

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

PATOMORFOLOGIA I HISTOCHEMIA
SPONTANICZNYCH I DOŚWIADCZALNYCH ENCEFALOPATII
POCHODZENIA WĄTROBOWEGO

Z Zakładu Neuropatologii PAN w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. E. Osetowska

WPROWADZENIE

Określenie celu badań

Zagadnienie powiązań patogenetycznych pomiędzy głębokimi zaburzeniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego a leżącymi u ich podłoża ciężkimi uszkodzeniami wątroby nie znalazło do dziś swojego pełnego i jednoznacznego rozwiązania, mimo przeszło stuletniego okresu badań klinicznych i laboratoryjnych poświęconych temu zagadnieniu.

Złożoną, ze względu na wielorakość funkcji metabolicznych wątroby, sytuację komplikuje dodatkowo fakt istnienia dwukierunkowego oddziaływania zaburzeń w zakresie układu: wątroba — mózg. Obok bowiem zmian w mózgu obserwowanych w przebiegu uszkodzeń wątroby, a omawianych szeroko w dalszej części pracy, znane są liczne obserwacje, zarówno kliniczne jak i doświadczalne, wskazujące na występowanie uszkodzeń wątroby wtórnych w stosunku do zmian w niektórych okolicach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak np. zwoje podstawy, okolica lejkowo-przysadkowa i śródmózgowie (Heilbrunn i wsp. 1945, Kraus 1937, Morgan i Johnson 1930).

Poznany jest dokładnie obraz kliniczny zespołów neurologicznych i psychiatrycznych, związanych z różnymi postaciami uszkodzeń wątroby, znana jest ich dynamika i wykładniki laboratoryjne, istnieją liczne i szczegółowe opisy zmian morfologicznych spotykanych w układzie nerwowym, ukazują się liczne prace omawiające zaburzenia metaboliczne związane z uszkodzeniami wątroby, odpowiedzialne za powstawanie określonych zespołów klinicznych, ich dynamikę, przebieg i zejście.

Mimo istnienia licznych hipotez etiologicznych nie wyjaśniona pozostaje jednak zasadnicza przyczyna powstawania zespołów mózgowych,

nie znany jest patomechanizm zmian zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym ani dynamika jego uszkodzeń strukturalnych. Nie w pełni poznane są zaburzenia metaboliczne zachodzące na terenie tkanki nerwowej. Nie wyjaśniony pozostaje stosunek różnego typu encefalopatii pochodzenia wątrobowego do zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego, a ściślej wątrobowo-mózgowego Wilsona (Konowałow 1960). Bowiem obraz kliniczny, zmiany morfologiczne oraz zaburzenia metaboliczne niektórych odmian encefalopatii rozwijających się na podłożu nabytych, banalnych uszkodzeń wątroby jest tak dalece zbliżony do kliniki i patomorfologii choroby Wilsona, stanowiącej wrodzoną, genetycznie uwarunkowaną wadę metaboliczną, że sugeruje istnienie ścisłych powiązań pomiędzy obydwoma grupami chorób. Tym też należy tłumaczyć skrajnie unitarystyczne stanowisko autorów, takich jak Stadler (1936), Adams i Foley (1953) i Baltazan, Olszewski, Zerwas (1957), którzy uważają, że zmiany występujące w ośrodkowym układzie nerwowym, w chorobie Wilsona, mają pierwotnie wątrobowe pochodzenie.

Z szerokiego wachlarza przedstawionych problemów, w badaniach naszych podjęliśmy tylko jedno zagadnienie, dotyczące patomorfologii i wybranych zagadnień histochemii encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Chodziło nam o prześledzenie zmian morfologicznych, zachodzących na terenie ośrodkowego układu nerwowego, w następstwie różnego typu i różnym czasie trwających uszkodzeń wątroby, wywołanych przez rozmaite czynniki zarówno w warunkach klinicznych, jak i doświadczalnych. Sądziliśmy, że prześledzenie dynamiki narastania zmian morfologicznych i histochemicznych pozwoli na uchwycenie ich mechanizmu patogenetycznego, znalezienie powiązań przyczynowych pomiędzy poszczególnymi elementami obrazu morfologicznego zespołu oraz udzielenie odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki decydują o jego różnicach, które przy wspólnym zasadniczym wzorcu patomorfologicznym istnieją pomiędzy poszczególnymi typami uszkodzeń wątroby.

Określenie pojęcia „encefalopatia pochodzenia wątrobowego”

Złożoność i niejednoznaczność pojęcia „encefalopatia pochodzenia wątrobowego” wymaga ściślejszego określenia. Przez encefalopatię pochodzenia wątrobowego lub tzw. encefalopatię wątrobową rozumiemy zespół uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, u których podłoża leżą nabyte uszkodzenia wątroby, prowadzące do jej czynnościowej niewydolności lub zaburzenia w systemie krążenia wrotnego, warunkujące nieprawidłowy, pomijający filtr wątrobowy przeciek krwi żyłnej z krążenia wrotnego do układu żyły próżnej. Pojęciem tym obejmujemy zarówno przypadki, w których rozwinął się kli-

niczny zespół neurologiczny lub psychotyczny, jak i te, w których istniejące na terenie ośrodkowego układu nerwowego uszkodzenia pozostawały klinicznie nieme. Ze spostrzeżeń wielu autorów, między innymi Scherera (1933), Stadlera (1936), Nikolajewa (1937), Waggonera i Malamuda (1942), Adamsa i Foleya (1953) i naszych własnych (Mossakowski 1965) wynika, że zespoły kliniczne rozwijają się jedynie w niewielkim stosunkowo odsetku chorych z niewątpliwymi uszkodzeniami strukturalnymi mózgu.

Tak określone pojęcie encefalopatii pochodzenia wątrobowego obejmuje grupę śpiączki wątrobowej, rozwijającej się na podłożu ostrej i przewlekłej niewydolności wątroby, swoistą postać encefalopatii wątrobowej Inose (1952), stanowiącą zespół identyczny z opisaną przez Sherlock i wsp. (1954) encefalopatią wrotno-układową oraz grupę przypadków przewlekłych banalnych uszkodzeń wątroby, neurologicznie bezobjawowych, charakteryzujących się jednak obecnością zmian strukturalnych w mózgu.

Odpowiednio, pojęciem doświadczalnej encefalopatii pochodzenia wątrobowego obejmujemy kliniczno-patologiczne zespoły rozwijające się u zwierząt doświadczalnych w następstwie uszkodzenia wątroby, wywołanego działaniem środków chemicznych lub nieprawidłowości dietetycznych, oraz w wyniku operacyjnie wytworzonego przecieku krwi wrotnej do dużego krążenia żylnego.

Zarys historyczny zagadnienia

Pierwsze, nowoczesne opisy kliniczne zaburzeń neurologiczno-psychiatrycznych, występujących w przebiegu ciężkich uszkodzeń wątroby, przedstawione zostały w pracach Brighta (1836), Frerichsa (1860), a następnie Bastiana (1886) (cyt. wg Walshea 1951).

W latach późniejszych zagadnieniem kliniki i patomorfologii śpiączki wątrobowej w przebiegu ostrych uszkodzeń wątroby zajmowali się: Rutledge i Neuberger (1942), Lescher (1944), Stockes i Holms (1945), Walshe (1957) i in.

Znajomość pełnego obrazu klinicznego i elektroencefalograficznego śpiączki wątrobowej zawdzięczamy pracom Adamsa i Foleya (1949, 1950 i 1953) oraz Parson-Smith i wsp. (1957). Bogate dane dotyczące zaburzeń biochemicznych, towarzyszących śpiączce wątrobowej, zawiera praca Murphy i wsp. (1948). Opisywane obrazy kliniczne obejmujące zarówno śpiączkę wątrobową sensu stricto, jak i bogate zespoły przedśpiączkowe, wiązały wymienieni autorzy z niewydolnością czynnościową wątroby.

W roku 1952 Inose opublikował przypadek zbliżony swoim obrazem klinicznym do choroby Wilsona, różniący się od typowego zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego brakiem charakteru rodzinnego, późnym wiekiem wystąpienia choroby, brakiem pierścienia Keiser-Fleischera i innych zaburzeń metabolizmu miedzi i białek. Ze względu na niemal identyczny charakter zmian morfologicznych jak w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym, autor określił swój przypadek jako swoistą postać choroby Wilsona.

McDermott i Adams (1954) opisali identyczny zespół kliniczny w następstwie zespolenia wrotno-czczego, przy nie uszkodzonej wątrobie. Podobne przypadki opisał następnie Mangum, Lamcus i Friedlander (1956) oraz Baltazan, Olszewski i Zervas (1957) pod nazwą przewlekłej encefalopatii wątrobowo-wrotnej (chronic portohepatic encephalopathy). W przypadku Baltazana i wsp. (1957), u podłoża zmian mózgowych leżał proces zakrzepowy pnia żyły wrotnej, z bogatą siecią połączeń obocznych między układem wrotnym i dużym krążeniem żylnym. Spostrzeżenia te zwróciły uwagę na rolę przecieków krwi wrotnej do żył próżnych, zarówno w przypadkach ich operacyjnego wytworzenia jak i wykształcenia spontanicznego przy istniejących utrudnieniach krążenia. Dokładne opracowanie obrazu klinicznego, morfologicznego i laboratoryjnego tego zespołu przyniosły badania Sherlock i wsp. (1954, 1956), Summerskill i wsp. (1956) oraz Parson-Smith i wsp. (1957). Opisany przez nich zespół kliniczny nazwany został encefalopatią wrotno-układową. Autorzy ci podkreślają, że typowy dla encefalopatii wrotno-układowej mechanizm patogenetyczny, tj. nieprawidłowy przeciek żylny, zachodzi praktycznie we wszystkich przypadkach encefalopatii wątrobowej. W przypadkach marskości wątroby, obok typowych dróg krążenia obocznego, prowadzącego do powstania rozszerzeń żyłakowych w ścianie przetyku i żołądka oraz w powłokach jamy brzusznej, powstaje bogata sieć anastomaz żylnych w przestrzeniach międzyzrakikowych wątroby. Ich obecność w przypadkach marskości wątroby wykazali Kremer (1959) oraz Shikata (cyt. za Inose 1963). Natomiast w warunkach ciężkiego uszkodzenia elementów miąższowych wątroby powstaje sytuacja czynnościowego przecieku żylnego, gdyż przepływająca przez prawidłowe łożo naczyniowa krew jelitowa nie zostaje poddana działaniu filtru wątrobowego, ze względu na zniszczenie struktury narządu.

Nieprawidłowe przecieki krwi żyłnej z układu wrotnego charakteryzują również grupę przypadków motyliczności japońskiej, opisanych szczegółowo przez Okinaka i wsp. (1962), a wcześniej przez cytowanych przez niego Akimoto (1958) oraz Wakisaki (1948). Wszystkie przypadki tej grupy charakteryzowały się nieznacznym tylko uszkodzeniem wątroby lub jego całkowitym brakiem. Istotną nieprawidłowość stanowiło natomiast zablokowanie rozgałęzień śródwątrobowych żyły wrotnej lub jej głównego pnia przez jaja pasożyta, oraz wtórne wykształcenie się rozszerzeń żyłakowych w miejscach połączeń dorzecza wrotnego i czczego.

Cała grupa przypadków opisanych pod nazwą encefalopatii Inose, encefalopatii wrotno-układowej oraz encefalopatii motyliczowej charakteryzowała się identycznym niemal zespołem klinicznym, polegającym na okresowym występowaniu różnego nasilenia zaburzeń świadomości, do śpiączki włącznie, nakładających się na postępujący zespół pozapiramidowo-piramidowy z charakterystycznymi ruchami mimowolnymi, zaburzeniami wegetatywnymi i zespołem psychoorganicznym. Obraz ten odpowiada zespołowi opisanemu poprzednio przez Adamsa i Foleya (1949), pod nazwą zagrażającej śpiączki wątrobowej (impending hepatic coma). Identyczne są również zmiany elektroencefalograficzne.

U podłoża zaburzeń neurologicznych leży działanie niezbojętnionych przez wątrobę produktów zachodzącego w przewodzie pokarmowym rozpadu białek. Podstawową rolę przyczynową odgrywać ma w tym względzie amoniak (Kirk cyt. za Mangumen i wsp. 1957, McDermott i Adams 1954, Sherlock i wsp. 1954, 1956, Phillips i wsp. 1952 i in), który działa trująco na tkankę nerwową poprzez zakłócenie przemian w cyklu Krebsa na drodze aminacji alfa-ketoglutaranu do glutamianu,

lub też w wyniku zużycia zasobów ATP w procesie glutaminacji amoniaku na terenie ośrodkowego układu nerwowego (Bessman, Bessman 1955).

Za koncepcją tą przemawia większość obserwacji klinicznych i doświadczalnych, wskazujących na podwyższenie zawartości amoniaku we krwi u chorych, zwłaszcza w okresie zaburzeń świadomości (Sherlock i wsp. 1954, 1956, McDermott i Adams 1954, Baltazan i wsp. 1957, Okinaka i wsp. 1962) oraz na znaczną wrażliwość na dietę białkową (Havens i Child 1955) i podawanie związków amonowych (Bessman, Bessman 1955). Znane są jednak przypadki, gdzie nie obserwowano wzrostu amoniaku zarówno w przewlekłej fazie choroby, jak i w czasie jej ostrych epizodów (część przypadków z serii Sherlock i wsp. 1954, przypadek Cuillain i wsp. 1954, przypadek Okinaki i wsp. 1962 oraz przypadek Havensa i Childa 1955). Wskazuje to na obecność innych jeszcze, dodatkowych czynników uszkadzających.

Do lat dwudziestych bieżącego stulecia panował powszechnie akceptowany pogląd Rokitansky'ego (cyt. za Walshem 1951), że zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne związane z uszkodzeniem wątroby nie znajdują swojego odbicia w obrazie morfologicznym układu nerwowego. W późniejszych zresztą latach pogląd ten reprezentował nadal Weltman (cyt. za Erbslöhem 1958).

Pierwsze spostrzeżenia dotyczące patomorfologii zmian mózgowych w nabytych chorobach wątroby przyniosły doniesienia Insabato (1924) i Pollaka (1927), wskazujące na ich podobieństwo do obrazu choroby Wilsona, w jego postaci rzekomostwardnieniowej. Dalsze lata przyniosły liczne opisy kazuistyczne (Lüthy 1931, Brouwer 1936, Gaupp jr. 1938, Alexander 1940, Andre i van Bogaert 1947, Zillig 1948, Herz i Drew 1950, Franklin i Bauman 1953, Greenfield 1954 i in.), a przede wszystkim cały szereg opracowań monograficznych (Scherer 1933, Stadler 1936, Nikolajew 1937, Omaru 1941, Hilleman 1948, Waggoner 1942, Baker 1949, Adams i Foley 1953, Erbslöh 1958), omawiających szczegółowo patomorfologię zmian mózgowych w przebiegu banalnych uszkodzeń wątroby.

Charakterystyczny zespół zmian morfologicznych obserwowano zarówno w przypadkach ostrej śpiączki wątrobowej, jak również w przebiegu różnorodnych chorób przewlekłych wątroby. Najpospoliej zmiany morfologiczne występowały w przebiegu marskości wątroby, w jej wszystkich typach, a więc w marskości wrotnej, żółciowej i pozapalnej (Scherer 1933, Stadler 1936, Nikolajew 1937, Waggoner i Mallamud 1942 i Adams i Foley 1953). Charakterystyczne zmiany obserwowano również w przypadkach marskości barwikowej (Cammermeyer 1947), w przerzutach nowotworowych do wątroby (Pollak 1927, Scherer 1933, Stadler 1936, Adams i Foley 1953) oraz w jej pierwotnych nowotworach (Adams i Foley 1953, Erbslöh 1958, Dymecki 1965).

Co się tyczy charakteru zmian morfologicznych, to na plan pierwszy wysuwa się rozplam i przerost komórek makrogleju, a przede wszystkim astrocytów protoplazmatycznych. Charakterystyczne jest występowanie przerosłych, dużych, ubogochromatynowych jąder astrocytów, zbliżonych swoim obrazem histologicznym do komórek Alzheimera typu II. Dla podkreślenia ich różnic morfologicznych od wilsonowskich nagich jąder Pollak (1927), Adams i Foley (1949) nazywają je przejściowymi komórkami glejowymi, a Erbslöh (1958) glejem wątrobowym. Typowe komórki Alzheimera II są zjawiskiem raczej rzadkim i mało pospolitym. Erbslöh (1958) spostrzegł je w 10% przypadków, a Nikolajew (1937) zaledwie w 4 przypadkach, na ogólną ilość 22 przebadanych. W serii Scherera (1937) liczne nagie jądra występowały tylko w 1 na 41 przypadków marskości wątroby. Jedynie Adams i Foley (1953) opisywali występowanie komórek Alzheimera typu I, a Stadler (1936) w 1 przypadku, na ogólną ilość 70, stwierdził

obecność komórek Opalskiego. Baker (1949) nie spostrzegł zmian glejowych w ogóle. Pozostali autorzy opisywali je w granicach od 75% Stadler (1936) do 30% Hilleman (1948). Erbslöh sądzi, że występują one w 70% wszystkich przypadków uszkodzeń wątroby, przy czym w 1/3 przypadków zmiany te przybierają bardzo znaczne nasilenie, w pozostałych natomiast mają charakter dyskretny, lub są ledwie zaznaczone.

Drugą grupę zmian morfologicznych stanowi zwyrodnienie gąbczaste tkanki nerwowej, umiejscowione przede wszystkim w korze mózgu, zwojach podstawy i jądrze zębatym. Większość autorów, opisując ich obecność, podkreśla wyjątkowość tego zjawiska (Erbslöh 1958, Scherer 1933, Stadler 1936, Waggoner i Mallamud 1942).

Gąbczaste zwyrodnienie tkanki nerwowej, głównie kory i okolicy zespolenia korowo-podkorowego, a w mniejszym stopniu jąder podstawy, istoty czarnej i jądra zębatego mózdzku, stanowi zasadniczy element strukturalny przypadków zaliczanych do encefalopatii Inose i encefalopatii wrotno-układowej. Zwyrodnienie gąbczaste, wykazujące predylekcję do kory płatów czołowych, zwojów środkowych i płatów skroniowych, wybitnie zaznaczony rozpadem gleju, obecność nagich jąder Alzheimera oraz uszkodzenia komórek nerwowych zbliżają te przypadki do korowo-podkorowej postaci zwyrodnienia wątrobowo-mózgowego (Richter 1948, Konowałow 1960, Schulman i Barbeau 1963 i Mossakowski i wsp. 1964).

Trzecim wreszcie elementem obrazu morfologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego jest obecność zaników i zmian zwyrodnieniowych komórek nerwowych, dotyczących wszystkich praktycznie formacji szarych, z przewagą w korze mózgu i w zwojach podstawy. Zanik i zwyrodnienia komórkowe występują najobficiej w przypadkach śpiączki wątrobowej, w następstwie ostrej martwicy wątroby, rzadziej natomiast w uszkodzeniach przewlekłych, gdzie współistnieją raczej z dodatkowymi zaburzeniami hemodynamicznymi.

Poza grupą przypadków Bakera (1949), nie opisywano uszkodzenia osłonek mieliny. Związek okołonaczyniowych przejaśnień mieliny z uszkodzeniem wątroby w serii Bakera został zresztą zakwestionowany przez Adamsa i Foleya (1953).

W pojedynczych przypadkach opisywano ponadto obecność zmian krwotocznych w mózgach (Edelman i Leidler 1938 oraz Zillig 1948) oraz ognisk rozmiękania tkanki nerwowej (Woods i Pendleton 1925, Nordgren 1935) w przebiegu śpiączki wątrobowej, na tle ostrej martwicy wątroby. Do wyjątków należą opisy nacieków zapalnych w oponach lub w ścianach naczyń krwionośnych, jako element obrazu encefalopatii wątrobowej (Ostertag 1952, Nordgren 1934, Stockes Owen, Holmes 1945).

Badaniem histochemicznym stwierdzono obecność śróđjądrowych wtrętów glikogenowych w komórkach Alzheimera typu II, występujących w encefalopatii Inose (Inose 1952, Okinaka i swp. 1962) oraz w innych postaciach encefalopatii pochodzenia wątrobowego (Inose 1962, Shiraki 1965). Ponieważ nie występują one w przypadkach choroby Wilsona, uznano je za zasadniczy morfologiczny element różnicujący encefalopatię wrotno-układową z korowo-podkorową postacią zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego. Gaupp jr. (1838) opisał występowanie glikogenowych ziarnistości w protoplazmie astrocytów i komórek nerwowych prądkowia w przypadkach encefalopatii wątrobowej, nie przypisując im zresztą istotnego znaczenia.

Drugą grupę stanowią histochemiczne badania zawartości miedzi w mózgu, w przypadkach encefalopatii pochodzenia wątrobowego. W przeciwieństwie do zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego, charakteryzującego się obecnością astrocytar-

nych złogów miedzi (Okinaka i wsp. 1954, Uzman 1957) w przypadkach encefalopatii wątrobowej nie stwierdzono ich występowania (Baltazan i wsp. 1957, Mossakowski i wsp. 1964).

Erbslöh (1958) opisał obecność związków żelaza w okołojądrowych złogach barwikowych w zwojach podstawy, występujących w niewielkim odsetku (8 na 55) przypadków encefalopatii pochodzenia wątrobowego.

Współistnienie uszkodzeń strukturalnych w układzie nerwowym ze zmianami patologicznymi w wątrobie u ludzi, oraz występowanie analogicznych zespołów u niektórych zwierząt domowych (bydło, świnię, owce i konie), opisanych przez Dobbersteina (1926) i Heideggera (1935), stało się bodźcem dla podejmowania licznych badań doświadczalnych.

Największą grupę stanowią doświadczenia z wytworzoną przetoką Ecka, będące modelem ostrej śpiączki wątrobowej. Grupę tę charakteryzuje znaczna rozbieżność wyników, w zakresie zaobserwowanych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, od obrazu zapalenia mózgu (meat encephalitis), opisanego przez Baló i Kapasy'ego (1932), poprzez rozsiane ogniska zwyrodnienia gąbczastego tkanki nerwowej (Crandal i Weil 1933) do nieswoistych zwyrodnień komórek nerwowych i oznak uogólnionego obrzęku (Kirschbaum 1924 i Rapoport 1930). Zarówno Kirschbaum (1924), jak i Crandal i Weil (1933) podkreślają brak jakichkolwiek zmian w obrazie makrogleju. U większości psów w okresie zatrucia mięsem stwierdzano podwyższenie zawartości amoniaku w surowicy krwi (Riddel i wsp. 1954).

Drugą grupę stanowią doświadczenia z chemicznym uszkodzeniem wątroby, prowadzone na różnorodnym materiale zwierzęcym, z użyciem takich związków chemicznych, jak mangan, chloroform, fosfor, arsen, guanidina i in. Zaliczyć do tej grupy należy prace Kirschbauma (1923 i 1924), Mella (1924), Hursta i Hurst (1928) oraz Niokołajewa (1937). Tu również uzyskano bardzo różnorodne i niejednoznaczne wyniki, bo od zupełnie ujemnych — aż do stwierdzenia rozległych ognisk rozmiękania tkankowego w zwojach podstawy, uogólnionych zwyrodnień komórek nerwowych i wybitnego odczynu glejowego. Nie stwierdzano natomiast zmian, które mogłyby stanowić zwierzęcy odpowiednik uszkodzeń występujących u ludzi.

