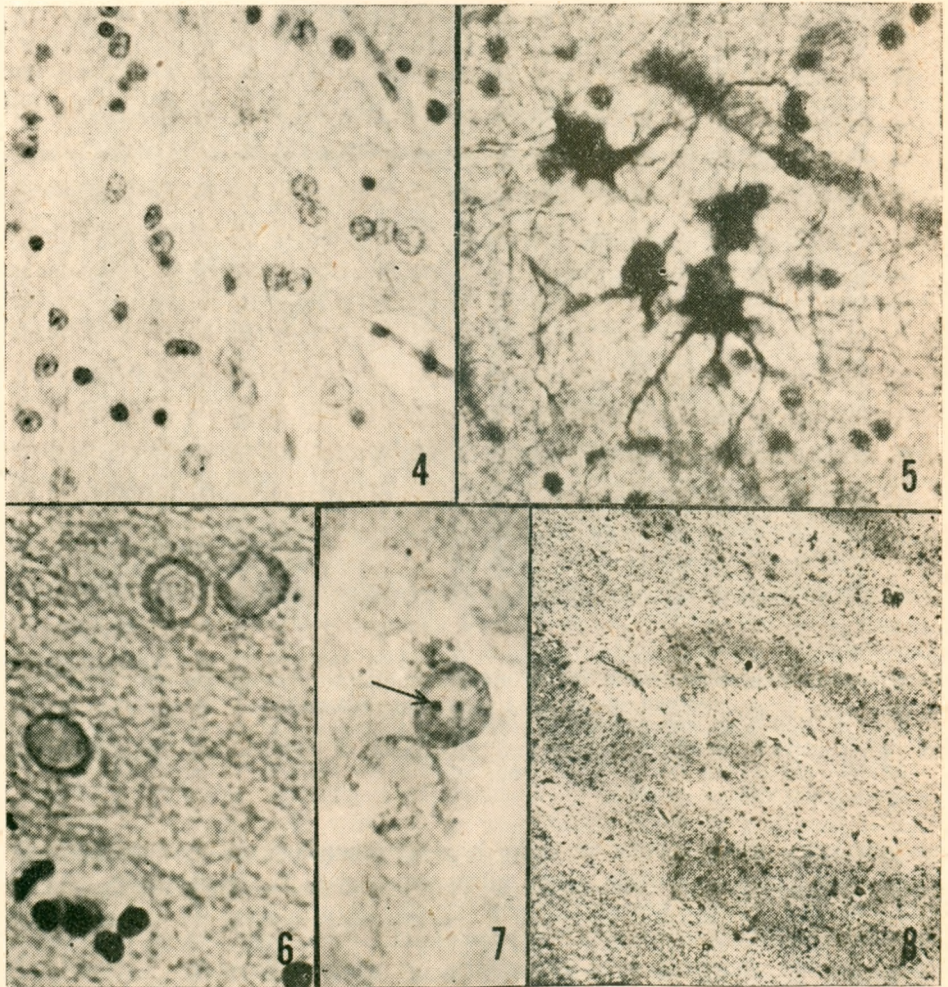
Ryc. 3. Komórka nerwowa ze złoгами glikogenu w cytoplazmie. PAS-dimedon. 200  $\times$ .

dowych kory mózgu oraz w dużych neuronach prążkowie stwierdzono cytoplazmatyczne ziarniste złoże glikogenu (ryc. 3). Ogniskowe, a rzadziej rozlane ubytki komórek nerwowych, ograniczone do kory mózgu i móżdżku występowały w 15 przypadkach. Podobnie jak zwyrodnienie neuronów ich obecność była niezależna od wieku chorych.

Nieprawidłowości w obrazie mikroskopowym gleju były zjawiskiem powszechnym. W 23 przypadkach miały one charakter uogólnionego rozplemu (ryc. 4), obejmującego korę mózgu, prążkowie, jądro zębate i korę móżdżku. Mniej wyraźny, acz niewątpliwie rozplem jąder glejowych występował w obszarze pogranicza korowo-podkorowego. Rozplemowi astrogleju towarzyszyły cechy jego przerostu i zwyrodnienia, wyraźnie



widocznych w impregnacji sposobem Cajala. Zwyródnienie astrocytów przyjmowało postać klazmatodendzy (ryc. 5), rzadko jednak prowadzącej do powstawania bezwypustkowych form glejowych. Zmiany o charakterze klazmatodendrozy dotyczyły zarówno astrocytów protoplazmatycznych, jak i włóknistych. W 19 przypadkach występowały w sposób uogólniony nieprawidłowe formy komórkowe astrocytów. W 11 mózгах miały one postać tzw. Komórek Stadlera, stanowiących formę pośrednią między prawidłowym jądrem astrocytu a typowym glejem metabolicznym. W 8 przypadkach obecne były charakterystyczne komórki Alzheimer'a II typu (ryc. 6). Obecność nieprawidłowych form glejowych nie wykazywała zależności od czasu trwania choroby, zwraca jednak uwagę



Ryc. 4. Proliferacja astrocytów na pograniczu istoty szarej i białej mózgu. HE. 400  $\times$ .

Ryc. 5. Astrocyty z cechami klazmatodendrozy. Cajal. 600  $\times$ .

Ryc. 6. Komórki Alzheimer'a, Typu II w korze mózgu. HE. 1200  $\times$ .

Ryc. 7. Nagie jądro z drobnymi wtrętami glikogenu (strzałka). PAS-dimedon. 1200  $\times$ .

Ryc. 8. Zgębczenie w otoczeniu jądra zębatego mózdzku. HE. 60  $\times$ .



fakt, że typowe nagie jądra występowały przede wszystkim w mózgach chorych o wysokim poziomie amoniaku we krwi. Śródjądrowe wtręty glikogenowe stanowiły zjawisko rzadkie (ryc. 7). Obecne były tylko w 3 przypadkach i dotyczyły wyłącznie uformowanych komórek Alzheimera II. Znacznie pospoliej występowały drobnoziarniste złogi glikogenu, zgromadzone zarówno wokół nagich jąder jak i przerosłych jąder astrocytów nie mających typowych cech gleju metabolicznego. W żadnym przypadku nie stwierdzono komórek Opalskiego.

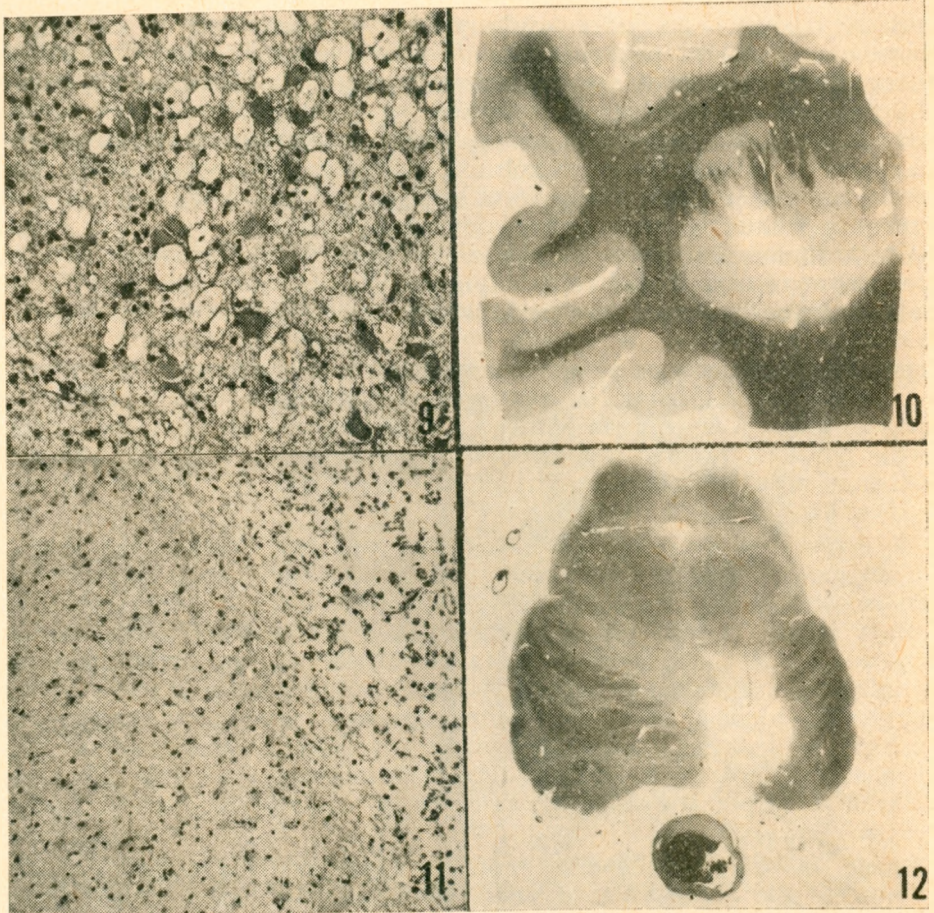
Zwyrodnienie gąbczaste tkanki, zlokalizowane w pograniczu korowo-podkorowym oraz w jądrze zębatym mózdzku obecne było w 10 przypadkach (ryc. 8). Dotyczyło przede wszystkim mózgow z bardzo znacznie nasilonym obrzękiem. W sposób typowy osłonki mielinowe i komórki nerwowe znajdujące się w ognisku zgąbczenia zachowywały niezmienny obraz morfologiczny. Nie stwierdzono również w nich wytwórczego odczynu gleju, z wyjątkiem jednego przypadku, w którym rozległe zgąbczenie położone było w bezpośrednim sąsiedztwie świeżego ogniska rozmiękania, a w jego obszarze widoczne były liczne odczynowe astrocyty (ryc. 9).