Ostatnią wreszcie grupę stanowią doświadczenia przeprowadzone przez Bakera (1953) i Laphama (1961) na szczurach hodowanych na wysokotłuszczowej a niskobiałkowej diecie. Obu autorom udało się uzyskać model doświadczalny encefalopatii wątrobowej, stanowiący materiał wyjściowy do dalszych badań morfologicznych, histochemicznych i farmakologicznych.

Ze względów historycznych wspomnę tylko o doświadczeniach z podwiązaniem tętnicy wątrobowej (Kirschbaum 1923), w których uzyskano ogniska rozmiękania w jądrach podstawy oraz z wytwarzaniem przetoki żółciowej i poprzetokowym podawaniem alkoholu (Mahaim 1920). W tej ostatniej grupie uzyskano zmiany zwyrodnieniowe komórek nerwowych i uszkodzenie naczyń mózgowych.

MATERIAŁ I METODA

Badania nasze prowadziliśmy w trzech zasadniczych grupach. Pierwszą stanowiły przypadki spontanicznych encefalopatii wątrobowych u ludzi, wśród których można było wyróżnić uszkodzenia mózgu na tle ostrej i przewlekłej niedomogi wątroby oraz małą grupę związaną

z istnieniem chirurgicznego zespolenia żyły wrotnej z żyłą prózną dolną lub jej rozgałęzieniami. Ta grupa wydawała się nam szczególnie interesująca, ze względu na coraz powszechniej stosowane leczenie nadciśnienia wrotnego, przy pomocy chirurgicznego zespolenia żył układu wrotnego i czczego.

Drugą grupę stanowiły doświadczenia przeprowadzone na szczurach, u których uzyskano przewlekłe uszkodzenie wątroby, poprzez zastosowanie niskobiałkowej diety. Grupa ta stanowiła doświadczalny odpowiednik encefalopatii związanej z przewlekłymi, nabytymi uszkodzeniami wątroby, typu marskości u ludzi.

Trzecia grupa, składająca się z psów, którym założono przetoki Ecka, stanowiła w założeniu doświadczalny analog encefalopatii wrotno-układowej.

Grupa I. Spontaniczne encefalopatie pochodzenia wątrobowego

Materiał i metoda

Przebadano morfologicznie i histochemicznie mózgi w 36 przypadkach różnego typu nabytych uszkodzeń wątroby. Przebadany materiał w większości pochodził z I Kliniki Chirurgicznej AM w Warszawie. Pojedyncze przypadki pochodziły z Miejskiego Szpitala Bielańskiego i Miejskiego Szpitala Grochowskiego w Warszawie.

Makroskopowe i mikroskopowe badanie wątroby, przedstawione w dalszej części pracy, wykonane były w Zakładzie Anatomii Patologicznej AM w Warszawie (doc. dr med. S. Kruś), Zakładzie Anatomii Patologicznej S. D. L. w Warszawie (doc. dr med. M. Kobuszewska-Farynowa) i w Prosekturze Miejskiego Szpitala nr 4 w Warszawie (dr med. M. Beskid).

Przytoczone dane kliniczne zaczerpnięto z historii chorób oddziałów klinicznych i szpitalnych, z których pochodzili chorzy.

Badanie makroskopowe mózgow wykonano w Zakładzie Neuropatologii PAN, na materiale utrwalonym w 10% formalinie, posługując się Spielmeyerowską techniką sekcijną.

Badanie mikroskopowe przeprowadzono na dużych skrawkach topograficznych, pobieranych z półkul mózgu z zasady na trzech poziomach, przechodzących przez płaty czołowe do przodu od zwojów podstawy, przez w pełni rozwinięte zwoje podstawy oraz przez okolicę styku skroniowo-ciemieniowo-potylicznego, a poza tym na skrawkach pobieranych z pozostałych okolic półkul mózgu, pnia mózgowego, na poziomie śródmózgowia, mostu i opuszki oraz mózdzku.

Skrawki przygotowano techniką parafinową i mrozikową. Preparaty barwiono przy pomocy następujących metod przeglądowych i specjalnych: hematoksyлина i eozyna, fiolet krezyłu, metoda von Gieson Heidenhaina lub Klüvera na osłonki mielinowe, Kanzler-Arendta lub Holzera na włókienka glejowe, Cajala na astrocyty, a w pojedynczych przypadkach Bielschowsky'ego na włókna osiowe. Wykaz stosowanych testów histochemicznych przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Wykaz zastosowanych metod histochemicznych*)
Table 1. List of histochemical methods*)

Metoda Method	Substancja wykrywana Substance detected
Sudan III	Tłuszcze obojętne i estry cholesterolu
Sudan III	Neutral lipids and cholesterol esters
Sudan czarny B	Ciała tłuszczowe, lipoproteiny
Sudan Black B	Lipids, lipoproteine
PAS	Polisacharydy, glikoproteiny, glikolipidy
PAS	Polysaccharides, glucoproteins, glucolipids
Test acetylacynjny	Test kontrolny
PAS	Test kontrolny
PAS acetylation test	Control test
Test reacylacynjny PAS	Test kontrolny
PAS reacylation test	Control test
Karmin Besta	Glikogen
Best's carmine	Glycogen
PAS poprzedzony trawieniem w diastazie	Test kontrolny na glikogen
PAS after diastase digestion	Control test for glycogen
Błękit alcjanu	Kwaśne mukopolisacharydy
Alcian blue	Acid mucopolysaccharides
Luxol fast blue wg Klüvera	Związki fosfolipidowe
Luxol fast blue according to Klüver	Phospholipid compounds
Kwas nubeanowowodorowy wg Uzmana**)	Miedź
Hydrorubeanic acid according to Uzman**)	Copper

*) Według Pearse'a
According to Pearse

***) Tylko w wybranych przypadkach
Only in selected cases.

Charakterystyka materiału

Wiek i płeć. Wiek chorych zamykał się w granicach od 8 do 83 lat, średnia wieku wynosiła 55 lat (tabela 2), 22 przypadki dotyczyły kobiet, a 14 mężczyzn.

Tabela 2. Wiek chorych z encefalopatią wątrobową
Table 2. Age of the patients with hepatic encephalopathy

Dekada wieku Age decade	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ilość przypadków No. of cases	1	1	3	—	5	10	11	4	1

Przebadany materiał obejmował 27 przypadków różnego typu i pochodzenia marskości wątroby, stanowiącej w 26 przypadkach pierwotne uszkodzenie narządu. W 1 przypadku marskość miała charakter pozastoinowy i związana była z przewlekłą niewydolnością krążenia. W 3 przypadkach występowała ostra martwica wątroby, w przebiegu jej wirusowego zapalenia, w 6 przypadkach nowotworowe nacieczenie wątroby, przy czym w 2 przypadkach występował pierwotny złośliwy nabłoniak wątroby, a w 4 nowotwór pęcherzyka żółciowego, z wtórnym naciekaniami mięszu narządu.

W grupie 26 przypadków marskości wątroby (po wyłączeniu przypadku marskości pozastoinowej) w 22 stwierdzono przyżyciowo zespół nadciśnienia żyły wrotnej, charakteryzujący się obecnością wodobrzusza, obrzękami dolnych odcinków ciała i wytworzeniem krążenia obocznego, poprzez rozszerzenia żył, w dolnej części przelyku. Ponadto zespół nadciśnienia wrotnego występował w 1 przypadku pierwotnego nowotworu wątroby. Objawów nadciśnienia wrotnego nie stwierdzono: w 3 przypadkach ostrej martwicy wątroby, w 5 przypadkach nowotworu wątroby (w tym w 4 wtórnych i w 1 pierwotnym), w 1 przypadku marskości pozastoinowej i w 4 przypadkach marskości pierwotnej.

Objawy niewydolności wątroby, manifestujące się klinicznie śpiączką wątrobową, obecne były w 25 przypadkach, przy czym w 3 przypadkach ostrej martwicy, w 3 uszkodzenia nowotworowego i w 17 marskości wątroby. We wszystkich tych przypadkach chorzy zmarli wśród objawów śpiączki wątrobowej. W 4 przypadkach epizody śpiączkowe powtarzały się ze zmienną częstotliwością, w okresie $1\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{2}$ roku przed śmiercią. W pozostałych, śpiączka wątrobowa stanowiła epizod jednorazowy w zejściowym okresie choroby. Czas trwania śpiączki wahał się w granicach od 2 do 11 dni. Dwie chore z ciężkim uszkodzeniem wątroby zmarły w śpiączce pochodzenia mózgowego: 1 w następstwie śródoperacyjnego zatrzymania akcji serca, a druga w wyniku uogólnionej zakrzepicy naczyń mózgowych, która rozwinęła się w kilka dni po zabiegu zespalającym żyłę wrotną z żyłą prózną dolną.

Wyniki badań laboratoryjnych, stanowiące biochemiczne wykładniki uszkodzenia mięszu wątrobowego, nie były osiągalne we wszystkich przypadkach, ze względu na niewykonanie ich z powodu zbyt krótkiego pobytu chorych na oddziale klinicznym, lub też z braku możliwości ich wykonania na oddziałach szpitalnych.

Jedenastu chorych zmarło bez objawów śpiączki wątrobowej, w tym 4 wśród objawów krwotoku z przewodu pokarmowego, 3 w stanie wyniszczenia i zatrucia nowotworowego, 2 wśród objawów niewydolności krążenia, a 2 z innych przyczyn.

Zjawiskiem stosunkowo pospolitym w naszym materiale było krwawienie z żyłaków przelyku. Występowało ono w 18 przypadkach, przy czym wyłącznie w grupie z marskością wątroby. W 18 przypadkach marskości „pierwotnie wątrobowej” i w 1 przypadku marskości pozastoinowej nie występowało krwawienie z przewodu pokarmowego, jakkolwiek w tej grupie mieszczą się również 4 przypadki z żyłakami przelyku, stwierdzonymi w badaniu sekcyjnym. Krwawienia z żyłaków przelyku u większości chorych występowały wielokrotnie w okresie ostatnich kilkunastu miesięcy przed śmiercią. W pojedynczych tylko przypadkach stanowiły one jednorazowy epizod zejściowy. Nawracające krwotoki z przewodu pokarmowego były zasadniczym czynnikiem, decydującym o pośdaniu się chorych zabiegowi zespolenia żyłnego między układem wrotnym i żyłą prózną

dolną. Zespoleenie żyłne wykonano w 8 przypadkach marskości wątroby, przy czym podkreślić należy, że wszyscy chorzy tej grupy zginęli wśród objawów śpiączki wątrobowej. U 2 chorych, u których zabieg operacyjny wykonano na 2 i 5 lat przed śmiercią, rozwinął się typowy zespół encefalopatii wrotno-układowej, kończący się śpiączką wątrobową. U pozostałych 6 śpiączka wystąpiła w 2 — 6 dni po wykonaniu zespolenia.

Objawy neurologiczne odnotowano w 16 przypadkach, przy czym z wyjątkiem 1 przypadku występowały one wyłącznie w tej grupie chorych, którzy zginęli w śpiączce wątrobowej. Z grupy tej należy jednak wyłączyć wspomniane 2 przypadki śpiączki mózgowej. W pozostałych 14 przypadkach objawy neurologiczne występowały u 12 chorych z marskością wątroby oraz u 2 chorych z nowotworowym uszkodzeniem narządu.

W 6 przypadkach objawy neurologiczne wystąpiły w końcowym okresie choroby, poprzedzając bezpośrednio śpiączkę. Miały one charakter uogólnionych lub ogniskowych drgawek kloniczno-tonicznych, nawracających stanów zaburzeń świadomości o typie zamroczenia lub *delirium*, drzeń pozapiramidowych oraz zrywań mięśniowych. W 1 przypadku stwierdzono niedowład połowiczny. Należy przy tym podkreślić, że objawy pozapiramidowe, takie jak drżenia i mioklonie, występowały również i w okresie śpiączkowym.

W pozostałych 8 przypadkach objawy neurologiczne utrzymywały się długotrwale lub nawracały w okresie do 4 tygodni przed śmiercią.

Na odrębną uwagę zasługują 2 wspomniane już przypadki marskości wątroby, z chirurgicznie wytworzonym zespoleniem żylnym pomiędzy układem wrotnym i żyłą próżną dolną, w których po upływie 4 i 1 roku rozwinął się klasyczny zespół encefalopatii wrotno-układowej. Zespół neurologiczny w obu wymienionych przypadkach charakteryzował się występowaniem okresowych zaburzeń świadomości różnej głębokości, od lekkich zamroczeń do stanów głębokiej śpiączki, prowokowanych zwykle spożyciem pokarmów wysokobiałkowych. Zaburzenia świadomości występujące z różną, narastającą w miarę przebiegu choroby częstotliwością, nakładały się na postępujący zespół pozapiramidowo-piramidowy z wielkim współudziałem objawów mózdkowych i wyraźnym zespołem psychoorganicznym. W obrazie klinicznym obu przypadków dominowały ruchy mimowolne w zakresie twarzy, języka i kończyn górnych. W obu przypadkach występowały charakterystyczne zmiany w zapisie elektroencefalograficznym, polegające na obecności fal wolnych o częstotliwości 1—3 na sek., często o rysunku iglicy z falą, o amplitudzie 40 — 80 miliwolt, nakładające się na płaski zapis podstawowy. Zmiany te najsilniej wyrażone były w odprowadzeniach przednich części mózgu. W obu też przypadkach stwierdzono wybitnie dodatnie próby wątrobowe (tymolowa od 11 do 24 j. McL₂), podwyższony poziom bilirubiny do 1,5 mg^o/o oraz obniżony poziom białek surowicy ze względnie podwyższoną zawartością gamma-globulin. Poziom amoniaku w okresie międzyśpiączkowym zamykał się granicach 84—98 mg^o/o.

Podobny zespół z mniej wyrażoną składową pozapiramidową, a dominującymi nawracającymi zaburzeniami świadomości obserwowano w przypadku 98/63, dotyczącym 69-letniej kobiety z wieloletnim wywiadem kamicowym i rocznym wywiadem nadciśnienia wrotnego, u której nie wykonano zespolenia wrotno-czczege, oraz w przypadku 239/64* dotyczącym 22-letniego mężczyzny z pierwotnym ra-

* Przypadek ten stanowi przedmiot odrębnego doniesienia J. Dymckiego pt. „Encefalopatia wątrobowa w przebiegu pierwotnego raka wątroby”. *Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska*, 1965.

kiem wątroby. W przypadku kobiety obok zespołu nawracających zaburzeń świadomości stwierdzało się obecność drobnych, rozsianych neurologicznych objawów ogniskowych, wskazujących na uszkodzenie dróg piramidowych. W przypadku mężczyzny z 1½-letnim wywiadem chorobowym, obok ilościowych zaburzeń świadomości prowokowanych w sposób demonstracyjny spożyciem pokarmów białkowych, występowały dyskretne objawy piramidowe i pozapiramidowe. Objawy pozapiramidowe o charakterze drżeń i zrywań mięśniowych nasilały się wybitnie w okresach śpiączkowych. Badanie EEG wykonane w okresie śpiączkowym wykazało zmiany zbliżone swoją morfologią do opisywanych w przypadkach encefalopatii wrotno-układowej. W obu przypadkach stwierdzono znaczne obniżenie poziomu białek surowicy, ze względny wzrostem gamma-globulin. Poziom amoniaku w surowicy krwi w pierwszym przypadku był nie podwyższony, w drugim nie wykonano jego oznaczenia. W przypadku kobiety próby wątrobowe wykazywały znaczne odchylenia od stanu prawidłowego, wyniki u mężczyzny mieściły się w granicach normy.

W jednym przypadku (65/63), dotyczącym 24-letniego mężczyzny z dwuletnim wywiadem chorobowym, obecny był zespół pozapiramidowy, przypominający typowy obraz choroby Wilsona, przy ujemnych wynikach badań biochemicznych, dotyczących przede wszystkim poziomu miedzi i ceruloplazminy we krwi. Jest to zresztą jedyny przypadek zespołu neurologicznego w grupie chorych bez śpiączki wątrobowej.

W pozostałych trzech przypadkach objawy neurologiczne obserwowano w okresie kilku tygodni poprzedzających śpiączkę wątrobową. Miały one charakter sporadycznych epizodów kilkudniowego zamroczenia. Towarzyszyły im niecharakterystyczne, rozsiane objawy ogniskowe.

Grupa II. Encefalopatia w następstwie doświadczalnego uszkodzenia wątroby

Celem tej części pracy było uzyskanie doświadczalnego, przewlekłego uszkodzenia wątroby i prześledzenie, czy zmiany te prowadzą do uchwytynych morfologicznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, mogących stanowić analogię do uszkodzeń układu nerwowego, które występują w przebiegu różnego typu marskości wątroby u ludzi.

Materiał i metoda

Doświadczenie przeprowadzono na 66 szczurach białych rasy Wistar. Materiał doświadczalny obejmował 29 samców i 37 samic. Wiek zwierząt w momencie rozpoczęcia doświadczenia zamykał się w granicach od 6 tygodni do 4 miesięcy. Grupa doświadczalna składała się z 35 zwierząt (15 i 20); 30 zwierząt stanowiło grupę kontrolną.

Opis doświadczenia. Uszkodzenie wątroby u zwierząt doświadczalnych otrzymano przez stosowanie diety niskobiałkowej, zawierającej 10,8% biał-

ka. Skład karmy podawanej zwierzętom doświadczalnym przedstawiał się następująco (Rakowska 1962) w gramach na 1 000:

kazeiny podpuszczkowej	— 108,0 g
skrobi pszennej	— 532,0 „
cukru	— 200,0 „
oleju sojowego	— 100,0 „
tranu	— 20,0 „
soli mineralnych	— 40,0 „

Podawane sole mineralne składały się z 4,78% chlorku sodu, 15,04% siarczanu magnezu, 9,55% dwuzasadowego fosforanu potasu, 26,29% jednozasadowego fosforanu potasu, 14,88% kwaśnego fosforanu wapnia, 17,93% mleczanu wapnia, 8,27% węglanu wapnia oraz 3,26% cytrynianu żelaza. Na każdy kilogram soli podawano ponadto 2,62 g mikroelementów o następującym składzie: siarczan magnezu (0,4 g), uwodniony siarczan miedzi (0,78 g), alun glinowo-potasowy (0,180 g), fluorek sodu (1,130 g), uwodniony arsenian sodu (0,017 g), uwodniony chlorek kobaltu (0,040 g) oraz jodek potasu (0,1 g). Dietę uzupełniano 5 kroplami alkoholowego roztworu witamin z kompleksu B. Roztwór sporządzano w 20% alkoholu etylowym wg następujących proporcji na 400 ml roztworu: tiaminy 64 mg, ryboflawiny 64 mg, niacyny 400 mg, chlorowodoru pirydoksyny 32 mg, pantotenianu sodu 200 mg, kwasu paraminobenzoowego 200 mg, chlorowodoru cholinyl 2 000 mg, inozytolu 1 600 mg, biotyny 160 mcg, witaminy B₁₂ 229 mcg, i kwasu foliowego 2,5 mg.

Dieta podawana w grupie kontrolnej zwierząt różniła się jedynie procentową zawartością białka. Kazeina podpuszczkowa stanowiła 24,3% pokarmu, ilość skrobi wynosiła odpowiednio mniej (39,7%). Pozostałe elementy diety były nie zmienione. Pokarm podawano *ad libitum*. Podobnie bez ograniczeń podawano wodę.

Po upływie 3 miesięcy podawania wymienionej diety część zwierząt w grupie doświadczalnej (10) i kontrolnej (10) zamiast wody otrzymało do picia 30% alkohol etylowy.

Na 3 tygodnie przed zakończeniem doświadczenia 10 sześcioro w grupie doświadczalnej i 8 w grupie kontrolnej podano dodatkowo octan miedzi w dawce 5 g/kg wagi pokarmu.

Doświadczenie zakończono po upływie 9 miesięcy. Część zwierząt (po 2 w każdej grupie) uśpiono po upływie 3 i 6 miesięcy od rozpoczęcia doświadczenia. Część zwierząt padła przed zakończeniem doświadczenia (łącznie 11 sztuk).

Obserwacje kliniczne. Przez cały okres obserwacji zwierzęta w grupie doświadczalnej zachowywały się normalnie. Nie zdradzały cech uszkodzenia układu nerwowego. Apetyt miały dobry. Nie stwierdzano zmian skórnych. Zwierzęta, które padły samoistnie, na kilka dni przed śmiercią traciły apetyt, stały się apatyczne i senne.

Podobnie wszystkie zwierzęta grupy kontrolnej, z wyjątkiem jednego, przez cały okres doświadczenia nie wykazywały cech uszkodzenia układu nerwowego. Wyjątek stanowiła samica, która zginęła w 8 miesiącu doświadczenia. Na kilka dni przed śmiercią schudła, przestała jeść, stała się apatyczna. Obserwowano zataczanie się przy chodzeniu i napadowe drżenie całego ciała.

Technika badań morfologicznych. Zwierzęta usypiano eterem i zabijano przez dekapitację. Do badania mikroskopowego pobierano mózg, wą-

trobę, śledzionę i nerki. Pobierany materiał utrwalano w 10% formalinie, a następnie sekcjonowano.

Do badania mikroskopowego pobierano wycinki z 3 poziomów mózgu, z których pierwszy przechodził przez w pełni rozwinięte zwoje podstawy, drugi przez śródmózgowie, a trzeci przez mózdzek i rdzeń przedłużony. Z poziomu I i III pobierano po dwa wycinki, z których jeden zatapiany był w parafinie, drugi służył do technik mrozkowych. Z pozostałych narządów pobierano po jednym wycinku.

Preparaty barwiono przy pomocy metod histologicznych i histochemicznych, stosowanych w badaniu materiału ludzkiego.

Preparaty z narządów wewnętrznych barwiono hematoksyliną i eozyną, a wątroby dodatkowo karminem Besta i Sułdanem czarnym B.

Grupa III. Encefalopatia w następstwie doświadczalnie wykonanej przetoki Ecka

Celem tej części pracy było prześledzenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, wywołanych przedostawaniem się do krążenia ogólnoustrojowego krwi jelitowej z pominięciem filtra wątrobowego, w następstwie doświadczalnie wytworzonej przetoki pomiędzy układami żyły wrotnej i żyły próżnej dolnej. W założeniu przedstawiona grupa zwierząt miała stanowić doświadczalny odpowiednik zespołu określonego u ludzi nazwą *encephalopathia porto-systemica*. W założeniu istniała jednak podstawowa różnica między modelem doświadczalnym a jego odpowiednikiem ludzkim (pomijając różnice gatunkowe). U ludzi zespolenie przeprowadza się w przypadkach pierwotnie uszkodzonej wątroby, podczas gdy materiał doświadczalny obejmował zwierzęta całkowicie zdrowe, bez cech jakichkolwiek uszkodzeń wątroby.

Do pracy wykorzystano mózgi psów, którym zespolenie żyły wrotnej z żyłą próżną dolną wykonywał zespół pracowników Zakładu Chirurgii Doświadczalnej PAN (kierownik prof. dr J. Nielubowicz), tam też prowadzono całokształt obserwacji klinicznych i badań biochemicznych. Przedmiotem zainteresowania autora niniejszej pracy była jedynie patomorfologia i histochemia uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, rozwijających się w następstwie zakłóceń w krążeniu wrotnym. W tym celu posłużono się materiałem doświadczalnym służącym poza tym do prowadzenia szerokiego wachlarza badań klinicznych i biochemicznych.