W 6 przypadkach stwierdzono świeże ogniska rozmiękania tkanki, znajdujące się w różnych fazach procesu rozbiórkowego. Dwukrotnie umiejscowione były w okolicy jąder podstawy (ryc. 10) i dotyczyły chorych w wieku 24 i 52 lat. W pozostałych 4 przypadkach zlokalizowane były w pniu mózgu u osób w wieku 14, 40, 46 i 52 lat. Cechą charakterystyczną wszystkich ognisk martwicy był bardzo nikły odczyn glejowy na ich obrzeżu niezależnie od stopnia zaawansowania procesu rozbiórkowego (ryc. 11). W jednym przypadku ogniska rozmiękania w podstawnej części mostu stwierdzono zakrzep w tętnicy podstawnej (ryc. 12). W 8 przypadkach występowały obfite wybroczyny krwawe w przestrzeni podpajęczynówkowej.

Grupa II. Nieprawidłowości morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym nie różniły się tu w sposób istotny od zmian opisanych w grupie I. Cechy obrzęku, przekrwienia i zwyrodnienia komórek nerwowych stwierdzono we wszystkich mózgach. W 3 przypadkach nasilonemu obrzękowi towarzyszyło ostre obrzmienie oligodendrocytów, a w 1 — okołonaczyniowe nacieki limfocytów. Nieprawidłowości w obrazie komórek nerwowych miały taki sam charakter, umiejscowienie i rozległość jak w grupie I. Ubytki neuronów obecne były w 4 przypadkach. Proporcjonalnie częściej niż w grupie I występowały zmiany patologiczne dotyczące astrocytów. Rozplem gleju obecny był w 4 przypadkach, a w 2 towarzyszył mu wyraźny przerost komórek glejowych. Klazmatodendrozę sposterzrano we wszystkich przypadkach, a w 4 obecne były komórki Alzheimera II typu. W 2 przypadkach przewlekłego alkoholizmu poprzedzającego wirusowe zapalenie wątroby widoczne były glikogenowe wtręty w nagich jądrach. W żadnym natomiast nie znaleziono komórek Opalskiego. Zwyrodnianie gąbczaste tkanki ograniczone do jądra zębatego mózdzku obecne było tylko w 1 przypadku.

W mózgu 52-letniego chorego z poprzedzającym przewlekłym alkoholizmem stwierdzono świeże, rozległe ognisko martwicy w półkuli mózgu prawej, obejmujące obszar unaczynienia tętnicy mózgu środkowej. W jednym przypadku tej grupy stwierdzono cechy wylewu podpajęczynówkowego. Podsumowanie nieprawidłowości tkankowych stwierdzonych w obu grupach zawiera tabela II.





Ryc. 9. Zwyródnienie gąbczaste istoty białej z licznymi odczynowymi astrocytami. HE. 100  $\times$ .

Ryc. 10. Ograniczone ognisko rozmiękania w prążkowi. Heidenhain. Pow. lup.

Ryc. 11. Pobrzeżne ogniska rozmiękania z ubogim odczynem glejowym. HE. 60  $\times$ .