Wydawało się nam jednakże, że dla pełniejszego zrozumienia patomorfologii uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego, niezbędna jest znajomość podstawowych elementów doświadczenia, jego przebiegu klinicznego i wyników badań biochemicznych, stanowiących skądinąd przedmiot szeregu odrębnych opracowań. Przedstawione poniżej dane,

dzięki uprzejmości prof. dra J. Nielubowicza, zaczerpnęliśmy z obserwacji prowadzonych przez zespół jego współpracowników z Zakładu Chirurgii Doświadczalnej PAN.

Materiał i metoda

Doświadczenie przeprowadzono na psach różnych ras. Grupa doświadczalna uwzględniona w naszej części badań składała się z 10 samców w wieku od 2 do 5 lat, wagi od 10 do 22 kg. Wszystkie zwierzęta, przed przystąpieniem do doświadczenia, były zdrowe. Zwierzętom wykonano zespolenie operacyjne pomiędzy żyłą wrotną i żyłą czczą dolną.

Siedem spośród zwierząt po założeniu przetoki Ecka prowadzono na diecie niskobiałkowej, z czego u 2 w okresie pooperacyjnej obserwacji klinicznej zastosowano szok skrwawieniowy, obniżając na okres 30 min. ciśnienie krwi do 50 mm Hg, po czym ciśnienie wyrównywano przez przetoczenie odpowiedniej ilości krwi.

Trzem psom po wyprowadzeniu z okresu choroby pooperacyjnej podano dietę mięsną.

Okres przeżycia zwierząt po założeniu przetoki Ecka zamykał się w granicach 191 — 9 dni, w tym okresy te dla zwierząt prowadzonych na diecie niskobiałkowej wynosiły 191 — 67 dni (średnio 133 dni), a dla zwierząt, którym podano dietę mięsną 9 — 24 dni (średnio 18 dni).

Wszystkie zwierzęta zginęły spontanicznie. Wszystkie psy, którym podano dietę mięsną, zginęły w śpiączce wątrobowej. Czas stosowania diety mięsnej do wystąpienia objawów śpiączki wynosił 8 — 2 dni. Czas trwania pełnej śpiączki nie przekraczał 24 godzin. W grupie zwierząt z dietą niskobiałkową śpiączka rozwinęła się u 3 psów. Jej wystąpienie poprzedzał kilkudniowy okres ustraty apetytu, apatii oraz senności. Okres pełnej śpiączki wynosił 24 — 72 godziny. Cztery psy zginęły bez objawów śpiączki wśród stopniowo postępującego wyniszczenia i apatii, Tabela 3 przedstawia podstawowe dane dotyczące obrazu klinicznego doświadczenia.

W grupie poczynionych obserwacji biochemicznych, zwracały uwagę zaburzenia w stężeniu amoniaku we krwi oraz nieprawidłowości w zawartości białek surowicy i ich frakcji. U wszystkich psów, z wyjątkiem 2, obserwowano się znaczne podwyższenie poziomu amoniaku we krwi, w okresie pierwszego tygodnia po zabiegu operacyjnym. Po wyjściu z okresu choroby pooperacyjnej utrzymywał się również podwyższony poziom amoniaku, przy niższych jednak jego wartościach niż bezpośrednio po zabiegu. Poziom amoniaku w okresie przedśmiertnym, przekraczając ogólnie jego prawidłową zawartość, był niższy niż w okresie bezpośrednio i późno pooperacyjnym. Co się tyczy zawartości białek i ich frakcyjnego rozrzutu w surowicy krwi, to przy bardzo znacznym rozstrzeleniu wyników, zwraca uwagę na ogół obniżenie zawartości białek całkowitych i przesuwanie się ich elektroforetycznego *spektrum* w kierunku narastania zawartości gamma-globulin.

Technika badań morfologicznych. Do badania mikroskopowego układu nerwowego pobrano wycinki z półkul mózgu, przechodzące na wysokości jąder podstawy, oraz poprzez okolice czołową i potyliczną, a ponadto wycinki ze śródmózgowia i mózdzku łącznie z rdzeniem przedłużonym.

Zastosowano identyczną jak w grupie ludzkiej technikę badań histologicznych i histochemicznych.

Tabela 3. Podstawowe dane kliniczne psów z przetoką Ecka
 Table 3. Basic clinical data on the dogs with Eck fistula

Lp. No	Płeć Sex	Wiek w latach Age	Czas trwania przetoki (dni) Duration of the fistula in days	Dieta mięsna czas trwania (dni) Meat diet, duration	Skrwawienie, ilość krwi i ciśnienie Bleeding, volume of blood lost and blood pressure	Śpiączka Coma	Czas trwania śpiączki (godz) Duration of coma in hours	Uwagi Remarks
459	M	4	191	—	—	+	24	
607	M	2	31	—	900 ml RR 50/30	—	—	Zginał w 22 dni po upuście died 22 days after bleeding
523	M	5	67	—	—	+	24	
493	M	4	182	—	—	+	72	
581	M	2	22	+8	—	+	24	
555	M	4	148	—	—	—	—	
467	M	3	77	—	—	—	—	chudł — nie jadł lost weight and appetite
590	M	5	9	+2	—	+	24	
568	M	3	24	+3	—	+	24	
689	M	3	36	—	300 ml	—	—	zginał w 8 dni po upuście died 8 days after bleeding

WYNIKI BADAŃ WŁASNYCH

Grupa I. Spontaniczne encefalopatie pochodzenia wątrobowego

A. Badania morfologiczne

W obrazie morfologicznym przypadków nie stwierdzono zasadniczych jakościowych różnic uwarunkowanych charakterem uszkodzenia wątroby. Dlatego też nie przedstawiamy patomorfologii zmian w mózgu w układzie zależnym od typu uszkodzenia wątroby. Wydawało się nam słuszniejsze wyodrębnienie w materiale naszym dwóch podstawowych grup, w oparciu o główne kryterium kliniczne — obecność śpiączki wątrobowej, na grupę śpiączkową i bezśpiączkową. W grupie śpiączki wątrobowej wyodrębniliśmy przypadki ze śpiączką w następstwie ostrej martwicy wątroby, w przypadkach encefalopatii wrotno-układowej i w przebiegu przewlekłego uszkodzenia wątroby.

Przypadki ze śpiączką wątrobową.

Śpiączka w przebiegu ostrej martwicy wątroby (3 przypadki)

B a d a n i e m a k r o s k o p o w e. Wszystkie przypadki charakteryzuje znaczny obrzęk mózgu, wyrażający się poszerzeniem istoty białej, zatarciem granicy pomiędzy istotą białą i szarą mózgu, szczelinowatym obrazem układu komorowego, a w 1 przypadku wgłobieniem migdałów mózdzku do otworu potylicznego wielkiego. W 2 przypadkach stwierdza się wyraźne zażółcenie opon miękkich mózgu, ścian żył śródmózgowych i spłotów naczyniastych komór bocznych.

B a d a n i e m i k r o s k o p o w e. Podstawowym elementem obrazu mikroskopowego przypadków tej grupy są wybitnie nasilone cechy obrzęku mózgu, wyrażającego się w istocie białej porozsuwaniem pasm oligodendrogleju wyznaczających przebieg włókien nerwowych, a we wszystkich formacjach mózgowych znacznym poszerzeniem przestrzeni okołonaczyniowych. Sąsiadujące, wybitnie poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe, łącząc się z sobą, tworzą drobne ogniska rozrzedzenia utkania tkanki nerwowej. Zmiany tego typu spotyka się przede wszystkim na pograniczu korowo-podkorowym. Mimo znacznego nasilenia zmian w żadnym przypadku nie dochodzi do wytworzenia typowego obrazu stanu gąbczastego. W poszerzonych przestrzeniach około naczyń niekiedy występują pojedyncze limfocyty. Drugim miejscem predystrykcyjnego nasilenia zmian obrzękowych są okolice okołokomorowe, a w szczególności okolica rogu dolnego komory bocznej. W 2 przypadkach tej grupy w otoczeniu komór występuje bardzo znaczne rozrzedzenie struktury tkanki nerwowej oraz rozlane zblednięcie osłonek mieliny, któremu nie towarzyszy ich rozpad sudanofilny. Podobne rozrzedzenie stwierdzono w jednym przypadku w skorupie i przylegającej części torebki wewnętrznej.

Drugą grupę zmian stanowią wybitne cechy uszkodzenia komórek nerwowych, a przede wszystkim kory mózgu, oraz w mniejszym stopniu formacji podkorowych i mózdzku. Zmiany komórkowe najczęściej nie mają typowych postaci nisslowskich schorzeń komórkowych. Najpowszelej występuje rozpad tigroidu, dotyczący przede wszystkim dużych komórek piramidowych III i V warstw kory mózgu. W korze amonalnej występują „zmiany niedokrwienne” komórek dwupiramidowych, a w mózdzku tzw. schorzenie homogenizacyjne komórek Purkiniego. Gdziekolwiek tylko spotyka się pojedyncze komórki z obkurczonym i zagęszczonym tigroidem, przypominające schorzenie przewlekłe Spielmeiera.

Stosunkowo rozległe i masywne zaniki komórek nerwowych nie powodują jednak wyraźnych zaburzeń warstwowego układu kory ani za-

tarcia prawidłowej struktury formacji podkorowych. W 1 przypadku stwierdzono obraz rozplywnej martwicy warstwy ziarnistej kory mózgdzku.

Zjawiskiem wspólnym dla wszystkich przypadków tej grupy są natomiast zmiany w obrazie makrogleju. W korze mózgu, a w mniejszym stopniu w jądrach podstawy i w istocie białej półkul, stwierdza się ogólne pomnożenie ilości astrocytów, najwyraźniejsze na pograniczu korowo podkorowym. Wśród licznych widocznych w barwieniach przeglądowych jąder astrocytów, pewna ich ilość charakteryzuje się znacznymi rozmiarami, przewyższającymi niekiedy dwukrotnie wymiary prawidłowych astrocytów. Jądra te mają nieregularne zarysy, często stwierdza się pofałdowanie błony jądrowej. Zwraca uwagę ubogość chromatyny jądrowej oraz obecność 1 — 2 wyraźnie metachromatycznych grudek chromatynowych, sprawiających wrażenie jąderek.

Te przerosłe komórki makrogleju widoczne były we wszystkich formacjach szarych, a w mniejszym stopniu i w istocie białej. Przeważały w głębokich pokładach kory mózgu, we wzgórzu, skorupie, w istocie czarnej, oliwach i jądrze zębatym mózgdzku. Typowe komórki Alzheimera typu II, występowały tylko w dwóch przypadkach. Były stosunkowo nieliczne i spotykało się je w tych samych formacjach, co opisane poprzednio przejściowe postaci astrogleju. W ani jednym przypadku nie znaleziono komórek Alzheimera typu I oraz komórek Opalskiego. Podobnie nie stwierdzono okołojądrowych skupień szarozielonkawego barwika w otoczeniu astrocytów, ani włókienkowego odczynu glejowego, pomimo znacznego nasilenia zmian obrzękowych. W impregnacji sposobem Cajala spostrzegano dość liczne, przerosłe astrocyty włókienkowe i protoplazmatyczne. Znaczna ilość spośród nich wykazywała nasilone cechy uszkodzenia wypustek tzw. kłazmatodendrozę (ryc. 1). W głębokich warstwach kory spotykało się pojedyncze bezwypustkowe astrocyty.

Śpiączka w przebiegu encefalopatii wrotno-układowej (2 przypadki)

Badanie makroskopowe. W jednym z dwóch przypadków tej grupy stwierdzono drobne korowe ognisko naczyniopochodnego uszkodzenia tkanki nerwowej, położone w górnym zawoju czołowym po stronie prawej, oraz miernego nasilenia stan jamisty prawych jąder podstawy. W przypadku drugim zmian makroskopowych w mózgu nie stwierdzono.

Badanie mikroskopowe. W obu przypadkach obok znacznych rozlanych ubytków komórek nerwowych, występujących we wszystkich strukturach szarych, przede wszystkim korze (warstwy III

i V), prążkowiui (duże komórki) oraz we wzgórzu (komórki jąder bocznych), spostrzegano liczne neurocyty, wykazujące różnego typu uszkodzenie ich struktury. Przeważały zmiany typu ischemicznego (kora amonalna) i homogenizacyjnego (komórki Purkinjego).

Zmiany w obrazie tkanki glejowej polegały głównie na ogólnym zwiększeniu ilości astrocytów, występowaniu licznych form przerosłego astrogleju oraz typowych nagich jąder glejowych (ryc. 2). Zarówno zwiększenie ilości komórek glejowych, jak i obecność ich nieprawidłowych postaci obserwowano w istocie szarej i białej, ze zdecydowaną przewagą pierwszej. Największe zmiany wykazywała kora mózgu, gdzie prawie cała populacja glejowa występowała w postaci drugiego typu komórek Alzheimera. Ilość ich wyraźnie wzrastała w kierunku głębokich warstw kory. Bardzo liczne, nagie jądra występowały również w prążkowiui, gałce bladej, wzgórzu, w szarych formacjach pnia, a przede wszystkim w istocie czarnej, nakrywce konarów, jądrach mostu i oliwach oraz jądrze zębatym mózdzku. Obok typowych komórek Alzheimera tyu II, stwierdzano bardzo liczne przejściowe postaci astrocytów. Wiele spośród nagich jąder, jak również jąder gleju przejściowego, a nawet prawidłowego, otoczonych było skupieniami szarozielonkowego barwnika. Niekiedy w większych nagich jądrach spostrzegano duże, wybitnie kwasochłonne ciała wtrętowe. W impregnacji sposobem Cajala większość astrocytów wykazywała bądź zmiany przerostowe, bądź też różnego nasilenia klazmatodendrozę. W korze prawie w ogóle nie spotykało się komórek z prawidłowo zachowanymi wypustkami. Przeważały tu astrocyty bezwypustkowe, o typowym obrazie tzw. zwyrodnienia pełzakowatego. Podobnie przedstawiały się komórki glejowe na poziomie zespolenia korowo-podkorowego. W istocie białej, obok komórek uszkodzonych, występowały liczne ich formy przerosłe, a nawet prawidłowe.

Drugim zjawiskiem determinującym obraz morfologiczny przypadków były ogniska stanu gąbczastego. Zwyrodnienie gąbczaste charakteryzowało się występowaniem skupień drobnych jamek, łączących się niekiedy z sobą w większe systemy, przypominające obraz plastra miodu (ryc. 3). Zasadniczą cechą tych zmian był brak odczynu rozbiórkowego ze strony mikrogleju oraz wytwórczego ze strony makrogleju i tkanki łącznej. Jamki nie wykazywały na przekrojach żadnego związku z naczyniami. Tkanka nerwowa w ich otoczeniu była nie uszkodzona, tak dalece, że w brzegach jamek leżały prawidłowe komórki nerwowe, a osłonki mielinowe włókien nerwowych przebiegających pomiędzy jamkami nie wykazywały żadnych cech uszkodzenia (ryc. 4). W przypadku pierwszym, z 2-letnim okresem pooperacyjnym, zwyrodnienie gąbczaste tkanki dotyczyło wybiórczo V warstwy kory i istoty

białej bezpośrednio podkorowej zawoju środkowego przedniego i tylnych odcinków zawojów czołowych (ryc. 5). Towarzyszyły im mniej nasilone zmiany w górnio-zewnętrznej części skorupy i jądra ogoniastego oraz we wzgórzu i jądrze zębatym mózdzku. W przypadku drugim, z 5-letnim czasem przeżycia pooperacyjnego, zwyrodnienie gąbczaste tkanki nerwowej było bardziej rozległe i obejmowało przede wszystkim skorupę i jądro ogoniaste, niszcząc na znacznej przestrzeni ich przednio-grzbietowe odcinki z charakterystycznym zaoszczędzeniem przebiegających między nimi włókien torebki wewnętrznej (ryc. 6). Drobniejsze ogniska zgąbczenia występowały we wzgórzu, jądrze podwzgórzowym, jądrze zębatym i głębokich warstwach kory. Zmiany korowe były w tym przypadku stosunkowo nieznaczne i nigdzie nie osiągały rozległości i natężenia zmian podkorowych.

W obu przypadkach zwracał uwagę brak włókienkowego odczynu glejowego zarówno w otoczeniu ognisk zgąbczenia, jak i wokół pogrubiałych naczyń. Na uwagę ponadto zasługuje fakt, że otoczenie ogniska naczyniopochodnego w przypadku pierwszym wykazywało bardzo nikły glejowy odczyn komórkowy, a całkowity brak włókienkowego, mimo że wykładniki morfologiczne ogniska jak i dane kliniczne wskazywały na jego wiek, w którym należałoby oczekiwać odczynu włóknistego ze strony makrogleju.

Śpiączka w przebiegu przewlekłego uszkodzenia wątroby (19 przypadków)

Badanie makroskopowe. W obrazie makroskopowym tej grupy nie stwierdzono zmian charakterystycznych. 8 przypadków wolnych było całkowicie od jakichkolwiek nieprawidłowości. W 5 obecny był obrzęk mózgu, przy czym w 2 z wgłobieniem migdałków do otworu potylicznego wielkiego. W 2 przypadkach występowało podbarwienie barwikami żółciowymi splotów naczyniastych układu komorowego i dużych pni żylnych.

W 6 przypadkach obecne były zmiany miażdżycowe w naczyniach podstawy mózgu, przy czym zaledwie w 1 osiągnęły one znaczne nasilenie, w pozostałych ograniczały się do występowania pojedynczych blaszek miażdżycowych w ścianie dużych naczyń tętnicznych podstawy mózgu. W 3 przypadkach obecne były drobne jamki okołonaczyniowe w zwojach podstawy, składające się na obraz umiarkowanego stanu jamistego.

Na odrębne omówienie zasługuje przypadek 252/62 dotyczący kobiety 49-letniej, która zmarła w 11 dniu po zespoleniu żyły wrotnej z żyłą próżną dolną, wśród głębokiej śpiączki mózgowej. Obraz sekcyjny mózgu wykazywał uogólnioną zakrzepicę naczyń korowych z następczym rozmiękaniem rozległych obszarów półkul mózgowych.

Obraz morfologiczny przypadku ze śródoperacyjnym zatrzymaniem akcji serca charakteryzował się przekrwieniem naczyń oponowych i znacznym obrzękiem tkanki mózgowej.

B a d a n i e m i k r o s k o p o w e. Zmiany patologiczne obecne były we wszystkich przypadkach tej grupy. W sposób typowy współistniały ze sobą zmiany dotyczące komórek nerwowych i gleju, przy czym uszkodzenie astrogleju stanowiło dominujący element patomorfologiczny.

Zmiany dotyczące komórek nerwowych miały charakter ubytków komórkowych, występujących w różnym nasileniu w poszczególnych formacjach mózgowia, bądź też różnej intensywności i rozległości zmian zwyrodnieniowych.

Zaniki komórek nerwowych, obecne we wszystkich przypadkach, dotyczyły przede wszystkim kory mózgu. W 10 przypadkach miały one charakter zaników rozsianych. Zwracał uwagę brak ich związku z układem naczyniowym. Spostrzegano się natomiast wyraźną predylekcję do umiejscowienia w głębokich warstwach kory. W niektórych przypadkach (5) natężenie zaników komórek nerwowych było większe. Rozlane pola ubytków komórkowych zajmowały wówczas rozległe połacie kory mózgu, obejmując niekiedy jej wszystkie warstwy na całej głębokości. W 5 przypadkach zaniki dotyczyły wybiórczo pewnych warstw kory, przede wszystkim warstwy V i III. Najczęściej i najciężej uszkodzona była kora płatów czołowych i rogu Amona, zwłaszcza w sektorze H₅. Dalsze miejsca zajmują płaty skroniowe, okolica zawojów środkowych. Najłżejsze zmiany obserwowano w płatach ciemieniowych i potylicznych. Poza korą zaniki komórek nerwowych występowały w formacjach podkorowych, w pniu mózgowym i w mózdku. Częstość ich występowania i natężenie zmian można uszeregować następująco: prążkowie (duże komórki), jądro zębate mózdku, formacja siateczkowata pnia mózgowego. Stosunkowo rzadko występowały ubytki komórek Purkinjego i komórek wzgórze. Na szczególną uwagę natomiast zasługują uszkodzenia warstwy ziarnistej mózdku. W 8 przypadkach występowała jej skrzepowa martwica, której ogniska obejmowały niekiedy rozległe obszary kory mózdku.

Z wyjątkiem jednego przypadku nie obserwowano neuronofagii.

Drugą pospolitą grupę uszkodzeń komórkowych obecnych we wszystkich przypadkach stanowiły zmiany zwyrodnieniowe neurocytów*. Najczęstszy był rozpad tigroidu — *tigrolysis*, obejmujący bądź rów-

* W ocenie zmian komórkowych nie uwzględniono 2 przypadków, z których jeden wykazywał zmiany typowe dla encefalopatii po zatrzymaniu akcji serca, a drugi rozległą martwicę kory, w następstwie uogólnionej zakrzepicy naczyń mózgowych.

nomiennie całe ciało komórkowe, bądź tylko poszczególne jego części, przybierając wówczas postać tzw. ciężkiego schorzenia komórkowego. Obok nich występowały liczne komórki nerwowe obkurczone, ciemne z jednolicie lub grudkowato zagęszczonym tigroidem — odpowiadające obrazowi przewlekłego schorzenia komórkowego. Zmiany te najczęściej dotyczyły kory mózgu, zwłaszcza warstw piramidowej wewnętrznej i zewnętrznej oraz warstwy komórek wielokształtnych. Rzadziej zmiany tego typu obserwowano w neuronach zwojów podstawy i wzgórza wzrokowego. Ponadto, dość pospolicie spotykało się zmiany komórkowe typu schorzenia ischemicznego. Występowały one niemal wyłącznie w korze mózgu, a przede wszystkim, w warstwie komórek dwupiramidowych rogu Amona. Najmasywniejsze zmiany typu ischemicznego w korze amonalnej obserwowano w tych przypadkach, w których ciężki krwotok z żyłaków przełyku poprzedzał zejście śmiertelne. Względnie często występowało stłuszczenie komórek. Najrzadziej spotykało się tzw. schorzenie homogenizacyjne komórek Purkiniego i zwyrodnienie wodniczkowe neuronów, występujące prawie wybiórczo, w dużych komórkach ruchowych pnia mózgowego.

Dominujące w obrazie mikroskopowym wszystkich przypadków uszkodzenia makrogleju polegały na współistnieniu ciężkich zmian zwyrodnieniowych astrocytów z ich rozplemem i przerostem oraz na występowaniu specjalnych form komórkowych, znanych pod nazwą komórek Alzheimera typ II i komórek Opalskiego.

Pomnożenie komórek astrogleju widoczne było w 17 przypadkach, zaledwie w 2 nie stwierdzono jego oznak, a w 1 było ono ledwie zaznaczone. Rozplem gleju występował zarówno w istocie szarej, jak i białej, z tym, że w 2 przypadkach ograniczony był wyłącznie do formacji szarych, a w 4 przeważał w istocie białej. Najczęściej rozplem astrogleju obserwowano w korze i podkorowej istocie białej, nieco rzadziej w jądrze zębatym. Rzadko dotyczył on pnia mózgowego i jądra ogoniastego, najrzadziej zaś wzgórza i mózdzku. Podobnie kształtował się rozkład zmian, jeśli idzie o nasilenie procesów rozrostowych.