Ryc. 12. Dobrze ograniczone ognisko martwicy w części podstawnej mostu. Zakrzep w tętnicy podstawnej o nieznacznie pogrubiłej ścianie. HE. Pow. lupowe.

#### OMÓWIENIE

W przedstawionym materiale nieprawidłowości tkankowe ośrodkowego układu nerwowego występują we wszystkich przypadkach i nie różnią się w swoim podstawowym wzorcu od zmian opisanych uprzednio w różnego typu ostrych uszkodzeniach wątroby (Mossakowski i wsp. 1974). Obraz patomorfologiczny mózgu zawiera dwa zasadnicze komponenty. Jeden z nich stanowią uszkodzenia występujące w przewlekłych chorobach wątroby, przebiegających najczęściej z jej marskością, lub w przypadkach nieprawidłowego przecieku krwi wrotnej do układu krążenia i uznane za typowe składniki morfologicznego obrazu encefalopatii wątrobowej (Stadler 1936, Nikolajew 1937, Adams, Foley 1949, Sherlock i wsp. 1954, Mossakowski 1966, 1978, Shiraki 1968). Są to zmiany glejowe, stanowiące wykładniki jego rozplemu, przerostu i zwyrod-



Tabela II. Dane neuropatologiczne

Rodzaj zmian	Liczba przypadków	
	grupa I	grupa II
Obrzęk mózgu	27	5
Przekrwienie bierne mózgu	27	5
Ogniska martwicy	6	1
Wylewy podpajęczynówkowe	8	1
Zwyrodnienie komórek nerwowych	19	5
Ubytki komórek nerwowych	15	4
Proliferacja astrocytów	23	4
Przerost astrocytów	16	2
Kluzmatodendroza	15	5
Komórki Stadlera	11	2
Komórki Alzheimerera II	8	4
Komórki Opalskiego	—	—
Śródjądrowe wtręty glikogenowe	3	2
Ostre obrzmienie oligodendrocytów	7	3
Stan gąbczasty	10	1
Okolonaczyniowe nacieki	15	1

nienia, nieprawidłowe formy komórkowe astrocytów, takie przede wszystkim jak komórki Alzheimerera, typu II zawierające lub nie zawierające glikogenowe wtręty śródjądrowe, okołojądrowe skupienia ziarnistości glikogenu lub/i obojętnych mukopolisacharydów oraz gąbczaste zwyrodnienie tkanki o charakterystycznej lokalizacji i strukturze.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że patomorfologiczny zespół encefalopatii wątrobowej w swoim pełnym składzie występował stosunkowo rzadko. Dotyczył on bowiem jedynie 4 przypadków, w tym 3 w grupie pierwszej i 1 w grupie drugiej. Poszczególne jego składniki występowały znacznie częściej i były obecne praktycznie w całym badanym materiale. Należy przy tym podkreślić, że nawet w przypadkach przewlekłej encefalopatii wątrobowej pełny zespół uszkodzeń morfologicznych występuje raczej rzadko (Mossakowski 1966, Shiraki 1968). Dotyczy to zwłaszcza takich jego składników jak śródjądrowe wtręty glikogenowe oraz zwyrodnienie gąbczaste, uznane za charakterystyczny dla encefalopatii wrotno-układowej (Sherlock i wsp. 1954).

W oparciu o badania doświadczalne należy przyjąć, że najbardziej stałym i powtarzalnym składnikiem morfologicznego zespołu encefalopatii wątrobowej są nieprawidłowości dotyczące astrocytów, ujawniające się w postaci ich rozplemu, przerostu i zwyrodnienia, bądź też jako ich nieprawidłowe formy komórkowe (Mossakowski i wsp. 1970 b, Cavanagh, Kyu 1971, Diemer 1978, Mossakowski 1981). W tym świetle wszystkie przypadki z obecnej serii zawierały elementy strukturalne encefalopatii



wątrobowej. Ich nasilenie było zmienne i nie wykazywało wyraźnej zależności od czasu trwania choroby i śpiączki. Jedynym czynnikiem, z którym możnaby wiązać intensywność uszkodzeń glejowych był w naszym materiale poziom amoniaku w surowicy krwi. Znajdowałyby to swoje potwierdzenie w badaniach na hodowli tkankowej, w których wykazano, że egzogenny amoniak wywołuje charakterystyczne zmiany glejowe (Mossakowski i wsp. 1970 a), oraz w doświadczeniach na zwierzętach, w których udowodniono zależność intensywności uszkodzeń gleju od stężenia amoniaku w surowicy krwi (Cavanagh, Kyu 1971, Mossakowski i wsp. 1977). Nie należy jednakże zapominać, iż w poprzednich badaniach przeprowadzonych na materiale ostrych uszkodzeń wątroby, stwierdzono zbieżność nieprawidłowości tkankowych z nagromadzeniem miedzi w mózgu (Smiałek, Mossakowski 1973), co znalazło zresztą potwierdzenie we wspomnianych poprzednio badaniach w hodowli pozastrojowej (Mossakowski i wsp. 1970a).

Drugim składnikiem obrazu patomorfologicznego przedstawionych przypadków były uogólniony, zwykle znacznie zaawansowany obrzęk mózgu współistniejący z ostrym obrzmieniem oligodendrocytów, przekrwienie mózgu oraz nieswoiste uszkodzenia komórek nerwowych w postaci ich zwyrodnienia i ubytków. Te ostatnie zmiany nie wykazywały lokalizacji uwarunkowanej zjawiskiem selektywnej wrażliwości na niedotlenienie, co pozwalałoby odnieść je wyłącznie do ogólnoustrojowego niedotlenienia związanego z niewydolnością oddechowo-krażeniową, występującą w okresie zejściowym większości przypadków. W przeciwieństwie do wybiórczych uszkodzeń glejowych, ich nasilenie i rozległość były wyraźnie zależne od czasu trwania choroby, a przede wszystkim śpiączki. Zmiany tego typu, odpowiadające nieswoistej ostrej encefalopatii toksycznej opisywano jako stałe zjawisko we wszystkich ostrych chorobach wątroby, towarzyszące niestale występującym nieprawidłowościom tkankowym o cechach typowych dla encefalopatii wątrobowej (Noetzel, Oster 1957, Mossakowski 1966, Lahl 1967, Boughton 1968, Koertge 1969, Mossakowski i wsp. 1974). Obrzęk mózgu oraz zwyrodnienie komórek nerwowych i ich zaniki opisywano również w znacznej liczbie przypadków typowych przewlekłych encefalopatii wątrobowych, zarówno u ludzi jak i u zwierząt doświadczalnych (Stadler 1936, Mossakowski 1966, Diemer 1978, Mossakowski 1981). Ze względu jednak na ich niepowtarzalność i nieswoistość nie zostały one włączone do charakterystycznego obrazu encefalopatii wątrobowej.

W materiale naszym elementy charakterystyczne dla encefalopatii wątrobowej i nieswoistej ostrej encefalopatii toksycznej współistnieją ze sobą. Zmienna jest jedynie ich przewaga i akcentacja w poszczególnych przypadkach. W świetle powtarzalności tego zjawiska współistnienie to należy zapewne uznać za typowe dla ostrej encefalopatii wątrobowej, niezależnie od prawdopodobnej odrębności patogenetycznej jej poszczególnych morfologicznych komponentów.

Na specjalną uwagę zasługuje jeszcze jeden komponent nieprawidłowości strukturalnych stwierdzonych w naszym materiale. Są to uszkodzenia naczyniopochodne, występujące zarówno w postaci ognisk martwicy jak i podpajęczynówkowych wylewów krwawych. Rozmięknięcia tkankowe, stwierdzone w jednej czwartej przypadków różnią się od analogicznych zmian w tzw. niedokrwiennej postaci encefalopatii wątrobowej. Znamienne są dla niej rozlane ogniska martwicy tkanki, najczęściej ko-



rowe, nie wykazujące związku z obszarami unaczynienia przez poszczególne tętnice mózgu lub ich odgałęzienia. W materiale naszym ogniska martwicy miały natomiast typową lokalizację dla ognisk naczyńopochodnych, a w jednym przypadku stwierdzono topograficzną zbieżność zakrzepu naczyniowego i ogniska rozmiękania. Podobnie zresztą rozległa martwica w innym przypadku pokrywała się z obszarem unaczynienia przez tętnicę mózgu środkową.