Rozplemowi astrogleju towarzyszył znaczny przerost pojedynczych astrocytów zarówno protoplazmatycznych, jak i włókienkowych. Zmiany te wykazywały znaczną równoległość natężenia i rozkładu z opisanymi powyżej procesami rozplemowymi gleju. Przerost komórek glejowych przejawiał się przede wszystkim powiększeniem ich jąder, niejednokrotnie do rozmiarów dwukrotnie przewyższających ich wielkość prawidłową. Charakteryzowało je przy tym zubożenie sieci chromatynowej, wrębowate zarysy błony jądrowej oraz obecność 1 — 2 grudek chromatynowych, o wyraźnie metachromatycznym zabarwie-

niu, przypominających jąderka. W impregnacji Cajala ciała komórkowe były często dwukrotnie większe niż normalnie, podobnie zachowywały się ich grube, nieregularne wypustki. Nie spotykano natomiast gemistocytarnych postaci astrogleju tak w polach stwierdzanego rozplemu glejowego, jak i w sąsiedztwie ognisk naczyńopochodnych, obecnych w 3 przypadkach. Nie spotykano również w tych obszarach włóknistego odczynu glejowego. W barwieniu Holzera zagęszczenie pilśni glejowej widoczne było jedynie w brzeźnych warstwach gleju — podoponowej i podwyściółkowej, przy stosunkowo minimalnym zagęszczeniu włóknienek dokoła naczyń nawet w tych przypadkach, gdy wykazywały one zaawansowane stwardnienie ścian.

Widocznym zjawiskiem były zmiany w obrazie astrogleju, obserwowane w impregnacji złotowej. Znaczny odsetek astrocytów, zarówno prawidłowych jak i przerosłych, wykazywał wybitne uszkodzenie wypustek. Obserwowało się bardzo znaczną nieregularność ich odejścia, obecność wrzecionowatych i paciorkowatych zgrubień na ich przebiegu oraz zmienną w swoim nasileniu ich fragmentację (ryc. 7). Zmiany tego typu obecne były w formacjach szarych i białych. Przeważały w głębszych warstwach kory, w istocie białej bezpośrednio podkorowej, w skorupie i w jądrze zębatym mózdzku. W korze i w formacjach podkorowych występowały liczne bezwypustkowe astrocyty, z zaznaczonymi tylko stożkami odejścia wypustek. Wybitnie nasilone objawy kłazmatodendrozy obecne były w 14 przypadkach, w pozostałych intensywność zmian była niewielka. Obok uszkodzeń wypustek astrocytów obecne były zmiany w ich protoplazmie, polegające na jej obrzmieniu, gromadzeniu się wodniczek oraz zmniejszeniu zdolności impregnowania się solami złota.

Następną postacią obserwowanych zmian glejowych były tzw. komórki Alzheimer'a typu II (ryc. 8). Występowały one we wszystkich przypadkach z wyjątkiem jednego. W 2 przypadkach ograniczone były do kory mózgu, w 6 występowały w postaci rozsianej, gromadząc się po kilka do kilkunastu, w poszczególnych strukturach mózgowia, w 10 natomiast stanowiły one zjawisko uogólnione. Najczęściej i najobficiej nagromadzone były w jądrze zębatym mózdzku, korze mózgu we wzgórzu i w istocie czarnej. Zwoje podstawy oraz istota biała półkuli znacznie rzadziej stanowiły siedzibę tego typu zmian.

Liczne spośród nagich jąder zawierały w swoim otoczeniu drobne skupienia szarozielonkowego barwika, którego histochemiczne właściwości zostaną omówione oddzielnie. Wiele nagich jąder zawierało kwasochłonne wtręty śródjądrowe, przypominające swoim wyglądem i rozmiarami jąderko (ryc. 9). Przybierając znaczne rozmiary, wypełniały one niekiedy całe wnętrza komórki Alzheimer'a (ryc. 10).

Poza typowo ukształtowanymi komórkami Alzheimerera typu II, występowały liczne formy pośrednie. Podobnie jak nagie jądra, wiele spośród nich otoczonych było skupieniami szarozielonkowatego barwika. W nich również stwierdzono obecność wtrętów śródjądrowych.

W ani jednym przypadku nie znaleziono komórek Alzheimerera typu I. W 7 przypadkach obecne były komórki Opalskiego, nie różniące się swoją morfologią od komórek występujących w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym. Protoplazma komórek Opalskiego wypełniona była drobnoziarnistym, kwasochłonnym materiałem. W niektórych widoczne były stożkowate punkty odejścia wypustek, jakkolwiek większość z nich nie miała wypustek, charakteryzując się okrągłym lub owalnym kształtem i nieproporcjonalnie małym, odśrodkowo położonym obkurczonym jądrem (ryc. 11). Komórki Opalskiego były zjawiskiem bardzo rzadkim; występowały co najwyżej po kilka w całym przypadku. Stwierdzono ich obecność w korze mózgu, jądrach podstawy i w formacjach pniowych. Nieco obficie występowały w jednym z przypadków, w otoczeniu dużego ogniska zgąbczenia tkanki nerwowej.

Obraz oligodendrogleju nie odbiegał od stanu prawidłowego. Nie zmienione oligodendrocyty leżały w zwykłej ilości nawet wśród ognisk stanu gąbczastego. Podobnie, z wyjątkiem 1 przypadku, nie występowały odczyny mikroglejowe. We wspomnianym przypadku dotyczącym 49-letniej kobiety z długotrwałym wywiadem kamicowym, złośliwym nabłoniakiem pęcherzyka żółciowego z przerzutami do wątroby i kilkudniową śpiączką wątrobową w okresie zejściowym, obserwowano wybitny odczyn mikroglejowy, polegający na uogólnionym pomnożeniu komórek Hortegi, występowaniu ich form przerosłych z tendencją do okołonaczyniowych zagęszczeń. Obraz ten przypominał nieco zmiany spotykane w przyzakaźnym zapaleniu mózgu.

Ostatnią grupę zjawisk obserwowanych w opisywanych przypadkach, stanowiły ogniska stanu gąbczastego. Ich rozległość wahała się w dość znacznych granicach, od drobnych ognisk zajmujących nieznaczną część uszkodzonej formacji, do rozległych, zajmujących po kilka sąsiadujących ze sobą struktur. Wspólną cechą wszystkich ognisk stanu gąbczastego był brak komórkowego i włókienkowego odczynu glejowego w ich otoczeniu, brak powiązania z układem naczyniowym oraz stosunkowo nieznaczne natężenie uszkodzeń tkankowych w sąsiedztwie ogniska (ryc. 12). Morfologia ognisk zgąbczenia różniła się znacznie od przypadku do przypadku, od drobnych delikatnych rozrzedzeń tkankowych ze źle obrysowanymi granicami jamek, do w pełni wykształconego stanu gąbczastego z dużymi, łączącymi się z sobą, ostro obrysowanymi jamkami (ryc. 13). Wydaje się, że zmiany te stanowią kolejne fazy wykształcania się

stanu gąbczastego. Ogniska zgąbczenia tkanki występowały pojedynczo lub wielogniskowo. Wielogniskowe zgąbczenia były jednak bardzo rzadkie i obecne były jedynie w 2 przypadkach, na ogólną ilość 9 przypadków, z tym typem zmian. Zgąbczenia najpospoliciej występowały w podkorowej istocie białej i w głębokich warstwach kory, przede wszystkim płatów czołowych i skroniowych. Następnie w kolejności zajęte były: jądro zębate, skorupa, gałka błada. Najrzadziej występowały one w pniu mózgu.

Uszkodzenia osłonek mielinowych nie stanowiły istotnego elementu obrazu morfologicznego tej grupy przypadków. W 5 jednak przypadkach obserwowano drobne, źle ograniczone przejaśnienia mieliny, najczęściej okołonaczyniowe. W 2 przypadkach występowały dodatkowo rozleglejsze przykomorowe przejaśnienia osłonek rdzennych.

Biorąc pod uwagę wiek znacznej części przypadków, oczywiste jest występowanie zmian patologicznych w ścianach naczyń oraz stanowiących ich następstwo, naczyniopochodnych uszkodzeń tkankowych. Zmiany te w większości przypadków stanowiły zjawisko drugoplanowe. W 2 jedynie przypadkach wysuwały się one na czoło obrazu patologicznego. Zwłóknienie ścian drobnych naczyń, ich pogrubienie, nieprawidłowości struktury i zeszkliwienie obserwowano ogółem w 10 przypadkach. We wspomnianych 2 istniały ponadto objawy nasilonego stanu jamistego w jądrach podstawy. W 3 przypadkach ponadto obecne były ogniska rozmiękania tkanki nerwowej. Znamienne dla obu była uboga reakcja tkanki glejowej.

II. Przypadki bez śpiączki wątrobowej (11 przypadków)

Badanie makroskopowe. W 5 przypadkach nie stwierdzono makroskopowych odchyłeń od stanu prawidłowego. W pozostałej grupie 6 przypadków, w 3 stwierdzono znaczny obrzęk mózgu, w 2 z objawami wgłobienia migdałków mózdzku do otworu potylicznego wielkiego i z zażółceniem splotów naczyniastych komór bocznych i ścian żył śródmózgowych. W 3 przypadkach stwierdzono zmiany miażdżycowe w tętnicach podstawy mózgu, w 1 przypadku bardzo znacznie nasilone. W żadnym przypadku nie stwierdzono ogniskowych uszkodzeń tkanki nerwowej.

Badanie mikroskopowe. Zmiany patologiczne obecne były we wszystkich przypadkach, różniąc się znacznie od przypadku do przypadku swoim nasileniem i rozległością. Zasadniczy typ zmian nie różnił się istotnie od grupy poprzedniej. Podobnie jak w tamtej, współistniały tu uszkodzenia komórek z głębokimi zmianami w obrazie tkanki glejowej.

Zaniki komórek nerwowych w korze mózgu obecne były we wszystkich przypadkach, przy czym w 5 były to zmiany nieznaczne, nie wpływające na obraz jej struktury anatomicznej. Zaledwie w 2 przypadkach istniał niewątpliwy związek ubytków komórkowych z układem naczyniowym kory. W 4 przypadkach rozlane zaniki komórek nerwowych kory prowadziły do wyraźnego zatarcia jej budowy warstwowej. W 2 natomiast ograniczone były do III i V warstwy korowej. Dominowały ubytki w okolicach czołowych, skroniowych i w rogu Amona. Poza korą, wyraźne zmiany stwierdzano we wzgórzu, oliwach dolnych i jądrze zębatym. W 3 przypadkach stwierdzono wyraźne ubytki komórek Purkinjego mózdzku. Podobnie jak w grupie poprzedniej, zwracało uwagę uszkodzenie warstwy ziarnistej mózdzku. Jej wybiórcza skrzepowa martwica obecna była aż w 7 przypadkach.

Wśród uszkodzeń komórkowych dominowały zmiany, których charakter i rozkład w układzie nerwowym wskazywały na ich związek z niedotlenieniem tkanki nerwowej. Były to uszkodzenia typu schorzenia ischemicznego, przeważające wśród komórek piramidowych kory mózgu zwłaszcza okolicy amonalnej, lub schorzenia homogenizacyjnego komórek Purkinjego. Poza tym spostrzegano inne typy zwyrodnień komórkowych, manifestujące się nieprawidłową barwliwością i rozkładem ziarnistości Nissla. Zwyrodnienia komórkowe, podobnie jak zaniki, występowały najczęściej w korze mózgu, a dalej w kolejności w zwojach podstawy (skorupa!), wzgórzu i formacji siateczkowatej pnia mózgu. W kilku przypadkach spotykano zwyrodnienie wodniczkowe komórek ruchowych pnia mózgowego. Na uwagę zasługuje brak odczynu glicyjowego, który można by wiązać z ubytkami komórkowymi. Warto również podkreślić już w tym miejscu, że rozległe ubytki komórkowe i zwyrodnienia występowały przede wszystkim w przypadkach ze znacznymi krwotokami z przewodu pokarmowego, poprzedzającymi zejście śmiertelne.

W obrazie tkanki glicyjowej, podobnie jak w grupie ze śpiączką, charakterystycznie współlistniały ze sobą zmiany postępujące i wsteczne. Znacznego stopnia rozplem glicju stwierdzono w 8 przypadkach, przy czym w 4 dotyczył on w równej mierze formacji szarych i białych, w 2 przeważał w istocie białej i w 2 w szarej. Podobnie jak poprzednio, największe zmiany obserwowano w głębokich warstwach kory i w istocie podkorowej oraz wzgórzu, jądrze zębatym i oliwach dolnych. Objawy przerostu komórek glicyjnych obserwowano w 10 przypadkach. W połowie współlistniały one w istocie białej i szarej, w pozostałych przypadkach ograniczały się do formacji szarych.

Cechy znacznego uszkodzenia komórek glicyjnych stwierdzono w 8 przypadkach. W 2 jego nasilenie było nieznaczne. Zmiany te polegały

na wodniczkowym zwyrodnieniu protoplazmy komórek astrocytów i jej obrzmieniu aż do form amebowatych, a przede wszystkim na znacznym uszkodzeniu wypustek astrocytów, w postaci nieregularnych, wrzecionowatych lub paciorkowatych zgrubień oraz ich fragmentaryzacji. Podobnie jak zmiany progresywne, tak i klazmatodendroza dotyczyła przede wszystkim kory mózgu oraz okolicy podkorowej, a następnie zwojów podstawy i pnia. Cechy uszkodzenia gleju można było obserwować już w barwieniach przeglądowych, w postaci ciemnych pyknotycznych, niekiedy wykazujących drobnoziarnisty lub pyłkowy rozpad jąder.

Zmiany astrocytów typu komórek Alzheimera II, zarówno w ich postaci klasycznej, jak i w tzw. formie przejściowej obecne były w 9 przypadkach. W połowie przypadków ograniczone one były do jednej lub dwóch formacji anatomicznych, stanowiąc przy tym zjawisko bardzo rzadkie. W 4 przypadkach spostrzegano je praktycznie we wszystkich częściach mózgowia. Ich rozkład w poszczególnych strukturach układu nerwowego był identyczny jak w grupie śpiączek.

W żadnym przypadku nie spotkano komórek Alzheimera typu I. Komórki Opalskiego znaleziono tylko w 1 przypadku, w którym wprawdzie śmierć nie była następstwem śpiączki wątrobowej, ale w jego przebiegu klinicznym obserwowano powtarzające się epizody śpiączkowe.

Komórki oligodendrogleju i mikrogleju na ogół nie wykazywały odchyleń od obrazu prawidłowego, z wyjątkiem 3 przypadków, gdzie ostry obrzęk oligodendrogleju towarzyszył oznakom obrzęku mózgu.

Ogniska zgałczenia tkanki nerwowej występowały w 6 przypadkach. W połowie miały one charakter jedno- w połowie zaś wielogniskowy. W 2 przypadkach zmiany dotyczyły kory mózgu, w 2 istoty białej. Pień mózgowy uszkodzony był w 4 przypadkach, a mózdzek w 1. Podobnie jak w grupie poprzedniej, zgałczeniu tkanki nerwowej nie towarzyszył ani włókienkowy, ani komórkowy odczyn glejowy. Niezależnie od opisanych ognisk zgałczenia nie wykazujących związku z układem naczyniowym, w 2 przypadkach występowały typowe okołonaczyniowe zaniki tkanki nerwowej, składające się na obraz naczyniopochodnego stanu sitowatego i jamistego. Zmiany te występowały w przypadkach zaawansowanego stwardnienia naczyń.

Uszkodzenie osłonek mielinowych nie występowało w ani jednym przypadku, jeśli nie liczyć drobnych okołonaczyniowych zblednięć mieliny, występujących w 2 przed chwilą omówionych przypadkach.

W 6 przypadkach stwierdzono mikroskopowe objawy obrzęku mózgu, których nasilenie tylko w 3 osiągało znaczny stopień. Były to przede wszystkim przypadki z makroskopowo stwierdzonym wgłobieniem migdałków mózdzku.

W 8 przypadkach naczyńia śródmózgowe wykazywały objawy stwardnienia ich ścian, którego natężenie wahało się w granicach stopni 1 — 3 wg klasyfikacji Wiśniewskiej (1965). Zwraca uwagę charakterystyczne zachowanie się okołonacyniowych błon glejowych, a mianowicie ich stosunkowo mała akcentacja w otoczeniu stwardniałych naczyń. Jedyne w 3 przypadkach wybitnie zaawansowanych zmian stwardnieniowych obecne było znaczne pogrubienie okołonacyniowej błony glejowej. W 1 przypadku stwierdzono stare ognisko naczyniopochodnego uszkodzenia tkanki, znajdujące się w stanie zbliznowacenia glejowo-łącnotkankowego. Włóknisty odczyn glejowy stanowił istotny element jego struktury.

B. Badanie histochemiczne

Badanie histochemiczne przeprowadzono w celu bliższego określenia charakteru trzech elementów obrazu morfologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego, a mianowicie:

- 1) złogów szarozielonkawego barwika, skupionego w otoczeniu części komórek Alzheimer'a typu II, a niekiedy również w sąsiedztwie morfologicznie nie zmienionych jąder astrogleju;

- 2) opisanych przez Inose (1953) i Okiną i wsp. (1962) PAS-dodatnich wtrętów śródjądrowych, występujących w komórkach Alzheimer'a II;

- 3) ziarnistości wypełniających protoplazmę komórek Opalskiego, dla ich porównania z tego samego rodzaju zmianami w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym.

Jeśli idzie o badania ostatniej grupy, zasadniczą trudnością w przeprowadzeniu pełnej serii badań histochemicznych była niezwykle rzadkość komórek Opalskiego. Przy bardzo dużej serii przeprowadzonych badań, tylko w niektórych barwieniach udało się znaleźć pojedyncze komórki Opalskiego. Wydawało się jednak, że uzyskane w ten sposób, niepełne wprawdzie, wyniki pozwalają w przybliżeniu określić charakter wypełniających ich protoplazmę substancji.

Wyniki badań histochemicznych obejmują materiał ze wszystkich grup spontanicznej encefalopatii wątrobowej, a więc zarówno przypadki powikłane śpiączką wątrobową, jak i przebiegające bez śpiączki. Śródjądrowe wtręty w komórkach glejowych występowały we wszystkich przypadkach powikłanych śpiączką i w 5 z grupy bezśpiączkowej. Nie spotykano ich w przypadkach ostrej martwicy wątroby.

Okołojądrowe skupienia ziaren barwikowych występowały praktycznie we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem 4 z grupy bezśpiączkowej. Skupienia barwika spotykano we wszystkich formacjach mózgowia, najob-

ficiej w korze mózgu i w warstwie komórek Bergmana kory mózdzku. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Właściwości histochemiczne badanych substancji
Table 4. Histochemical properties of the studied substances

Metoda Method	Wtręty śródjądrowe Intranuclear inclusions	Ziarnistości okołojądrowe Perinuclear grains	Komórki Opalskiego Opalski cells
Sudan III	—	—	O
Sudan III	—	—	O
Sudan czarny B Sudan black B	—	+	—
PAS	+	+	+
PAS	+	+	+
PAS po acetylacji PAS after acetylation	—	—	O
PAS po reacetylacji PAS after reacetylation	+	+	O
PAS po trawieniu diastazą PAS after diastase diges- tion	część + partly	+	+
Błękit alcjanu Alcian blue	część + partly	śladowa trace	+
Karmin Besta Best's carmine	+	śladowa trace	—
Luxol fast blue Luxol fast blue	—	+	O
Kwas rubeanowo-wodo- rowy Hydrorubeanic acid	—	—	—

O = nie znaleziono komórek Opalskiego.

O = Opalski cells not found.

Wykonane testy histochemiczne wskazują na złożony i nieco odmienny w poszczególnych położeniach charakter gromadzących się substancji. Ich wspólną cechą jest obecność składowej węglowodanowej, na co wskazuje dodatni odczyn reakcji z odczynnikiem Schiffa, zweryfikowany testem acetylacynym i reacetylacynym.

Dodatni odczyn z odczynnikiem Besta oraz wrażliwość na trawienie diastazą wskazuje na glikogen jako materiał budulcowy śródjądrowych wtrętów w komórkach Alzheimerera II. Jednakże oporność części ciał wtrętowych na działanie diastazy (ryc. 14) — jakkolwiek reakcja po trawieniu diastazą była zawsze osłabiona — przy równoczesnym ich dodatnim wybarwianiu się błękitem alcjanowym, wskazuje na obecność

ich drugiego składnika węglowodanowego, którym, jak można przypuszczać, jest związek o charakterze mukopolisacharydu. Ujemne wyniki barwienia odczynnikami z grupy sudanów wskazują na brak komponenty lipidowej w strukturze chemicznej wtrętów. Ujemna reakcja Uzmana wyłącza miedź jako ich składnik chemiczny.

Odmienny charakter mają okołojądrowe złogi barwika. Równoczesna dodatniość odczynu PAS (ryc. 15) i barwienia Sudanem czarnym B (ryc. 16) wskazuje na jego złożony, lipidowo-węglowodanowy skład. Dodatni odczyn, z Luxol fast blue, może z kolei wskazywać na fosfolipidowy charakter składnika tłuszczowego. Wydaje się jednak, że złogi te nie są ciałem jednorodnym. Dodatnia reakcja części z nich z karminem Besta wskazuje również na udział glikogenu w ich strukturze chemicznej, a słaba i tylko w niewielkiej ilości dodatnia reakcja z błękitem alcjanu może wskazywać z kolei na udział komponenty mukopolisacharydowej. Bezsporny natomiast jest brak miedzi w składzie chemicznym barwika.

Ziarnistości wypełniające protoplazmę komórek Opalskiego (ryc. 17), jak można sądzić z niepełnego zestawu badań histochemicznych, wydają się mieć charakter związku węglowodanowego z grupy mukopolisacharydów. Nie zawierają one w swoim składzie glikogenu, ciał tłuszczowych ani miedzi.

Należy dodać, że ponadto w badaniu histochemicznym stwierdzono obecność Sudano- i PAS-dodatnich substancji w komórkach nerwowych, zwłaszcza dużych komórkach piramidowych kory mózgu, w neuronach wzgórza wzrokowego, ciała kolankowatego, oliw dolnych i jądra zębatego mózdzku. Oporność reakcji Schiffa na acetylację oraz występowanie zmian histochemicznych w tych formacjach anatomicznych, które w barwieniach przeglądowych wykazywały zaawansowane zwyrodnienie tłuszczowe, pozwala na łączenie dodatniego wyniku wymienionych reakcji z obecnością lipochromu komórkowego. Część dużych komórek ruchowych pnia mózgu, komórki Purkinjego i jądra zębatego wykazywały w wielu przypadkach dodatnią reakcję z błękitem alcjanowym.

C. Omówienie wyników

Zestawienie obserwacji morfologicznych wszystkich grup spontanicznych encefalopatii pochodzenia wątrobowego wykazuje, że nie ma między nimi istotnych jakościowych różnic. Istniejące różnice są natury ilościowej i dotyczą zazwyczaj przewagi jednego elementu patologicznego nad innymi, przy wspólnym dla wszystkich przypadków wzorcu patomorfologicznym.

Istotnym elementem naszych spostrzeżeń wydaje się fakt, że praktycznie we wszystkich przypadkach ze śpiączką i w przeważającej większości przypadków bez śpiączki wątrobowej obecne były morfologiczne wykładniki uszkodzenia tkanki nerwowej, związanego — przy całej nieswoistości zmian — z podstawową patologią wątrobową.

W grupie przypadków bez śpiączki wątrobowej zaledwie w 2 nie stwierdziliśmy w ogóle objawów morfologicznych encefalopatii wątrobowej. Dotyczyły one przypadków z nowotworem złośliwym pęcherzyka żółciowego, z przerzutami do wątroby i z długotrwałym zapaleniem dróg żółciowych, któremu towarzyszyły objawy marskości zanikowej wątroby. W 4 przypadkach cechy morfologiczne encefalopatii wątrobowej schodziły na plan dalszy, przesłonięte objawami naczyniopochodnych uszkodzeń tkanki lub też wybitnie nasilonymi objawami niedokrwienia i obrzęku.

Natężenie zmian patologicznych, we wszystkich przebadanych grupach, wahało się w szerokich granicach od przypadku do przypadku. Nie stwierdzono istotnych różnic morfologicznych w grupie przypadków ze śpiączką wątrobową, w porównaniu z grupą bezśpiączkową. Jedynie obserwowane tu zmiany były bardziej powszechne, uogólnione i ciężkie w przypadkach, gdy śmierć była wynikiem śpiączki wątrobowej. Również w grupie śpiączkowej częściej i obficiej występowały glikogenowe wtręty śródjądrowe oraz komórki Opalskiego. Wydaje się, że również częstsze były tu objawy obrzęku mózgu, jakkolwiek nie stanowiło to bezwzględnego objawu różnicującego, gdyż w grupie bezśpiączkowej obserwowano również szereg przypadków z masywnym obrzękiem, prowadzącym w 2 spośród nich do wgłobienia migdałków mózdzku.

Istotne różnice morfologiczne stwierdzono natomiast w obrazie przypadków ostrej śpiączki wątrobowej, rozwijającej się w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby, w porównaniu z pozostałymi grupami przypadków. W grupie tej dominowały objawy ciężkiego obrzęku mózgu oraz uszkodzenia komórek nerwowych, nad zmianami w tkance glejowej. Spostrzegane w tych przypadkach rozrzedzenia tkanki nerwowej nosiły bardziej znamiona martwicy obrzękowej Jacoba, niż stanu gąbczastego, występującego w uszkodzeniach związanych z chorobami wątroby. Jednakże i w tych przypadkach widoczne były charakterystyczne zmiany w obrazie gleju, stanowiące niewątpliwie element „pochodzenia wątrobowego”. Spostrzeżenie to jest nowe w stosunku do opinii wielu autorów, którzy uważają, że ostre uszkodzenie wątroby prowadzi jedynie do niewielkich, nieswoistych uszkodzeń tkankowych (Kirschbaum 1922, Rapoport 1930, Erbslöh 1953). Przypadek opisanego przez André i van Bogaerta (1947) zespołu neurologicznego w przebiegu ostrej marskości wątroby jest do dziś uznawany za wyjątkowy.

Wydaje się, że podstawowym czynnikiem modelującym patomorfologię tej grupy jest gwałtowność i ostrość uszkodzenia wątroby, prowadząca do uogólnionego stanu zatrucia, w którym obok czynników związanych z niewydolnością wątroby, zasadniczą rolę odgrywać mogą podkreślane przez Nikołajewa (1937) produkty autolizy tkanki wątrobowej. Tym ogólnotoksycznym przebiegiem choroby, wydaje się, należy tłumaczyć przewagę elementów toksycznej encefalopatii, w obrazie morfologicznym ośrodkowego układu nerwowego.

Przypadki z chirurgicznie wykonanym zespoleniem żylnym reprezentują najpełniejszy zespół zmian uznanych za charakterystyczne dla encefalopatii pochodzenia wątrobowego (Erbslöh 1958). Zwłaszcza typowo występowało tu gąbczaste zwyrodnienie tkanki nerwowej. Analiza naszego materiału wykazuje jednak, że zmiana ta, uznawana za typową dla encefalopatii wrotno-układowej, występuje również i w prostej postaci encefalopatii pochodzenia wątrobowego, zarówno kończącej się śpiączką jak i nie powikłanej epizodami śpiączkowymi. Wydaje się, że nie można mówić o odrębnościach patomorfologii encefalopatii wrotno-układowej. Stanowi ona po prostu wyraz bardziej zaawansowanych uszkodzeń, charakterystycznych dla całego zespołu encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Przebadany przez nas materiał zawiera pełny przekrój zmian, dających się ułożyć w kolejne sekwencje narastającego zespołu uszkodzeń: od ledwo uchwytnych zmian patologicznych gleju, poprzez narastanie wstecznych i progresywnych zmian w astrocytach, z niewielkimi ogniskami zgąbczenia tkanki nerwowej, aż do masywnego zespołu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, nie różniącego się morfologicznie od obrazu zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego.

W przypadkach przewlekłych uszkodzeń wątroby, zmiany glejowe stanowią najwcześniejszy i najbardziej stały element morfologiczny encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Obraz zmian morfologicznych gleju jest wypadkową jego procesów rozrostowych i zmian wstecznych, przy czym proporcja ta zawsze wydaje się przesunięta na rzecz zwyrodnienia gleju.

Pochodzenie masywnych, w szeregu przypadków, zaników i zwyrodnień komórek nerwowych trudne jest do rozstrzygnięcia ze względu na przeważający starszy wiek chorych; współistnienie zaawansowanych zmian naczyniowych lub obecność — w klinicznym przebiegu przypadków — masywnych krwawień z przewodu pokarmowego. W tej ostatniej grupie przypadków uszkodzenia komórek nerwowych były największe. W ocenie powiązania uszkodzeń komórek nerwowych z podstawowym procesem chorobowym wątroby, ze względu na wielokrotność dodatkowych czynników uszkadzających, na które każdy z naszych chorych mógł być narażony w ciągu całego życia, musieliśmy się od-

wołać do doświadczeń na zwierzętach, którym poświęcona jest dalsza część pracy.

Na dodatkową uwagę zasługuje ponadto stosunkowo częsta martwica skrzepowa warstwy ziarnistej mózdzku. Obecna ona była zarówno w grupie przypadków ze śpiączką wątrobową, jak i bez śpiączki. Przy tym, przypadki te nie dotyczyły wyłącznie chorych z nowotworami wątroby czy pęcherzyka żółciowego (*cerebellopathia carcinogenes* Greenfield 1954), lecz również występowały i u chorych w przypadkach banalnej marskości wątroby. W 2 przypadkach z nowotworem złośliwym pęcherzyka, udało się nam stwierdzić obecność zagęszczenia pilśni glejowej w osi zrazików, których kora wykazywała zmiany martwicze. Wskazywałoby to na przyżyciowy, a nie preagonalny lub wręcz pośmiertny charakter zmian (Osetowska 1963).

Badanie histochemiczne pozwoliło potwierdzić spostrzeżenia Inose (1953, 1963) i Okinaki i wsp. (1962) co do występowania śródjądrowych wtrętów glikogenowych w komórkach Alzheimerera typu II, oraz w komórkach tzw. gleju wątrobowego zarówno w przypadkach typowej encefalopatii wrotno-układowej, jak i w innych grupach przewlekłego uszkodzenia wątroby. Z dotychczasowych doniesień z piśmiennictwa wynika, że są one zjawiskiem raczej typowo związanym z uszkodzeniami wątroby. Również i nasze obserwacje potwierdzają ich brak w przypadkach choroby Wilsona. Wydaje się, że obecność glikogenowych wtrętów śródjądrowych w astrocytach w przypadku układowego *lupus erythematoses*, opisanym przez Shiraki'ego (1965), zależało również od obecnego w tym przypadku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Opisane natomiast przez Miquela i Haymakera (1965) ziarnistości glikogenowe w astrocytach u zwierząt naświetlanych promieniami jonizującymi nie tworzyły wtrętów śródjądrowych, gromadząc się raczej w cytoplazmie komórek.

Nasze badania histochemiczne wskazywałyby, że glikogen nie jest jedynym składnikiem wtrętów śródjądrowych i że — przynajmniej w części przypadków — towarzyszą mu inne substancje węglowodanowe, o charakterze mukopolisacharydów.

Drobnoziarniste złogi barwika, gromadzące się wokół jąder astrogleju, mają charakter złożony. Obok substancji glikolipidowej występują tu w niewielkiej ilości złogi glikogenu, a zapewne również związków z grupy mukopolisacharydów. Ich występowanie przede wszystkim w otoczeniu nagich jąder i przejściowych komórek glejowych sugeruje, że stanowią one mogą produkt zwyrodnienia wypustek i protoplazmy komórkowej (Konowałow 1960). Nierzadka jednak ich obecność w otoczeniu morfologicznie nie zmienionych jąder astrocytów pozwala przypuszczać, że gromadzą się one w ich protoplazmie.

Obecność glikogenowych i mukopolisacharydowych wtrętów w jądrach astrogleju, okołojądrowe skupienia substancji zawierających węglowodany, nie przesądzając ich charakteru, oraz mukopolisacharydowy charakter substancji gromadzących się w protoplazmie komórek Opalskiego, wskazuje na obecność zaburzeń przemiany węglowodanowej w astrocytach. Trudno jest natomiast przesądzić, czy zaburzenia te stanowią zjawisko pierwotne, czy też są następstwem uszkodzenia komórki glejowej. Jeśli idzie o komórki Opalskiego, to substancje zawarte w ich protoplazmie wykazują — poza brakiem miedzi — właściwości identyczne jak w chorobie Wilsona. Podobnie identyczne histochemicznie są okołojądrowe złogi barwikowe w otoczeniu nagich jąder.

Zestawiając nasze spostrzeżenia z danymi piśmiennictwa (Scherer 1933, Stadler 1936, Nikołajew 1937, Waggener i Malamud 1942, Adams i Foley 1953, Erbslöh 1958) stwierdza się, że przy identycznym wzorcu patomorfologicznym, w naszym materiale częściej występowały ogniska stanu gąbczastego oraz znacznie wyraźniejsze były oznaki uszkodzenia gleju, o którym niektórzy autorzy, np. Adams i Foley (1953), w ogóle nie wspominają. Materiał nasz ogólnie wykazuje największe podobieństwo do przypadków Stadlera (1936).

Grupa II. Encefalopatia w przebiegu doświadczalnego uszkodzenia wątroby

Wyniki badań morfologicznych omawiamy oddzielnie dla każdej grupy zwierząt.*

A. Grupa zwierząt doświadczalnych

Grupa ta obejmowała 25 zwierząt, z czego 2 padły samoistnie, 4 uśpiono dla kontroli przed zakończeniem doświadczenia. Doświadczenie zakończono z 19 zwierzętami.

Badanie morfologiczne

Badanie makroskopowe. U 11 zwierząt przy oględzinach makroskopowych stwierdzono zmiany patologiczne w wątrobie. Charakteryzowała ją w tych przypadkach wzmożona spoistość, nierówna,

* Po histologicznym opracowaniu materiału u 18 zwierząt, w tym 10 w grupie doświadczalnej i 8 w grupie kontrolnej, stwierdzono obecność zmian gruczliczych w wątrobie, a u części z nich również i w mózgu. Zwierzęta te wyłączono z omawianego materiału. Nadmienić należy przy tym, że poza zmianami gruczliczymi w mózgu u wszystkich zwierząt stwierdzono zmiany typowe dla odpowiedniej grupy.

nieczo guzkowata powierzchnia oraz nieco szarawe zabarwienie powierzchni przekroju. W pozostałych przypadkach wątroba podobnie jak śledziona i nerki nie zdradzała makroskopowych nieprawidłowości. W żadnym przypadku nie stwierdzano również makroskopowych odchyłeń od normy w obrazie ośrodkowego układu nerwowego.

Badanie mikroskopowe. Wątroba.* W 11 przypadkach, w których obraz makroskopowy zdradzał już niewątpliwe nieprawidłowości, stwierdzono bardzo znaczne uszkodzenie komórek wątrobowych, ich wybitne zwyrodnienie tłuszczowe, zatarcie prawidłowej struktury zrazików wątrobowych, zmniejszenie ich rozmiarów, rozplem międzyzrazikowej tkanki łącznej, powiększenie ilości kanalików żółciowych oraz wyraźny zastój żółci w przestrzeniach wrotnych (ryc. 18, 19). Niekiedy obecne były niewielkie skupienia elementów drobno-okrągłokomórkowych w przestrzeniach wrotnych wątroby. Torebka włóknista wątroby była pogrubiała. Zmiany tego typu obecne były w 10 przypadkach zwierząt z 9-miesięcznym okresem przeżycia. W 1 występowały u szczura uśpionego po 3 miesiącach diety niskobiałkowej. W 7 przypadkach dotyczyły zwierząt, którym wyłącznie podawano dietę niskobiałkową, a w 4 szczurów, którym dietę uzupełniono podawaniem 30% alkoholu.

W pozostałych przypadkach tej grupy stwierdzono również cechy uszkodzenia wątroby, wyrażające się przede wszystkim rozlanym zwyrodnieniem tłuszczowym komórek wątrobowych, najbardziej nasilonym w części środkowej zrazika i stąd zmniejszającym się ku jego obwodowi. Ponadto, obserwowano się różnego natężenia zatarcia prawidłowej struktury zrazików oraz rozplem fibroblastów, a w mniejszym stopniu włókien kolagenowych w przestrzeniach międzyzrazikowych. W niektórych przypadkach ponadto stwierdzono drobne ogniska martwicy tkanki wątrobowej. W pojedynczych przypadkach obecne były poza tym drobne nacieki limfocytarne. W 2 przypadkach spostrzegano rozplem kanalików żółciowych w przestrzeniach wrotnych. Natężenie zmian wykazywało dość znaczne różnice intensywności, żaden jednak z przypadków nie był wolny od zmian patologicznych. W najłżejszych przypadkach (5) zmiany polegały na obecności rozlanego lub ogniskowego zwyrodnienia tłuszczowego komórek wątrobowych, któremu nie towarzyszył rozplem elementów łącznotkankowych. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w obrazie morfologicznym wątroby u zwierząt, które otrzymywały wyłącznie dietę niskobiałkową w porównaniu z tymi, którym dodatkowo podawano alkohol i sole miedzi.

* Materiał mikroskopowy z narządów wewnętrznych konsultowany był z doc. dr med. A. Głuszczem, z Zakładu Anatomii Patologicznej AM w Łodzi.

Sledziona. Na ogół nie wykazywała uchwytnych nieprawidłowości mikroskopowych. W 6 przypadkach rozrost tkanki łącznej beleczek sledzionowych. W grupie zwierząt, którym podawano miedź, stwierdzono rozrost elementów układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Nerki. Zmiany patologiczne stwierdzono jedynie w grupie zwierząt, których dieta zawierała sole miedzi. Stwierdzono tu znacznego stopnia przekrwienie narządu, przyćmienie mięszone nabłonka kanalików krętych (ryc. 20) oraz złuszczenie nabłonka kanalików krętych i pętli Henlego. Ponadto obecnie były ogniska martwicy kanalików zbiorczych w istocie rdzennej (ryc. 21).

Mózg. Spostrzegane zmiany dotyczyły zarówno komórek nerwowych, jak i gleju. W 4 przypadkach stwierdzono rozległe ubytki komórek w korze mózgu, prowadzące do zatarcia odcinkowego jej warstwowej budowy, w innych przypadkach (13) ubytki komórek nerwowych były mniej uogólnione i słabiej nasilone. Miały one charakter plackowatych, okołonaczyniowych lub częściej nieregularnie rozrzuconych ubytków komórkowych. Oprócz kory, znacznie zresztą rzadziej, występowały one również w szarych formacjach podkorowych i dotyczyły tu przede wszystkim zwojów podstawy.

Liczne spośród zachowanych komórek nerwowych wykazywały różnego stopnia zmiany zwyrodnieniowe. Występowały one w 13 przypadkach, przy czym proporcja uszkodzonych komórek w pojedynczych przypadkach była zmienna. Na ogół były to zmiany rozsiane, występujące przede wszystkim w korze mózgu, w mniejszym stopniu w formacjach podkorowych, a najslabiej w pniu mózgowym i mózdzku. Wyjątek w tym względzie stanowiło jądro zębate. W grupie zwyrodnień komórek nerwowych przeważała tigroliza, obejmująca bądź równomiernie całą protoplazmę komórkową, bądź tylko częściowo, prowadząc w tych razach do obrazu tzw. schorzenia ciężkiego Nissla. W 3 przypadkach występowały typowe zmiany ischemiczne komórek nerwowych, dotyczące przede wszystkim kory zawoju hipokampa. Dość również często spotykano zwyrodnienie wodniczkowe komórek i drobnoziarnisty rozpad jądra (*kariorrhesis*). Nie spostrzegano różnic w natężeniu ani częstości występowania uszkodzeń komórkowych w poszczególnych podgrupach doświadczalnych zwierząt.

W obrazie morfologicznym astrogliu spostrzegano się występowanie zarówno zmian wstecznych, jak i postępujących, dotyczących w równej mierze formacji szarych, jak i istoty białej. Pomnożenie ilości komórek glejowych w korze i jądrach podkorowych było zjawiskiem stosunkowo rzadkim, obserwowanym zaledwie w 7 przypadkach (ryc. 22). Częściej, bo w 11 przypadkach, rozplem komórek glejowych występo-

wał w istocie białej, zajmując przede wszystkim okolicę bezpośrednio podkorową (ryc. 23). W trzech czwartych zwierząt tej grupy występowały, z różną zresztą obfitością, przerosłe formy gleju gwiaździstego. W barwieniach przeglądowych przerost ten manifestował się powiększeniem rozmiarów jądra, pyłkowatym charakterem chromatyny jądrowej, układającej się na obwodzie jądra, pojawieniem się wyraźnych metachromatynowych jąderek, a niekiedy również uwidocznieniem się wąskiego rąbka protoplazmy. Szczególnie demonstratywnie cechy przerostu komórkowego występowały w preparatach impregnowanych solami złota. Spotykało się tu liczne bogato-wypustkowe komórki gwiaździste, niekiedy dwukrotnie przewyższające rozmiary prawidłowych astrocytów protoplazmatycznych kory (ryc. 24). — rzadko uwidoczniających się w warunkach prawidłowych — oraz astrocytów włókienkowych istoty białej (ryc. 25).

We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem 2, obserwowano charakterystyczne postaci jąder makrogleju odpowiadające swoim obrazem typowym komórkom Alzheimera typu II (ryc. 26), a jeszcze częściej tzw. formom przejściowym gleju (ryc. 27). Ilość tzw. nagich jąder była zmienna od przypadku do przypadku. Niekiedy przeważały one wśród populacji komórkowej, niekiedy znów występowały jako pojedyncze egzemplarze. Ich rozkład w przypadkach typowych przedstawiał się następująco: kora mózgu, jądra podstawy, wzgórze, część nakrywkowa śródmózgowia, opuszka (zwłaszcza jądra przedSIONKOWE) i jądro zębate mózdzku. W przypadkach z małą ilością występowały przede wszystkim we wzgórzu, nakrywce śródmózgowia i jądrze zębatym. Jedynie w 2 przypadkach typowe komórki Alzheimera występowały również w istocie białej.

Zmiany wsteczne komórek glejowych występowały przede wszystkim w postaci tzw. zwyrodnienia pełzakowatego astrogleju, oraz fragmentacji jego wypustek komórkowych (*klazmatodendrosis*) (ryc. 28). W korze mózgu przeważały zmiany grupy pierwszej, w istocie białej klazmatodendroza. Nasilenie zmian było bardzo zmienne, od lekko zaznaczonej nieregularności przebiegu wypustek i ich fragmentacji, do całkowitego ich rozpadu, aż do postaci tzw. astrocytów bezwypustkowych. Zmiany zwyrodnieniowe występowały w formacjach szarych w 9 przypadkach, a w istocie białej podkorowej w 24 przypadkach, czyli praktycznie u wszystkich zwierząt. W ani jednym przypadku nie obserwowano form komórkowych odpowiadających obrazowi komórek Alzheimera typu I i Opalskiego.

Nie obserwowano również żadnych uszkodzeń osłonek mielinowych ani też, z wyjątkiem 3 przypadków, włókienkowego zglejowacenia tkan-

ki. W 2 zaledwie przypadkach występowały ogniskowe rozrzedzenia struktury utkania tkanki nerwowej, odpowiadające obrazowi stanu gąbczastego (ryc. 29). Ogniska te położone były w bocznej części opuszki. U 2 szczurów stwierdzono objawy obrzęku mózgu. W obydwu wypadkach występował on u zwierząt, których niskobiałkową dietę uzupełniono octanem miedzi. Układ naczyniowy mózgu nie wykazywał zmian.

Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym spostrzegano już u zwierząt uśpionych po 3 i 6 miesiącach prowadzenia doświadczenia. Obecne były również u zwierząt, które padły spontanicznie.

Badanie histochemiczne

Badanie histochemiczne wykazało obecność drobnych ziarenek skupionych dokoła nagich jąder oraz niekiedy w sąsiedztwie prawidłowo wyglądających jąder astrocytów. Ziarnistości te wybarwiały się dodatnio Sudanem czarnym B i odczynnikiem Schiffa. Traciły one zdolność wybarwienia się fuksyną w odczynniku Schiffa po acetylacji w bezwodniku kwasu octowego; zdolność tę przywracała inkubacja w roztworze KOH. Trawienie diastazą nie wywierało wpływu na barwliwość ziaren w PAS. Ziarna te były ujemne przy barwieniu Sudanem III, karminem Besta i błękitem alcjanowym. Dość często udawało się stwierdzić ich ciemnogrnatowe zabarwienie, w barwieniu metodą Klüvera. U wszystkich zwierząt były ujemne w barwieniu metodą Uzmana na miedź. Okołoastrocytarne skupienia PAS-dodatnich ziarnistości obecne były w 3/4 przypadków i najobficiej występowały w otoczeniu jąder gleju Bergmana kory mózdzku.

B. Grupa zwierząt kontrolnych

Grupa ta obejmuje 22 zwierzęta, z czego 4 uśpiono dla kontroli w czasie prowadzenia doświadczenia, 3 padły przed jego zakończeniem z powodu innych chorób. Doświadczenie zakończono z 15 zwierzętami.

Badanie morfologiczne

Badanie makroskopowe. Z wyjątkiem opisanej poprzednio samicy, nie obserwowano makroskopowych nieprawidłowości w obrazie narządów wewnętrznych, poza znacznym przekrwieniem przewodu pokarmowego, wątroby i śledziony u 8 zwierząt, których dieta zawierała octan miedzi. U wspomnianej wyżej samicy znaczną część wątroby zajmował duży otorbiony pasożyt, uciskający zachowaną część narządu. Ośrodkowy układ nerwowy nie przedstawiał makroskopowych nieprawidłowości.

Badanie mikroskopowe narządów wymaga odrębnego omówienia dla podgrupy kontrolnej prowadzonej na diecie normalno-białkowej oraz dla tych podgrup, których dieta zawierała alkohol i sole miedzi.

W podgrupie z dietą normalnobiałkową bez uzupełnień nie stwierdzano uchwytnych odchyłeń od stanu prawidłowego w obrazie mikroskopowym wątroby, nerek i śledzony. U omawianej poprzednio samicy z pasożytem wątroby stwierdzono znaczne zniszczenie utkania narządu, spowodowane obecnością pasożyta oraz uciskiem na zachowane części wątroby, prowadzącym do zaniku komórek wątrobowych i rozplemu międzyzrazikowej tkanki łącznej.

W grupie zwierząt, którym podawano długotrwale alkohol, stwierdzono w wątrobie obecność drobnych ognisk stłuszczenia, obejmujących zazwyczaj komórki położone w części środkowej zrazika (w 7 na 10 przypadków), przy czym tylko w 1 przypadku obserwowano jednoczesny niewielki rozplem fibroblastów.

U zwierząt, których dieta zawierała miedź, poza wspomnianym poprzednio przekrwieniem, obecne były ogniska stłuszczenia wątroby, przyćmienie miąższowe nabłonka kanalików nerkowych oraz złuszczenie się nabłonka kanalików krętych i pętli Henlego.

Badanie mikroskopowe mózgu. U zwierząt prowadzonych wyłącznie na diecie niskobiałkowej i uzupełnionej solami miedzi — poza samicą z pasożytem wątroby — nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. W pojedynczych przypadkach występowały tu niewielkie rozsiane ubytki komórek nerwowych, pojedyncze egzemplarze komórek z tigrolizą i nieliczne przerosłe komórki glejowe w korze i podkorowej istocie białej. Nie występowały tu komórki Alzheimera ani zwyrodniałe postaci astrocytów, nie obserwowano rozplemu ani uogólnionego przerostu komórek glejowych.

U zwierząt prowadzonych z dodatkiem alkoholu, u 4 na 10, obserwowano również niewielkie ubytki komórek nerwowych, a w 2 wyraźne oznaki zwyrodnienia neurocytów. W 3 przypadkach występowały przerosłe astrocyty w formacjach szarych mózgu, a w 2 obecne były również w istocie białej półkul. W 5 przypadkach ilość gleju w istocie białej była wyraźnie zwiększona. Aż w 6 przypadkach (każdorazowo w tych, w których obecne były zmiany w wątrobie) spotykano nieliczne, lecz typowo ukształtowane nagie jądra glejowe. Obecne były zawsze w jądrach podstawy i w jądrze zębatym, a w pojedynczych przypadkach we wzgórzu i w pniu mózgowym. W 3 przypadkach występowały również nieliczne zwyrodniałe komórki glejowe, z oznakami typowej klastodendrozy.

Zmiany morfologiczne w mózgu samicy z pasożytem wątroby były identyczne z opisanymi w grupie doświadczalnej zwierząt. Wydaje się, że uzasadniają one wyłączenie tego przypadku z grupy kontrolnej i potraktowanie go jako spontanicznej encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Należy dodać, że był to jedyny przypadek zdradzający przyżyciowo cechy uszkodzenia układu nerwowego.

Badanie histochemiczne

Ziarenka barwika skupiającego się w sąsiedztwie jąder astrocytów obserwowano jedynie w 3 przypadkach zwierząt prowadzonych z podawaniem alkoholu i w spontanicznej encefalopatii (wyłącznie w otoczeniu komórek Bergmana). Odczyny histochemiczne tych ziarenek nie różniły się od opisanych w grupie doświadczalnej.

C. Omówienie wyników

Podstawowym zagadnieniem, wymagającym omówienia w tej grupie doświadczalnej, jest sprawa wyboru metody uszkodzenia wątroby. Istnieje bardzo duża ilość opisanych metod uszkodzania doświadczalnego wątroby, opartych o działanie różnorodnych środków chemicznych. Obok wymienionych już poprzednio, a polegających na podawaniu substancji takich jak fosfor lub arsen (Nikołajew 1937), wykazujących oprócz działania szkodliwego dla mięszu wątroby również bezpośredni szkodliwy wpływ na tkankę nerwową, w nowszym piśmiennictwie opisano stosowanie takich substancji, jak safrol wywołujący marskość wątroby (Hemburger i wsp. 1962) lub kwas orotowy, prowadzący do rozległego stłuszczenia komórek wątrobowych (Standerfer i Handler 1955). Nie jest jednak znany bezpośredni wpływ wymienionych substancji na tkankę nerwową. Z tego też względu w badaniach naszych woleliśmy stosować metodę diety niskobiałkowej, używanej z pełnym powodzeniem przez Bakera (1953) i Laphama (1961). Metoda ta wobec podania pełnego zestawu składników pokarmowych, poza białkiem, wydawała się nam najbardziej „fizjologiczna”. Kryła ona jednak zasadniczą wadę w stosunku do naszych założeń. Jeśli bowiem przyjmujemy, że istotnym czynnikiem uszkodzającym tkankę nerwową, przy zniszczeniu mięszu wątrobowego, jest amoniak lub inne produkty jelitowej przemiany białek, to zmniejszając podaż białka, automatycznie obniża się ilość substancji uznanych za toksyczne dla tkanki nerwowej.

Doświadczenie z dietą niskobiałkową uzupełniliśmy podaniem alkoholu etylowego, stosowanego również z powodzeniem w patologii doświadczalnej wątroby (Zahorska i wsp. 1953, 1955), a którego bez-

pośredni wpływ na układ nerwowy jest dobrze znany z piśmiennictwa neuropatologicznego.

Podanie miedzi o znanym wpływie uszkodzającym dla mięszu wątroby (Howell 1959), w końcowym okresie doświadczenia miało w założeniu odpowiedzieć na pytanie, czy dodatkowe uszkodzenie wątroby przez miedź pogłębi istniejące zmiany mózgowe oraz czy w warunkach uszkodzonej wątroby podana w pożywieniu miedź przejdzie do ośrodkowego układu nerwowego.

Na podstawie uzyskanych wyników mogliśmy stwierdzić, że obraz morfologiczny wątroby i mózgu w doświadczalnej grupie zwierząt nie różnił się istotnie w zależności od zastosowania dodatkowych czynników uszkodzających. Jediną wyraźną różnicą u zwierząt karmionych z dodatkiem miedzi, zarówno w grupie doświadczalnej jak i kontrolnej, była obecność ogniskowych zwyrodnień nabłonka kanalików nerkowych i złuszczenie się nabłonka kanalików zbiorczych nerek. Stwierdzone tu zmiany morfologiczne, identyczne w swoim obrazie ze zmianami opisanymi przez Vogla (1960), oraz obecność ziarenek miedzi w badaniu z kwasem rubeanowo-wodorowym, sugerowały wchłanianie się soli miedzi z przewodu pokarmowego i jej wydalanie drogą nerek.

Istotnym zagadnieniem jest sprawa zmian stwierdzanych u tej części zwierząt z grupy kontrolnej, którym podawano alkohol. Uszkodzenie wątroby w tych przypadkach było nieznaczne, polegało na mało stosunkowo nasilonym stłuszczeniu jej komórek i niewielkim rozplemie fibroblastów w przestrzeniach wrotnych. Spostrzegane na terenie ośrodkowego układu nerwowego zmiany, choć nieznaczne w swoim nasileniu, miały charakter identyczny z uszkodzeniami w grupie doświadczalnej. Wydaje się przeto, że mimo nieznacznych uszkodzeń wątroby zmiany te należy uznać za uzależnione od nich, tym bardziej że grupa kontrolna bezalkoholowa nie wykazywała praktycznie żadnych nieprawidłowości morfologicznych. Nie wydaje się jednak możliwe, żeby uszkodzenia wątrobowe w tej grupie mogły być odpowiedzialne za niewydolność wątroby. Powstaje w związku z tym pytanie, czy w mechanizmie uszkodzeń układu nerwowego nie należy uwzględniać również działania produktów rozpadu tkanki wątrobowej, jak to sugerował Nikołajew (1937).

Na odrębną uwagę zasługuje również opisana poprzednio samica z pasożytem wątroby. Wydaje się, że przypadek ten należy uznać za przykład spontanicznej encefalopatii pochodzenia wątrobowego u szczura, analogicznej do opisywanych przez Heideggera (1935) u zwierząt domowych.

Co się tyczy obrazu morfologicznego, stwierdzanego w ośrodkowym układzie nerwowym w grupie doświadczalnej, to na podkreślenie zasługują następujące jego elementy:

- 1) przewaga zmian w obrazie astrogleju,
- 2) stosunkowo nieznaczne uszkodzenie komórek nerwowych,
- 3) wyjątkowa rzadkość występowania ognisk zgąbczenia tkanki nerwej,
- 4) przewaga uszkodzeń gleju w podkorowej istocie białej.

Zwracała uwagę względną rzadkość proliferacji astrogleju w korze i innych szarych formacjach podkorowych, uznanej w piśmiennictwie za jeden z podstawowych objawów encefalopatii wątrobowej (Stadler 1936, Adams i Foley 1953), przy jej względnie częstszym stwierdzeniu w istocie białej. Przerost elementów glejowych był zjawiskiem bardzo pospolitym, ale jego najbardziej typowe przykłady występowały również w okolicy podkorowej. Przeważające nad oznakami rozrostu tkanki glejowej, objawy jej uszkodzenia dominowały również w istocie białej. Stosunkowo często występowały tu przejściowe komórki glejowe i komórki Alzheimera. Wskazuje to, że uszkodzenie aparatu glejowego w przebiegu encefalopatii wątrobowej dotyczy również astrocytów włóknienkowych, których udział w obrazie patomorfologicznym encefalopatii był zwykle pomijany. Obecność nagich jąder w istocie białej sugeruje, że nie stanowią one swoistej dla gleju protoplazmatycznej formy uszkodzenia (Spielmeyer 1922). Przewaga zmian w istocie białej stanowi zjawisko typowe wyłącznie dla szczurów i wydaje się, że jest związana z ich cechami gatunkowymi.

Zjawiskiem, jak wspominaliśmy, wyjątkowo rzadkim były ogniska stanu gąbczastego, obecne właściwie tylko w dwóch przypadkach. Wykazując cechy morfologiczne wspólne z tego typu zmianami u ludzi, występowały one w niespotykanym w materiale ludzkim umiejscowieniu.

Wydaje się, że uszkodzenia komórek nerwowych, wobec braku różnorodnych czynników uszkadzających, wchodzących w rachubę w materiale ludzkim, należy uznać za zmiany związane z uszkodzeniem wątroby. Ich stosunkowo małe natężenie może wskazywać na ich względną oporność u szczurów na powolne, stopniowe działanie czynników związanych z uszkodzeniem wątroby.

Analiza całokształtu zjawisk morfologicznych spostrzeganych u tej grupy zwierząt doświadczalnych pozwala przypuszczać, że mamy tu do czynienia ze stosunkowo mało zaawansowanym procesem encefalopatii. Stwarza to jednak możliwość oceny pierwotności lub wtórności poszczególnych elementów obrazu patomorfologicznego. Wydaje się być bezspornym, że uszkodzenie gleju stanowią tu: czynnik wiodący i pierwotny. Zmiany na terenie ośrodkowego układu nerwowego występują już bardzo wcześnie, na co wskazuje ich obecność u zwierząt uspionych

w trakcie doświadczenia. Pojawiają się one również przy bardzo niewielkim uszkodzeniu wątroby, za czym przemawia ich obecność w grupie kontrolnej, której podawano alkohol.

Porównując uzyskane przez nas obrazy z danymi piśmiennictwa (Lapham 1961), zwraca uwagę większe bogactwo patomorfologii zaobserwowanych zmian, a przede wszystkim głębsze cechy uszkodzenia gleju, współistniejące ze zmianami o typie jego rozrostu, na który wyraźnie zwracają uwagę Baker (1953) i Lapham (1961).

Badaniem histochemicznym stwierdziliśmy obecność drobnych ziarnistych złogów substancji węglowodanowo-fosfolipidowych, gromadzących się wokół jąder astrogleju, w większości przypadków reprezentujących tzw. formy przejściowe lub nagie jądra. Przemawia to za traktowaniem ich jako produktów zwyrodnienia komórki glejowej. Ich wyłączne występowanie w istocie szarej sugeruje, że mogą one stanowić produkt zwyrodnienia gleju protoplazmatycznego. Brak histochemicznie stwierdzanych złogów miedzi w mózgach szczurów, którym podawano octan miedzi, potwierdza pogląd Vogla (1961), że metal ten przedostaje się do układu nerwowego jedynie w przypadkach przerwania bariery naczyniowo-mózgowej.

Grupa III. Encefalopatia w następstwie wytworzenia przetoki Ecka

Ze względu na stwierdzenie pewnych odrębności morfologicznych oddzielnie omawiamy grupę psów utrzymywanych na diecie niskobiałkowej i grupę zwierząt z obrazem zatrucia mięsnego (meat intoxication).

Wykonane badanie sekcyjne wykazało u wszystkich psów pełną drożność zespolenia żylnego oraz zanik wątroby i śledziony. W ani jednym przypadku nie stwierdzono makroskopowo uchwytanych nieprawidłowości w obrazie morfologicznym ośrodkowego układu nerwowego, poza nasilonymi cechami obrzęku stwierdzonego w 8 przypadkach.

A. Grupa psów z dietą nieskobiałkową (7 psów)

Badanie morfologiczne

Zasadniczym elementem obrazu morfologicznego mózgowia w tej grupie zwierząt są uszkodzenia komórek nerwowych. W korze oraz w formacjach podkorowych stwierdza się różnego nasilenia ubytki komórek nerwowych, niekiedy rozsiane w postaci plackowatych, okołonaczyniowych lub warstwowych zaników, niekiedy znów, rzadziej i w mniejszym natężeniu, rozlanych, obejmujących całe połacie kory lub formacji podkorowych (ryc. 30, 31). Rozkład zmian w zależności od ich na-

teżenia przedstawia się następująco: kora mózgu, zwłaszcza warstwy III i VI, wzgórze, skorupa, formacja siateczkowa pnia mózgu, gałka blada, jądro zębate mózdzku i kora mózdzku. Drugim obok zaników wykładnikiem uszkodzenia komórek nerwowych jest występowanie ich nieprawidłowych, zwyrodniałych form. Zachowane komórki nerwowe charakteryzuje obecność zmian wstecznych, przybierających bądź postać typowych Nisslowskich schorzeń komórkowych, wśród których przeważają cechy schorzenia ciężkiego i przewlekłego, a w jednym przypadku niedokrwiennego, bądź też nie mieszczących się w kategoriach klasyfikacyjnych typowych schorzeń komórkowych. Przeważa różnego stopnia rozpuszczanie się ziarnistości Nissla. Obficie występują tzw. cienie komórkowe. W 4 przypadkach występowało zwyrodnienie wodniczkowe neuronów. Prawie w ogóle nie obserwowano odkładania się lipochromu w protoplazmie komórek nerwowych. Rozkład zmian zwyrodnieniowych komórek nerwowych pokrywał się z rozmieszczeniem zaników.

W 5 przypadkach obserwowano rozsiane, drobne ogniska zgąbczenia tkanki nerwowej, bez towarzyszącego mu wytwórczego odczynu glejowego (ryc. 32, 33). Zmiany te w 3 przypadkach dotyczyły kory mózgu, w 1 kory mózgu i skorupy, a w 1 kory mózgu i jądra zębatego mózdzku. W 3 przypadkach drobnym ogniskom zgąbczenia w istocie szarej towarzyszyło rozrzedzenie utkania przykomorowej istoty białej, współprzebiegające z rozległym otaczającym zblednięciem mieliny.

W 6 na 7 przypadków występowały morfologiczne wykładniki obrzęku mózgu pod postacią porozsuwania pasm oligodendrogleju w istocie białej (ryc. 34) i poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych.

Zwraca uwagę nieproporcjonalnie nikły w stosunku do uszkodzenia elementów nerwowych odczyn glejowy. Dysproporcja ta jest szczególnie uderzająca w przypadkach 2 psów, które przeszły półgodzinny wstrząs hemostatyczny. U tych zwierząt ubytki komórek nerwowych są największe, podczas gdy odczyn glejowy ma najniższe natężenie.

U pozostałych zwierząt tej grupy obserwuje się niewątpliwy wzrost ilości komórek glejowych w korze i w formacjach podkorowych (ryc. 35, 36). Wśród komórek glejowych przeważają postaci charakteryzujące się dużymi, jasnymi, ostro, niekiedy podwójnie obrysowanymi wrębowatymi jądrami (ryc. 37), zaledwie jednak w 3 przypadkach obserwowano typowe, charakterystyczne komórki Alzheimer'a typu II (ryc. 38). Glej gwiazdzisty w istocie białej nie wykazywał w barwieniach przeglądowych istotnych odchyień od normy, poza 3 przypadkami zwiększenia jego ilości. W 1 z nich rozplem astrogleju był bardzo znaczny. Występowały tu przerosłe, gemistocytarne postaci komórek gwiazdzistych.

Zmiany w tym przypadku umiejscowione były głównie w osi zawojów kory mózgu, która w tym odcinku była prawie całkowicie pozbawiona komórek nerwowych. W impregnacji sposobem Cajala uwidoczniły się liczne, przerosłe astrocyty kory (ryc. 39), wzgórze, istoty białej mózgu (ryc. 40) i mózdzku. Jednakże wśród przerosłych form komórkowych występowały bardzo obficie postaci pełzakowatego astrogleju oraz komórki z nieregularnie paciorkowatymi lub wręcz pofragmentaryzowanymi wypustkami (ryc. 41). Liczne były całkowicie bezwypustkowe astrocyty. Uszkodzenie komórek glejowych najobficiej występowało w korze i wzgórzu. Najwięcej amebowatych postaci gleju i największe natężenie klastomatodendrozy obserwowano w głębokich warstwach kory i w istocie białej bezpośrednio podkorowej. Nie znaleziono komórek Alzheimerera typu I, ani komórek Opalskiego.

Obraz morfologiczny ośrodkowego układu nerwowego u psów, które w okresie po założeniu przetoki Ecka przeżyły wstrząs hemodynamiczny (na 8 i 22 dni przed śmiercią), różnił się od opisanego poprzednio jeszcze większym natężeniem i rozległością ubytków komórek nerwowych oraz nikłością wytwórczego odczynu glejowego. W obu natomiast były obecne zmiany wsteczne w gleju oraz tzw. nagie jądra.

Badanie histochemiczne

W badaniach histochemicznych zwracało uwagę stłuszczenie śródbłonka naczyń oraz dodatnie wybarwienie się jąder i protoplazmy oligodendrogleju błękitem alcjanu. W 4 zaledwie przypadkach obserwowano obecność PAS-dodatnich ziarnistości otaczających jądra astrocytów kory mózgu i mózdzku. Ziarenka te nie ulegały wytrawieniu diastazą, a traciły swoją PAS-dodatniość po acetylacji. Wybarwiały się dodatnio Sudanem czarnym B oraz Luxol fast blue wg Klüvera.

B. Grupa psów z zatruciem mięsny (3 psy)

Badanie morfologiczne

Natężenie zaników komórek nerwowych kory i jąder podstawy jest bardzo znaczne. Rozlane ubytki komórkowe w korze prowadzą odcinkowo do całkowitego zatarcia jej warstwowych układów (ryc. 42). Równie duże zmiany występują w korze mózdzku. Zachowane komórki nerwowe wykazują cały wachlarz zmian zwyrodnieniowych, wśród których wyróżnić można zmiany o cechach schorzenia niedokrwiennego, ciężkiego i przewlekłego, oraz zwyrodnienie wodniczkowe i ziarnisty rozpad jąder. Zmiany te występują praktycznie we wszystkich formacjach szarych.

Rozplem komórek glejowych jest nikły, występują natomiast dość obficie jego formy przerosłe i to przede wszystkim w istocie szarej. Bardzo liczne są różnorodne postaci zwyrodnieniowe gleju gwiazdzistego, wśród których przeważają zmiany pełzakowate i drobnoziarnisty rozpad wypustek. Komórki Alzheimerera dość obfite w jednym przypadku, w drugim nieliczne, spotykano jedynie w nakrywce śródmózgowia.

We wszystkich przypadkach obserwowano natomiast rozsiane ogniska zgąbczenia tkanki, umiejscowione w korze mózgu (warstwa III i VI), jądrze zębatym mózdzku i w ramionach mostu. Dwa spośród omawianych przypadków charakteryzował znaczny obrzęk tkanki, w 1 z dużym zastojem żylnym i licznymi drobnymi krwotoczkami okołonaczyniowymi.

Badanie histochemiczne

Odczyny histochemiczne w tej grupie były identyczne jak u psów prowadzonych na diecie niskobiałkowej, z tym tylko, że nagromadzenie okołojądrowych ziarnistości PAS- i Sudan-dodatnich było tu wyraźniejsze i obfitsze.

C. Omówienie wyników

W omawianej grupie doświadczeń u wszystkich psów znajdowaliśmy elementy zespołu encefalopatii pochodzenia wątrobowego. W ich obrazie morfologicznym zwracały uwagę trzy zasadnicze cechy, a mianowicie:

- 1) bardzo znaczne uszkodzenie komórek nerwowych,
- 2) stosunkowo niewielkie oznaki rozplemu gleju,
- 3) przewaga zmian wstęcznych gleju nad procesami wytwórczymi.

Zaniki i zwyrodnienie komórek nerwowych, porównywalne w swoim natężeniu i rozległości do zmian stwierdzanych w materiale ludzkim, w grupie ostrych śpiączek wątrobowych i w przypadkach masywnych krwotoków z przewodu pokarmowego, występowały zarówno u psów utrzymywanych na diecie niskobiałkowej, jak i w grupie z zatruciem mięsny. Ich natężenie było największe u 2 psów poddanych wstrząsowi hemodynamicznemu, co jest rzeczą oczywistą, w świetle znanej wrażliwości komórek nerwowych na niedobór tlenu.

Analiza naszych spostrzeżeń przemawia za tym, że nieprawidłowy przeciek jelitowej krwi żyłnej stanowi istotny czynnik uszkadzający komórki nerwowe. Potwierdza to również fakt, że zatrucie mięsem pogłębia ich uszkodzenie. Oczywista rola czynnika hemodynamicznego sprowadza się w tych warunkach do działania jako istotny, lecz dodatkowy tylko czynnik uszkadzający. Spostrzeżenie to jest o tyle ważne, że

możliwość oddzielenia działania poszczególnych czynników uszkodzających komórki nerwowe jest w materiale ludzkim bardzo ograniczona. Z tego też wynikają istotne zastrzeżenia szeregu autorów, między innymi Erbslöha (1958), co do możliwości uznania związku przyczynowego uszkodzeń mięszkowych elementów tkanki nerwowej z działaniem czynników hepatogennych.

W porównaniu z materiałem ludzkim i grupą doświadczalną szczurów uderza nikłość odczynów proliferacyjnych ze strony gleju. Uzyskane obrazy są pod tym względem podobne do grupy ostrych śpiączek u ludzi, przy czym w przeciwieństwie do szczurów, istniejące oznaki niewielkiego rozrostu glejowego dotyczyły przede wszystkim formacji szarych. Szczególnie zwracała uwagę dysproporcja odczynu glejowego i natężenia uszkodzenia neuronów. W 1 zaledwie przypadku i to dotyczącym psa o najdłuższym okresie przeżycia pooperacyjnego, obserwowano rozplem gleju w osi zawojów ciężko uszkodzonej kory.

W obrazie morfologicznym gleju dominowały nade wszystko objawy jego uszkodzenia, obejmującego zarówno formacje szare, jak i białe, przesłaniając niewątpliwie zresztą oznaki jego przerostu. Zarówno przerost astrocytów, jak i ich uszkodzenie rozwijały się stosunkowo szybko. Obecne były już w 9 dobie pooperacyjnej. Nasilenie uszkodzeń glejowych było znacznie większe u psów, którym podano dietę mięsną.

Zwraca uwagę stosunkowa rzadkość typowych komórek Alzheimerera. Przy czym wydaje się, że czynnik czasu odgrywa stosunkowo niewielką rolę w ich tworzeniu się. W grupie z dietą ubogobiałkową najobficiej występowały one u psa z 182-dniowym przeżyciem po zabiegu, ale obecne były również u psa po 36 dniach istnienia przetoki, podczas gdy nie stwierdzano ich u psów z pośrednimi wartościami czasokresu przeżycia pooperacyjnego. Nie stwierdzono również związku ich występowania z obecnością lub brakiem śpiączki, jakkolwiek w grupie psów po zatruciu mięsem obecne były już po 22 i 9 dniach od zabiegu.

Wydaje się natomiast, że czynnik czasu odgrywał istotną rolę w kształtowaniu się ognisk zgąbczenia tkanki nerwowej. W grupie psów z dietą niskobiałkową zgąbczenia występowały jedynie u osobników z najdłuższym, ponad 5-miesięcznym przeżyciem pooperacyjnym.

Badanie histochemiczne pozwoliło jedynie na stwierdzenie węglowodanowo-fosfolipidowych skupień ziarnistego barwika w otoczeniu jąder gleju, wykazujących wyraźną równoległość ze stopniem uszkodzenia komórek. W żadnym przypadku nie stwierdzono śródjądrowych wtrętów glikogenowych w astrocytach. Nie stwierdzono również zależności natężenia zmian glejowych od wysokości stężenia amoniaku we krwi.

Odrębności obrazu morfologicznego tej grupy doświadczalnej, wydaje się, można tłumaczyć nagłością zadziałania czynnika uszkodzającego

na „nieprzygotowany” układ nerwowy. W przypadkach ludzkich przetoka żylna wykonywana jest u osobników z długotrwałym zazwyczaj uszkodzeniem wątroby i, jak można sądzić, z wolno rozwijającym się już przed zabiegiem procesem encefalopatii wątrobowej, gdy zdążyły rozwinąć się w tkance nerwowej zarówno mechanizmy adaptacyjne, jak i kompensacyjne. U zwierząt doświadczalnych natomiast, czynnik uszkadzający działa ostro na „niezaadaptowany” układ nerwowy. Pod tym względem model psów z przetoką Ecka zbliżony jest bardziej do grupy ludzkiej z ostrą martwicą wątroby w przebiegu jej wirusowego zapalenia. U zwierząt, które przeżyły pierwszy okres „szoku”, jakim dla układu nerwowego jest zadziałanie produktów nie przepuszczonej przez filtr wątrobowy krwi jelitowej, w następnym dopiero okresie uruchamiane są mechanizmy kompensacyjne. Ich wyrazem jest pojawiający się później rozplem i przerost elementów glejowych. Podanie diety mięsnej pogłębia natomiast stan uszkodzenia tkanki.

W zestawieniu wyników naszych spostrzeżeń z danymi piśmiennictwa stwierdza się zasadniczą zgodność co do występowania uogólnionych zmian wstecznych w obrazie komórek nerwowych, rozsianych ognisk zgałczenia i objawów obrzęku mózgu (Kirschbaum 1924, Crandal i Weil 1933). Różnią się one natomiast w sposób istotny co do oceny zmian w astrogleju. Kirschbaum (1924) oraz Crandal i Weil (1933) podkreślają z całym naciskiem brak zmian w obrazie astrogleju. Wydaje się, że rozbieżność ta wynika z faktu, iż autorzy ci zwracali uwagę przede wszystkim na występowanie proliferacji gleju oraz obecność komórek Alzheimera typu II, uznawanych w tym czasie za wyłączne wykładniki „wątrobowego” pochodzenia uszkodzeń. Zarówno rozplem gleju, jak i tzw. nagie jądra stanowią w tym modelu doświadczalnym zjawisko niedominujące.

W żadnym natomiast przypadku nie obserwowaliśmy objawów tzw. „meat encephalitis”, opisanego przez Balo i Kapasy’ego (1932).

OMÓWIENIE WYNIKÓW UZYSKANYCH WE WSZYSTKICH GRUPACH BADAŃ

Zestawienie wyników obserwacji morfologicznych i histochemicznych przeprowadzonych na 3 grupach materiału, obejmującego encefalopatie pochodzenia wątrobowego spontaniczne i doświadczalne pozwoliło na stwierdzenie ich wspólnego wzorca patomorfologicznego oraz wysuwanie wniosków, co do przypuszczalnego mechanizmu powstawania uszkodzeń tkanki nerwowej.

Zasadnicze elementy obrazu morfologicznego encefalopatii wątrobowej, takie jak zmiany w ukształtowaniu gleju, przede wszystkim astrocytarnego, ogniska stanu gąbczastego i zwyrodnienie komórek nerwowych obecne były we wszystkich grupach. Patomorfologiczny obraz układu nerwowego modyfikowany był, oczywiście, różnicami gatunkowymi badanego materiału, sposobem uszkodzania wątroby lub zakłócania krążenia wrotnego, przebiegiem choroby lub doświadczenia oraz działaniem dodatkowych czynników patologicznych, takich, jak np. ostry spadek ciśnienia krwi w następstwie masywnego krwotoku z żyłaków przelyku u ludzi, czy w wyniku doświadczalnie zastosowanego wykrwawienia u psów.

Wydaje się, że podstawowe znaczenie dla patologii mózgowej w encefalopatii pochodzenia wątrobowego ma uszkodzenie gleju. Czynnikiem uszkodzającym, niezależnie od tego czy uznamy, że jest nim amoniak (Sherlock i wsp. 1954, McDermott i Adams 1954, Havens i Child 1956, Bessman i Bessman 1958), czy jakiegokolwiek inne ciało lub ciała chemiczne, przedostające się do układu nerwowego, w wyniku uszkodzenia mięszu wątroby lub wytworzenia nieprawidłowych przecieków krwi jelitowej do dużego krążenia żylnego, oddziałuje w pierwszym rzędzie na tkankę glejową, uszkodzając przede wszystkim bogatą sieć wypustkową astrocytów. Uszkodzenie to z kolei prowadzi do czynnościowej niewydolności astrogleju. Morfologicznym wykładnikiem tej niewydolności w materiale naszym była uderzająca nikłość włókien glejowych w otoczeniu ognisk naczyńpochodnych, występujących w niektórych przypadkach ludzkich, brak włókienkowego odczynu w otoczeniu stwardniałych naczyń krwionośnych, stanowiącego zjawisko typowe w mózгах, których naczynia dotknięte są zaawansowanym procesem stwardnieniowym (Wiśniewska 1965). Nie obserwowaliśmy również fibroglejozy w otoczeniu ani wśród ognisk stanu gąbczastego. Z wyjątkiem 1 przypadku, nie spotykaliśmy również gemistocytarnego odczynu glejowego, towarzyszącego zazwyczaj większości uszkodzeń tkanki nerwowej, prowadzących do jej rozpadu.

Wydaje się jednak, że o wiele istotniejszą rolę w procesie związanych z chorobami wątroby uszkodzeń tkanki nerwowej odgrywa zaburzenie metaboliczno-transportowej czynności astrogleju stanowiące wynik jego uszkodzenia. Badania morfologiczne przeprowadzone w mikroskopie elektronowym (Farquer i Hartmann 1957, Palay 1958, Hartmann 1961) wskazujące na ścisłe otoczenie ścian naczyń włosowatych mózgu przez wypustki astrocytów wskazują, że glej stanowi jedyny, lub prawie jedyny łącznik elementów nerwowych ze ścianą naczyniową, poprzez którą odbywa się dwukierunkowy transport metabolitów. Badania Pomera-

ta (1952) *in vitro*, a Klatzo i wsp. (1960) *in vitro* i *in vivo* wykazały drogi transportu metabolicznego poprzez wypustki i ciało komórkowe astrocytów na drodze tzw. aktywnego transportu. Hyden (1960) w serii swoich badań wykazał ścisłą więź metaboliczną komórki nerwowej i gleju. Uszkodzenie transportowej drogi metabolicznej musi rzutować na przemiany szlachetnych elementów tkanki nerwowej.

Mozna w tym miejscu postawić pytanie, dlaczego uszkodzenia komórek nerwowych obserwowane w encefalopatii wątrobowej są w większości przewlekłych przypadków drugoplanowe? Wydaje się, że jedyną możliwą odpowiedzią jest fakt niezwykłego i nadmiernego, w stosunku do potrzeb tkanki nerwowej w warunkach normalnych, bogactwa wypustek glejowych (Glees 1958) oraz możliwość uruchomienia przez tkankę glejową mechanizmów kompensacyjnych. Taki charakter mają, w naszym przeświadczeniu, obserwowany rozplem i przerost elementów glejowych. Oczywiście, jest sprawą dyskusyjną pierwotność morfologicznych wykładników uszkodzenia gleju czy jego przerostu i rozplemu. Wydaje się, że zjawiska te przebiegają równolegle. Z obserwacji naszych, przeprowadzonych przede wszystkim w grupie ostrych uszkodzeń wątroby u ludzi i u zwierząt z krótkim czasem przeżycia, wskazujących na obecność wyraźnych uszkodzeń astrocytów tu gdzie nie ma jeszcze oznak zwiększenia populacji komórkowej astrogleju, wynikałoby wcześniejsze pojawianie się morfologicznych wykładników uszkodzenia gleju. W dotychczasowych opisach patomorfologii encefalopatii pochodzenia wątrobowego zwracano przede wszystkim uwagę na uderzające cechy przerostu i rozplemu gleju astrocytarnego. Jedynie Erbslöh (1958) wspomina o klazmatodendrozie obserwowanej w metodach impregnacyjnych. Również obecność komórek Alzheimerera typu II traktowano jako wyraz procesów rozrostowych. Tymczasem, jak wykazują spostrzeżenia Scharenberga i Drew (1954) i Konowałowa (1960) nad genezą nagich jąder w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym i nasze własne obserwacje na materiale encefalopatii pochodzenia wątrobowego, komórki Alzheimerera typu II stanowią wyraz zwyrodnienia komórki glejowej. W impregnacji złotowej ujawniają się one jako pozbawione wypustek, otoczone fragmentami rozpadłego ciała komórkowego, jądra. Spostrzegane stosunkowo często w ich otoczeniu skupienia szarozielonkowego barwika stanowią, jak się wydaje, nagromadzone produkty ich zwyrodnienia, które badanie histochemiczne pozwala określić jako związki gliko-fosfolipidowe.

Obserwowane pośrednie formy jąder glejowych, tzw. glej wątrobowy Stadlera, stanowią w świetle naszych obserwacji kolejne sekwencje przeobrażania się prawidłowego jądra astrocytu w komórkę Alzheimerera typu II.

Uszkodzenie gleju leży również u podstaw drugiego zasadniczego elementu obrazu morfologicznego encefalopatii pochodzenia wątrobowego, a mianowicie stanu gąbczastego tkanki nerwowej. Charakter morfologiczny ognisk zgąbczenia oraz brak ich bezpośredniego związku z naczyńiami, różnicuje spostrzegane przez nas zmiany od stanu gąbczastego, rozwijającego się w wyniku rozległych ubytków komórek nerwowych oraz stanowiącego następstwo okołonaczyniowego zaniku tkanki, spotykanego w przebiegu zaawansowanego stwardnienia naczyń. Stan gąbczasty, spotykany w przypadkach encefalopatii wątrobowej, stanowi wyraz daleko posuniętych uszkodzeń tkankowych i jest następstwem metaboliczno-transportowej niewydolności gleju. Stojąc na stanowisku powszechnie akceptowanego poglądu, że astrocyty stanowią drogę transportu elektrolitów, wody i koloidów do i od neuronów (Bignami i Palladini 1965), należy przyjąć, że uszkodzenie astrogleju jako kanału transportu metabolitów, a przede wszystkim wody i elektrolitów (Gerschenfield i De Robertis 1961), może z łatwością prowadzić do zakłóceń tego transportu, których wyrazem jest powstawanie stanu gąbczastego. Potwierdzeniem tego poglądu są najnowsze prace Bignami i Palladiniego (1965) nad doświadczalnym wywołaniem stanu gąbczastego.

Wybitne zdolności kompensacyjne tkanki glejowej, wyrażające się morfologicznie jej przerostem i rozplemem, powodują, że przez długi okres czasu nie dochodzi do tak głębokiego zakłócenia czynności transportowej gleju, której wyrazem byłoby powstawanie stanu gąbczastego. Przy ciągłym działaniu czynnika uszkadzającego, jakie ma miejsce w przypadkach przewlekłych marskości wątroby, lub innych zakłóceń krążenia wrotnego, a zwłaszcza przy jego pogłębieniu przez założenie chirurgicznego zespolenia żylnego, dochodzi do wyczerpania mechanizmów kompensacyjnych i do powstawania ognisk zgąbczenia tkanki. Ogniskowy charakter stanu gąbczastego, a zwłaszcza jego predylekcyjne występowanie w pewnych okolicach mózgowia, takich jak głębokie warstwy kory, okolica bezpośrednio podkorowa, skorupa i jądro zębate mózdzku, wskazują na możliwość istnienia drugiego czynnika, biorącego udział w mechanizmie kompensacyjnym, a mianowicie czynnika naczyniowego. Sieć naczyniowa mózgu, a zwłaszcza kory mózgowej, charakteryzuje się znacznym bogactwem i obfitością połączeń obocznych, zapewniających pełne ukrwienie tkanki nawet w przypadkach zamknięcia dopływu krwi z głównych źródeł ukrwienia. Badania Lazorthesa i wsp. (1960) i van den Bergha (1961), Zülcha (1955) i Lindenberga (1957) wykazały, że istnieją na terenie ośrodkowego układu nerwowego okolice charakteryzujące się uboższym unaczynieniem i mniejszymi możliwościami wyrównania zaburzeń w krążeniu.

Są to, między innymi, okolica pogranicza korowo-podkorowego stanowiąca styk powierzchniowego i głębokiego systemu naczyń mózgowych, oraz styki zakresów unaczynienia tętnic mózgowych. Poprzednie badania Brzeżickiego (1937) i Konowałowa (1960) wykazały podobne stosunki w szeregu innych okolic, najczęściej zajętych przez ogniska zgąbczenia, przede wszystkim grzbietowo-zewnętrznej części skorupy. Okolice te, w naszym materiale, wykazywały charakterystyczne nasilenie procesów rozrostowych gleju. Wydaje się, że w okolicach tych (zwłaszcza w styku korowo-podkorowym) przy mniejszych możliwościach kompensacyjnych układu naczyniowego, wynikających ze specjalnych stosunków anatomicznych, dochodzi wcześniej do ujawnienia się dekompensacji transportowej niewydolności gleju i pojawiania się ognisk zgąbczenia. Możliwość tego patomechanizmu zgąbczenia tkanki nerwowej w przypadkach korowo-podkorowej postaci choroby Wilsona podnosiliśmy uprzednio (Mossakowski, Kasperek, Rościszewska 1964).

Wydaje się również, że w niewydolności metaboliczno-transportowej gleju należy szukać patogenetycznych źródeł występowania w znacznej ilości przypadków encefalopatii pochodzenia wątrobowego, zwłaszcza w grupie powikłanej śpiączką, obrzęku mózgu.

Zagadnienie komórek Opalskiego wymaga odrębnego omówienia ze względu na fakt, że uważane one były przez ich odkrywcę za patognomiczne dla zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego. Lehoczky (1934), van Bogaert i Wilkoeck (1936), Scharenberg i Drew (1954), Boudin i Pepin (1959) i Konowałow (1960), poddając w wątpliwość ich odrębność w stosunku do I typu komórek Alzheimerera, nie kwestionowali ich swoistości. Wyłom w tych poglądach stanowiły obserwacje Kryspina Exnera (1930), który opisywał podobne elementy komórkowe w przypadkach kiły mózgu, oraz Stadlera (1936), który znalazł komórkę Opalskiego w przypadku młodzieńczej marskości wątroby. Wydaje się, że fakt ich znalezienia w 9 przypadkach encefalopatii pochodzenia wątrobowego w naszym materiale przesądza w sensie ujemnym ich patognomiczność dla choroby Wilsona.

Przeprowadzona przez nas histochemiczna analiza zarówno przypadków zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego (Mossakowski 1965), jak i encefalopatii pochodzenia wątrobowego wskazuje, że w obu przypadkach mamy do czynienia z nagromadzeniem w protoplazmie komórek Opalskiego związków o charakterze mukopolisacharydów. Jediną stwierdzaną różnicą w chemicznej strukturze tych substancji była zawartość miedzi w przypadkach choroby Wilsona, a jej brak — w encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Fragmentaryczność naszych danych histochemicznych, spowodowana rzadkością występowania komórek

Opalskiego w encefalopatii wątrobowej, wymaga dalszego potwierdzenia dotychczasowych obserwacji.

Otwartą pozostaje sprawa pochodzenia komórek Opalskiego w encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Potwierdzając na podstawie własnych obserwacji pogląd, że w chorobie Wilsona powstają one w wyniku przekształcenia komórek Alzheimera typu I, sugerowałem równocześnie możliwość ich bezpośredniego pochodzenia z astrocytów. Ta droga ich powstawania w encefalopatii wątrobowej, wobec niestwierdzenia w żadnym z naszych przypadków komórek Alzheimera typu I, wydaje się jedyną.

Podkreślić przy tym wypada, że komórki Opalskiego, stosunkowo pospolite w większości przypadków zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego, są niezmiernie rzadkie, w przypadkach encefalopatii wątrobowej, stanowiąc przy tym zjawisko spotykane wyłącznie w patologii ludzkiej.

Największą ilość dyskusji i kontrowersji do dziś budzi sprawa stosunku encefalopatii pochodzenia wątrobowego do zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego. U jej źródeł leży podobieństwo obrazu klinicznego oraz wybitna zbieżność patomorfologii układu nerwowego, a w pewnej mierze również i zmian elektroencefalograficznych. Podobieństwo obrazu klinicznego i morfologicznego jest niekiedy tak duże, że cały szereg przypadków, które dziś możemy niewątpliwie zaklasyfikować jako encefalopatie wątrobowe, opisane zostały jako specjalna postać zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego; wymienię tylko przypadki Baltazana (1936), Inose (1952) czy Guillaína i wsp. (1954).

Podobieństwo patomorfologii obu zespołów wynika z faktu, że elementy obrazu morfologicznego są dla nich obu wspólne. W obu przypadkach występuje bogaty zespół zmian glejowych, typowy dla obu jest stan gąbczasty, występujący w utkaniu tych samych struktur układu nerwowego, jak również w obu występują różnego nasilenia nieswoiste zwyrodnienia komórek nerwowych. Zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe charakteryzuje się ponadto znamienym uszkodzeniem naczyń mózgowych, które na ogół nie występują w encefalopatii wątrobowej. Niekiedy jednak komponenta naczyniowa w chorobie Wilsona jest bardzo mało zaznaczona. Dotychczasowe obserwacje potwierdzają zawodność większości morfologicznych kryteriów różnicujących. Uważane przez Opalskiego (1936, 1949) i Greenfielda (1958) za patognomiczne dla choroby Wilsona, komórki Opalskiego występują również w encefalopatiach wątrobowych (Stadler 1936, Mossakowski 1965). Wydaje się w chwili obecnej, że występowanie komórek Alzheimera typu I jest bardziej znamieną cechą różnicującą. Jak wynika z danych piśmiennictwa i naszych własnych obserwacji, nie występują

one nigdy poza zwyrodnieniem wątrobowo-soczewkowym. Pomocniczym elementem różnicującym jest obecność wtrętów glikogenowych w nagich jądrach w encefalopatii wątrobowej, a ich brak, w chorobie Wilsona. Ich względną jednak wartość podkreśla fakt znalezienia takich samych wtrętów śródjądrowych, w przypadkach zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego (Shiraki 1965).

Jedynym pewnym obecnie elementem różnicującym (poza obrazem klinicznym i całokształtem badań laboratoryjnych) oba zespoły jest stwierdzenie podwyższonego poziomu miedzi w mózgu. Kapryśność metod histochemicznych na miedź oraz jej wrażliwość na działanie całego szeregu czynników utrwalających, odpowiedzialnych za uzyskanie ujemnych wyników badań histochemicznych w całym szeregu przypadków niewątpliwej choroby Wilsona (Green 1955, Howell 1955, Okinaka i wsp. 1961) powodują, że pewne i jednoznaczne zróżnicowanie obu zespołów w przypadkach skrajnych przekracza granice badań morfologicznych. Jedynie chemiczne badanie zawartości miedzi w mózgu pozwala na pełne zróżnicowanie zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego i encefalopatii wątrobowej. Dla ilustracji tego zagadnienia przedstawiamy wyniki badań chemicznych, przeprowadzonych na naszym materiale przez Smiałka i wsp. (1965), a mających na celu określenie zawartości miedzi w mózgach chorych z objawami encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Wykonano badanie zawartości miedzi w różnych okolicach ośrodkowego układu nerwowego, w przedstawionych w tej pracy 2 przypadkach encefalopatii wrotno-układowej i w 1 przypadku zwykłej encefalopatii wątrobowej, porównując uzyskane wyniki z danymi z 1 przypadku choroby Wilsona i 1 przypadku choroby nieneurologicznej, traktowanego jako wzorzec norm pracownianych. Zaczepnięte z pracy Smiałka i wsp. (1965) wyniki przedstawione są w tabeli 5. Otrzymane w przypadkach encefalopatii wrotno-układowej i zwykłej encefalopatii wątrobowej wyniki, jakkolwiek wyższe niż w przypadku kontrolnym, są znacznie niższe niż w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym i mieszczą się w granicach normy zawartości miedzi w mózgu (Warren, Earl, Thompson 1960). Dane te uzyskane na naszym materiale potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia Gublera i wsp. (1957). Do wyjątków natomiast należą przypadki (jak opisany przez Mozai i wsp. 1962), w których obok motyliczności układu wrotnego, stanowiącej częste podłoże encefalopatii wrotno-układowej, istniał pełny kliniczny, morfologiczny i biochemiczny zespół zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego. Wydaje się, że przypadek ten mimo mylących zmian w układzie żyły wrotnej i sporadycznego charakteru, należy traktować jako chorobę Wilsona, powikłaną motylicznością japońską wątroby.

Tabela 5. Zestawienie zawartości miedzi w poszczególnych strukturach mózgu w encefalopatii wrotno-układowej i encefalopatii wątrobowej w $\gamma/1$ g

Table 5. Copper content of different brain structures in portosystemic and hepatic encephalopathy in $\gamma/1$ g

Okolica mózgu Brain region	Encefalopatia wrotno-układowa Portosystemic encephalopathy		Encefalopatia wrotno-układowa Portosystemic encephalopathy		Encefalopatia wątrobowa Hepatic encephalopathy		Zwyrod. wątrobo- wo-soczewkowe Hepatolenticular degeneration		Choroba nieneuro- logiczna Nonneurologic disease	
	Zawar- tość Cu na 1 g mokrej wagi Content of Cu per moist weight	Zawar- tość Cu na 1 g suchej tk. Content of Cu per dry weight	Zawar- tość Cu na 1 g mokrej wagi Content of Cu per moist weight	Zawar- tość Cu na 1 g suchej tk. Content of Cu per dry weight	Zawar- tość Cu na 1 g mokrej wagi Content of Cu per moist weight	Zawar- tość Cu na 1 g suchej tk. Content of Cu per dry weight	Zawar- tość Cu na 1 g mokrej wagi Content of Cu per moist weight	Zawar- tość Cu na 1 g suchej tk. Content of Cu per dry weight	Zawar- tość Cu na 1 g mokrej wagi Content of Cu per moist weight	Zawar- tość Cu na 1 g suchej tk. Content of Cu per dry weight
Okolica czołowa (kora) Frontal region (cortex)	4,4	27,29	16,28	111,27	6,35	32,4	17,27	109,0	4,21	23,4
Okolica czołowa (ist. biała) Frontal region (white sub- stance)	7,92	28,87	8,0	27,7	11,4	33,7	64,42	198,0	7,33	22,1
Spoidło wielkie mózgu Corpus callosum	15,11	48,63	8,93	30,21	15,2	49,3	52,2	174,6	4,15	12,9
Okolica potyliczna (kora) Occipital region (cortex)	4,33	23,3	7,9	47,16	15,36	97,74	62,05	389,86	4,33	23,3
Okolica potyliczna (ist. biała) Occipital region (white sub- stance)	12,62	45,4	9,05	33,11	13,66	65,02	63,98	224,55	5,33	16,36
Skorupa Putamen	—	—	6,47	33,13	7,63	38,8	52,24	370,0	7,85	35,1
Jądro ogoniaste Caudate nucleus	—	—	—	—	—	—	51,12	310,81	—	—
Gałka biała Globus pallidus	—	—	11,14	50,93	21,31	65,02	43,77	205,8	9,83	33,9
Wzgórze Thalamus	14,29	67,32	—	—	12,55	51,9	26,5	139,68	5,76	24,04
Móżdżek (kora) Cerebellum (cortex)	6,78	31,92	7,72	52,43	—	—	17,89	95,13	4,93	28,9
Móżdżek (ist. biała) Cerebellum (white substance)	5,57	18,34	5,41	20,12	—	—	47,78	168,7	10,84	35,1

Podkreślić przy tym należy istotną wartość badania miedzi w mózgu, a nie wyłącznie w wątrobie, gdyż jak wykazały badania Okamoto i wsp. (1939), Portera i Adamsa (1956), Gublera i wsp. (1957) oraz Butta i wsp. (1958), poziom miedzi w wątrobie w przypadkach banalnych marskości zanikowych może być znacznie podwyższony, jakkolwiek nie osiąga nigdy tak wysokich wartości, jakie spotyka się w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym. Z drugiej zaś strony, opisywano niewątpliwe przypadki choroby Wilsona z normalną zawartością miedzi w wątrobie (Okinaka i wsp. 1961). W żadnym natomiast z opublikowanych przypadków encefalopatii wątrobowej (w których wykonano badanie chemiczne) nie stwierdzono podwyższonej zawartości miedzi w mózgu.

O podobieństwie patomorfologii układu nerwowego w chorobie Wilsona i encefalopatii wątrobowej nie decydują podobieństwa etiologiczne, lecz zbieżność mechanizmu patogenetycznego tych uszkodzeń. Na podstawie naszych obserwacji nad encefalopatią pochodzenia wątrobowego i w wyniku konfrontacji ich ze spostrzeżeniami patomorfologicznymi nad chorobą Wilsona, poczynionymi przez takich autorów jak: Scharenberg i Drew (1954), Konowałow (1960) i Inose i Tsuda (1963) wydaje się, że w obu przypadkach, u podstaw zmian tkankowych leży pierwotne głębokie uszkodzenie astrogleju, prowadzące do jego czynnościowej niewydolności. Istotną różnicą patogenetyczną między obu zespołami jest współistnienie w chorobie Wilsona równoległego do gliopatii uszkodzenia naczyń, podkreślanego w szeregu prac poświęconych zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowemu (Braunmühl 1930, Brzezicki 1936). Ten czynnik naczyniowy (Angioplastische Faktor Brzezickiego) decydowałby o większym bogactwie i nasileniu zmian morfologicznych w chorobie Wilsona, w porównaniu z encefalopatią wątrobową.

Określenie mechanizmu uszkodzenia gleju i odpowiedzialnego za nie czynnika etiologicznego, jak również ocena powiązań etiopatogenetycznych pomiędzy gliopatią wilsonowską i gliopatią w encefalopatii wątrobowej przekracza możliwości morfologa. Wydaje się natomiast godna uwzględnienia hipoteza Portera (1964), który przypuszcza, że możliwość blokowania przez miedź nagromadzoną w mózgu w chorobie Wilsona układów enzymatycznych przemiany amoniaku w mózgu, może stanowić ogniwo zespalające mechanizmy patogenetyczne obu zespołów chorobowych. Do tego samego sprowadza się zestawienie obserwacji Vogla i Kemperera (1963) nad działaniem miedzi na tkankę nerwową i Bessmana i Bessmana (1955) nad mechanizmem działania na nią amoniaku, uważanego za czynnik uszkadzający tkankę, w ence-

falopatii wątrobowej. Z badań wymienionych autorów wynika, że zarówno miedź, jak i amoniak wykazują toksyczność dla biologicznego transportu elektronów zachodzącego w cyklu Krebsa. Obie substancje wykazują powinowactwo do sąsiadujących ze sobą ogniw tego cyklu, a mianowicie miedź do dehydrogenazy bursztynowej, a amoniak do kwasu alfa-ketoglutazarowego. Wydaje się że uszkodzenie przemian w cyklu Krebsa może leżeć również u podstaw obserwowanych przez nas, wspólnych dla zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego i encefalopatii wątrobowej, identycznych histochemicznie zaburzeń metabolizmu węglowodanowego gleju.

Morfologiczno-opisowy charakter pracy nie zakłada dyskusji nad zagadnieniami klinicznymi encefalopatii pochodzenia wątrobowego. Wydaje się jednak, że obserwacje nasze upoważniają do wysunięcia pewnych sugestii, dotyczących rokowania w leczeniu operacyjnym chorych z długotrwałym przewlekłym uszkodzeniem wątroby, wynikających z morfologicznego stanu ośrodkowego układu nerwowego.

Spostrzeżenia nasze wskazują, że praktycznie w każdym przypadku przewlekłej choroby wątroby znajdujemy oznaki uszkodzenia układu nerwowego, które w znacznej większości przypadków nie znajdują odbicia w ich obrazie klinicznym. Obserwacje nasze stanowią morfologiczne potwierdzenie elektroencefalograficznych spostrzeżeń Parson-Smith i wsp. (1957), oraz Foleya i wsp. (1950), którzy stwierdzali pospolite występowanie nieprawidłowości w zapisie EEG u ludzi z banalnymi i przewlekłymi chorobami wątroby, nie zdradzających klinicznie objawów neurologicznych. Stan ten można by określić jako stan równowagi chwiejnej. W przypadku zaawansowanym zadziałanie dodatkowych czynników uszkadzających prowadzi do jej załamania, przejawiającego się wystąpieniem objawów klinicznych.

Do powszechnie uznanych czynników uszkadzających należy przeciążenie dietą bogatobiałkową (Summerskill i wsp. 1956), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, prowadzące do wzmożonej produkcji substancji azotowych, krwotoki do przewodu pokarmowego (Sherlock i wsp. 1956).

Spostrzeżenia kliniczne poczynione na naszym materiale ludzkim wskazują, że śpiączka wątrobowa w wielu przypadkach poprzedzona była krwawieniem do przewodu pokarmowego, podobnie 6 chorych zmarło wśród obrazu śpiączki wątrobowej, która rozwinęła się wkrótce po wykonaniu zabiegu operacyjnego. Wydaje się, że zabieg operacyjny stanowi taki sam dodatkowy czynnik uszkadzający. Jego mechanizm jest złożony. Podstawowe znaczenie ma — jak można przypuszczać — skierowanie, w wyniku operacji, do krążenia układowego peł-

nego strumienia krwi jelitowej, która przed zabiegiem przynajmniej częściowo była detoksykowana przez wątrobę. Dodatkową rolę odgrywa sam uraz operacyjny, powstawanie produktów rozpadu tkankowego, obniżenie ciśnienia krwi, śród- i pooperacyjne krwawienie i in. Wszystkie te czynniki działają na uszkodzony już poprzednio układ nerwowy. Los pooperacyjny chorego w tym przypadku uzależniony jest w dużej mierze od stanu wyjściowego jego układu nerwowego. Wnioskiem nasuwającym się z tego rozumowania jest konieczność dokładnego badania układu nerwowego przed zabiegiem operacyjnym. Poza klinicznym badaniem neurologicznym powinno ono obejmować również czulsze na zachodzące zmiany w układzie nerwowym badanie elektroencefalograficzne.

Znajdujący się w naszym posiadaniu materiał chorych po wykonaniu zespolenia wrotno-ciecznego jest zbyt mały, żeby pozwalał na wyciąganie wniosków ogólnych, co do dalszych losów chorych po zabiegu. U obu jednak chorych z kilkuletnim okresem przeżycia pooperacyjnego rozwinął się pełny kliniczny i morfologiczny zespół encefalopatii wrotno-układowej. Podobne obserwacje na większym materiale poczynili Sherlock i wsp. (1954) i Summerskill i wsp. (1956), którzy podkreślają istotny udział w rozwijaniu się zespołu klinicznego dodatkowych czynników uszkodzających, przede wszystkim zwiększonej przemiany ciał azotowych. Wydaje się, że w jednym z naszych przypadków odmiedniczkowe zapalenie nerek ze związanymi z nim zaburzeniami w gospodarce elektrolitowej stanowiło czynnik precypitujący zespół kliniczny. Na tę rolę dodatkowej patologii nerkowej wskazuje ujawnianie się zespołu psychiatryczno-neurologicznego przy każdorazowym zaostrzeniu procesu nerkowego. Na tego typu rolę czynników dodatkowych wskazują również nasze obserwacje na psach. Większość z psów przedstawionych w pracy zginęła wśród objawów śpiączki wątrobowej. Przy tym, nie tylko dieta mięsna — co jest faktem oczywistym, od pierwszych doświadczeń przeprowadzonych z przetoką Ecka — ale również przejściowe, znaczne obniżenie ciśnienia krwi pogłębiało uszkodzenie morfologiczne układu nerwowego. Zmiany morfologiczne w mózgach psów poddanych diecie mięsnej lub szokowi hemostatycznemu były identyczne, lub cięższe, niż w pozostałej grupie zwierząt, mimo krótszego czasokresu przeżycia po założeniu przetoki Ecka.

WNIOSKI KOŃCOWE

1. Ostre i przewlekłe uszkodzenia wątroby i zaburzenia w krążeniu wrotnym, powstające u ludzi w wyniku różnorodnych chorób wątroby i układu żyły wrotnej, a odtworzone w doświadczeniu na zwierzętach,

prowadzą do powstawania zmian patologicznych na terenie ośrodkowego układu nerwowego, które przy znacznym zaawansowaniu procesu chorobowego lub w niekorzystnych warunkach ogólnoustrojowych ujawniają się w postaci zespołu klinicznego encefalopatii wątrobowej (encefalopatii wrotno-układowej) lub śpiączki wątrobowej.

2. Obraz zmian mózgowych jest identyczny w podstawowym wzorcu reakcji tkankowej we wszystkich przypadkach, niezależnie od rodzaju uszkodzenia wątroby lub zakłócenia krążenia wrotnego, u ludzi, a rodzaju czynnika uszkadzającego u zwierząt doświadczalnych.

3. Obraz morfologiczny zmian mózgowych jest modyfikowany w sposób istotny ostrością procesu uszkadzającego wątrobę lub zakłócającego krążenie wrotne, zespołem dodatkowych czynników ogólnoustrojowych, takich np., jak znaczny spadek ciśnienia krwi, nasilenie procesów miażdżycowych itp., oraz różnicami gatunkowymi zwierząt doświadczalnych.

4. Nie ma istotnych jakościowych różnic w obrazie morfologicznym przypadków, w których uszkodzenie wątroby prowadzi do śpiączki wątrobowej, w porównaniu z grupą bezśpiączkową. Nie istnieje również odrębny jakościowo obraz morfologiczny zespołu zwanego *encephalopathia porto-systemica*. Występujące tu zmiany stanowią pogłębienie uszkodzeń spotykanych w przebiegu zwykłej encefalopatii pochodzenia wątrobowego.

5. Podstawową rolę w encefalopatii pochodzenia wątrobowego odgrywa pierwotne uszkodzenie gleju tak protoplazmatycznego, jak i włókienkowego. Ta pierwotna gliopatia, której wyrazem morfologicznym jest współistnienie zmian wstecznych i rozrostowych gleju, stanowiących wyraz jego czynności kompensacyjnych, oraz występowanie specjalnych form komórkowych, znanych pod nazwą komórek Alzheimera typu II, gleju przejściowego i komórek Opalskiego, prowadzi do niewydolności czynnościowej astrogleju, dotyczącej przede wszystkim jego czynności metaboliczno-transportowej i reparacyjnej. Ta czynnościowa niewydolność gleju leży u podstaw zaburzeń mózgowych w encefalopatii pochodzenia wątrobowego.

6. Pozostałe elementy patomorfologii encefalopatii wątrobowej, a przede wszystkim stan gąbczasty tkanki nerwowej, stanowią następstwo zdekompensowanej niewydolności gleju. Rozkład ognisk zgęszczenia wskazuje na dodatkową rolę patogenetyczną czynnika naczyniowego, uwarunkowaną odrębnościami anatomicznymi sieci naczyniowej w poszczególnych okolicach mózgu.

7. Komórki Opalskiego nie stanowią swego rodzaju elementu morfologicznego zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego, ponieważ występują także w encefalopatii pochodzenia wątrobowego.

8. Uszkodzenie wątroby prowadzi do zaburzeń metabolizmu węglowodanowego astrocytów, którego wyrazem morfologicznym jest obecność śródjądrowych wtrętów glikogenowych i mukopolisacharydowych w komórkach Alzheimerera typu II i w gleju przejściowym, skupienia ziarnistego barwika, zawierającego związki wielocukrowe, w otoczeniu jąder makrogleju, jak również mukopolisacharydowa zawartość protoplazmy komórek Opalskiego.

9. Podobieństwa patomorfologii encefalopatii wątrobowej i choroby Wilsona wynikają ze zbieżności patomechanizmu uszkodzeń, które przy zasadniczych różnicach etiologicznych sprowadzają się w jednym i drugim przypadku, do pierwotnej gliopatii. Obraz morfologiczny zaawansowanej encefalopatii pochodzenia wątrobowego może być identyczny ze zmianami w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym. Jedyнным czynnikiem różnicującym jest wówczas biochemiczne oznaczenie zawartości miedzi w mózgu.

10. Obecność zmian patologicznych w mózgu większości chorych z przewlekłymi uszkodzeniami wątroby nakazuje ostrożność przy podejmowaniu decyzji, co do chirurgicznego leczenia nadciśnienia wrotnego oraz zachowania specjalnego trybu postępowania u chorych z wykonaną przetoką żylną. Dekompensacja czynnościowej niewydolności gleju prowadzi bądź do śpiączki wątrobowej w okresie bezpośrednio pooperacyjnym, bądź do wystąpienia zespołu encefalopatii wrotno-układowej w okresie późniejszym.

М. Я. Моссаковский

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ГИСТОХИМИЯ СПОНТАННЫХ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ ПЕЧЕНОЧНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Содержание

Исследования проводились на материале 36 случаев различных приобретенных острых и хронических повреждений печени у людей и на 36 крысах, у которых воспроизводили повреждение печени путем подавания малобелковой диеты и 10 собаках, у которых хирургически производили портокавальный анастомоз. Исследование центральной нервной системы проводилось с помощью гистологических и гистохимических методов.

На основании проведенных результатов автор приходит к следующим заключениям:

1. Острые и хронические повреждения печени и расстройства портального кровообращения, образующиеся у людей в течении различных заболеваний печени и воротной вены, воспроизводимые в эксперименте на животных, приводят к образованию патологических изменений в центральной нервной системе, которые при далеко зашедшем процессе, либо в неблагоприятных общеоргани-

ческих условиях проявляются в виде клинического синдрома почечной энцефалопатии (портальной-системной энцефалопатии) либо почечной комы.

2. Картина мозговых изменений в основном образце тканевой реакции идентична для всех случаев, независимо от вида повреждения печени либо нарушения portalного кровообращения у людей и, вида патогенного фактора у подопытных животных.

3. Морфологическая картина мозговых изменений существенно модифицируется остротой процесса повреждающего печень, либо нарушающего portalное кровообращение, совокупностью дополнительных общеорганических факторов, таких как значительное падение кровяного давления, выраженность атероматозного процесса и др., а также видовыми отличиями экспериментальных животных.

4. В случаях, в которых повреждение печени вызывает коматозное состояние, в сравнении с группой без комы нет существенных качественных различий морфологической картины. Не существует также качественно самостоятельной морфологической картины синдрома называемого *encephalopatia porto-systemica*. Наблюдаемые здесь изменения представляют собой усугубление тех изменений, которые наблюдаются в течении обыкновенной энцефалопатии почечного происхождения.

5. Основное значение в почечной энцефалопатии имеет первичное повреждение так протоплазматической, как и фиброзной глии. Эта первичная глиопатия, которой морфологическим проявлением является сосуществование регрессивных и пролиферационных изменений глии, являющихся доказательством ее компенсаторны функций, а также появление специальных клеточных форм, известных под названием клеток Алцгеймера II типа, переходной глии и клеток Опальского, ведет к функциональной недостаточности астроглии, которая относится прежде всего к ее метаболическо-транспортной и репараторной функции. Эта функциональная недостаточность глии и является базисом мозговых расстройств в почечной энцефалопатии.

6. Остальные элементы патоморфологии почечной энцефалопатии, а прежде всего спонгиозное состояние нервной ткани, являются последствием декомпенсированной недостаточности глии. Распределение очагов спонгиоза указывает на дополнительное патогенетическое значение сосудистого фактора, обусловленное анатомическими особенностями сосудистой сети в отдельных участках мозга.

7. Клетки Опальского не являются специфическим морфологическим элементом печеночно-чечевичной дегенерации, поскольку они наблюдаются также и в почечной энцефалопатии.

8. Повреждение печени приводит к расстройству углеводного метаболизма астроцитов, которого морфологическим проявлением является наличие внутриядерных гликогеновых и мукополисахаридных инклюзий в клетках Алцгеймера II типа и в переходной глие, накоплений зернистого пигмента, содержащего полисахаридные соединения в окружении ядер макроглии, а также мукополисахаридного содержимого протоплазмы клеток Опальского.

9. Сходство патоморфологии почечной энцефалопатии и болезни Вилсона объясняется сходством патомеханизма повреждений, которые при принципиально разных этиологических факторах в одном и во втором случае сводятся к первичной глиопатии. Морфологическая картина сильно выраженной энцефалопатии

печеночного происхождения может быть идентична с изменениями в печеночно-чечевичной дегенерации. Единственным дифференцирующим фактором является в тех случаях определение содержания меди в мозгу.

10. Наличие патологических изменений в мозгу большинства больных с хроническими повреждениями печени указывает на необходимость осторожного подбора больных к операционному лечению портальной гипертензии и на проведение специального режима у больных с выполненным портокавальным анастомозом. Декомпенсация функциональной недостаточности глии либо приводит к печеночной коме в непосредственном послеоперационном периоде, либо к развитию синдрома портально-системной энцефалопатии в более позднем периоде.

M. J. Mossakowski

PATHOMORPHOLOGY AND HISTOCHEMISTRY OF SPONTANEOUS AND EXPERIMENTAL ENCEPHALOPATHY OF HEPATIC ORIGIN

Summary

The study material consisted of 36 cases of various types of acquired acute and chronic liver diseases in human patients, 66 rats in which hepatic lesions were induced by means of a low-protein diet, and 10 dogs in which the portal vein was anastomosed operatively with the vena cava or its branches. The central nervous system was studied with histological and histochemical methods. The following conclusions were reached:

1. Acute and chronic hepatic lesions and disorders in the portal circulation in humans in various diseases of the liver and portal vein, or induced experimentally in animals, lead to pathologic changes in the central nervous system. When these lesions are advanced, or under unfavorable conditions, they give rise to the clinical syndrome of hepatic encephalopathy (portal system encephalopathy) or hepatic coma.

2. The pattern of the cerebral lesions is identical with basic pattern of tissue reactions in all cases, regardless of the type of hepatic lesions or disorders of portal circulation in humans, and type of injury in animals.

3. Acute character of the process damaging the liver or portal circulation and additional systemic factors such as marked drop in blood pressure, intensity of atherosclerotic lesions, and species of the animal, significantly modify the morphologic pattern of the cerebral lesions.

4. No significant qualitative differences in the morphologic pattern were observed in cases in which the liver damage led to hepatic coma, compared with cases without coma. Also, the so-called syndrome of portosystemic encephalopathy is not accompanied by qualitatively different lesions. The lesions in these cases represent only more advanced damage than in ordinary hepatic encephalopathy.

5. Primary damage of the protoplasmatic and fibrous astroglia plays the fundamental role in encephalopathy of hepatic origin. This primary gliopathy, manifested morphologically in the form of degenerative and proliferative changes of the glia, constituting an expression of compensatory hypertrophy and proliferation and the appearance of special cell forms known as type Alzheimer cells, transitional

glia and Opalski cells, leads to functional insufficiency of the astroglia, mainly of its metabolic-transport and reparative functions. Functional insufficiency of the astroglia underlies the cerebral disorders in hepatic encephalopathy.

6. The remaining pathomorphologic elements in hepatic encephalopathy, especially spongy degeneration of the nervous tissue, are results of uncompensated glial insufficiency. Distribution of spongy foci points to an additional pathogenetic role of vascular factors, in accordance with the specific anatomic properties of the vascular network in different parts of the brain.

7. Opalski cells are not a specific morphologic element of hepatolenticular degeneration, since they occur also in hepatic encephalopathy.

8. Liver damage leads to disorders in the carbohydrate metabolism of astrocytes, which is manifested morphologically by intranuclear glycogen and mucopolysaccharide inclusions in the type II Alzheimer cells and transitional glia, accumulation of granular pigments containing polysaccharides around macroglial nuclei, and mucopolysaccharide content of the Opalski cells.

9. The pathomorphologic similarities between hepatic encephalopathy and Wilson's disease result from the convergence of the pathomechanism of the damage, which, despite fundamentally different etiology, lead to primary gliopathy in case of both conditions. The morphologic pattern of advanced hepatic encephalopathy may be identical with the pattern of the lesions in hepatolenticular degeneration. Estimation of the copper content of brain tissue is the only differential test in such cases.

10. Occurrence of pathologic brain lesions in most patients with liver damage indicates the need of caution when deciding on surgical treatment of portal hypertension, and special care of patients with surgical porto-caval shunt. Decompensated functional insufficiency of the glia leads to hepatic coma in the early postoperative period, respectively to portosystemic encephalopathy in later periods.

PISMIENNICTWO

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. Adams R. D., Foley J. M.: The neurological disorders associated with liver disease. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1953, 32, 198—237.
3. Alexander L.: The fundamental types of histopathologic changes encountered in cases of athetosis and paralis agitans. *Res. nerv. ment. dis. Proc.*, 1940, 21, 334.
4. Andre M. J., van Bogaert L.: Sur des hypercinesies symetriques et des mouvements-choreo-athetiques apparus au cours de la degenerescence aigue du foie. *Mtsch. Psychiat.*, 1947, 113, 71—78.
5. Baker A. B.: The central nervous system in hepatic disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1949, 8, 283—294.
6. Baker A. B.: Dyskusja nad referatem R. D. Adamsa i J. M. Foleya w *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 1953, 32, 233—234.
7. Balc J., Kapassy B.: The encephalitis in dog with Eck fistula fed on meat. *Arch. Path.*, 1932, 13, 80—97.
8. Baltazan D. M.: Hopato-cerebral syndrome (Wilson's disease). *Can. Med. Ass.*, 1936, 34, 544—545.

9. Baltazan M. A., Olszewski J., Zervas N.: Chronic porto-hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 1957, 16, 410—421.
10. van den Bergh R.: La vascularisation arterielle intracerebrale. *Acta Neurol. Belg.*, 1961, 11, 1013—1023.
11. Bessman S. P., Bessman A. N.: Cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with hypothesis for mechanism of hepatic coma. *