Wystąpienie zmian zakrzepowych w naczyniach w świetle ich obecności u ludzi młodych lub względnie młodych, nieobciążonych zmianami miażdżycowymi, odnieść należy zapewne do zaburzeń w krzepliwości krwi, stanowiącej następstwo uszkodzenia wątroby. Sprzyjać im mogły również zaburzenia hemodynamiczne związane z niewydolnością krążenia. W obrazie morfologicznym ognisk martwicy, w większości świeżych, zwraca uwagę bardzo nikły, poza jednym przypadkiem, wytwórczy proces glejowy, stanowiący prawdopodobnie wyraz niewydolności astrocytów, znamiennej dla encefalopatii wątrobowej (Mossakowski 1966, Cavanagh, Kyu 1971). Do zaburzeń krzepliwości krwi związanych z patologią wątroby odnieść też trzeba występowanie krwawień podpajęczynówkowych. W żadnym z przypadków, w których klinicznie bądź patomorfologicznie stwierdzono obecność krwotoku podpajęczynówkowego, nie było nadciśnienia tętniczego, ani też nie znaleziono tętniaka naczyń mózgu. U szeregu pacjentów z badanej serii występowały przyzyciowe objawy skazy krwotocznej.

Bogaty obraz patomorfologiczny mózgu w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby uwarunkowany jest zapewne przez szereg czynników. Obok roli niewydolności wątroby, z jej miejscowymi i układowymi następstwami, w jego kształtowaniu uwzględnić należy działanie licznych innych czynników stanowiących skutek niewydolności układu krążenia, oddychania i nerek. Na podstawie dotychczasowych spostrzeżeń wydaje się jednakże uzasadnione wiązać cechy gliopatii i następczego zwyrodnienia gąbczastego tkanki z upośledzeniem detoksykacji amoniaku w mózgu (Mossakowski 1978), którego wzrost w surowicy krwi stanowił zjawisko statystycznie powtarzalne.

Autorzy dziękują Pani Doktor Z. Afek-Kamińskiej za udostępnienie wyników badań histopatologicznych wątroby oraz zgodę na ich wykorzystanie w pracy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Adams R. D., Foley J. M.: *Trans. Neurol. Soc.*, 1949, 74, 217. — 2. Boughton C. R.: *Med. J. Austr.*, 1968, 2, 143. — 3. Cavanagh J. B., Kyu M. H.: *J. Neurol. Sci.*, 1971, 12, 63. — 4. Diemer N. H.: *Acta Neurol. Scand.* 1978, Suppl., 71, 58. — 5. Hoppe B., Olejnik Z.: *Neuropat. Pol.*, 1972, 10, 529. — 6. Inose T.: *Neuropathologie der hepatozerebralen Erkrankungen nebst einigen histochemischen Bemerkungen. Proc. IV Intern. Congress Neuropath. G. Thieme. Stuttgart 1963*, 1, 170. — 7. Koertga P.: *Internist.* 1969, 10, 411. — 8. Lahl P.: *Zbl. allg. Path.*, 1967, 110, 518. — 9. Mossakowski M. J.: *Neuropat. Pol.*, 1966, 4, 231. — 10. Mossakowski M. J.: *Revista Pat. Nerv. Ment.* 1978, 37, 25.
11. Mossakowski M. J.: *Neuropat. Pol.*, 1981, 19, 261. — 12. Mossakowski M. J., Kraśnicka Z., Kassur B., Olejnik Z.: *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 51. — 13. Mossakowski M. J., Pronaszko-Kurczyńska A., Rózga J., Paluszkiwicz R.: *Neuropat. Pol.*, 1977, 15, 317. — 14. Mossakowski M. J., Renkawek K., Kraśnicka Z., Śmiątek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: *Acta Neuropath. (Berl.)* 1970 a, 16, 1. — 15. Mossakowski M. J., Śmiątek M., Pronaszko-Kurczyńska A.: *Neuropat. Pol.*, 1970 b, 8, 365. — 16. Nikolajew V.: *Virchows Arch.*, 1937, 299, 309. — 17. Noetzel H., Oster C.: *Über Gehirnveränderungen bei Leberer-Krankungen. Beitr. Path. Anat.*, 1957, 118,



325. — 18. *Seitelberger F.*: *Neuropat. Pol.*, 1974, 12, 245. — 19. *Sherlock S., Summerskill W. H. J., White L. P., Phear A. E.*: *Lancet* 1954, II, 454. — 20. *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.

21. *Stadler H.*: *Z. Neurol.*, 1936, 54, 626. — 22. *Śmiątek M., Mossakowski M. J.*: *Neuropat. Pol.*, 1973, 12, 259.

Adres: ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa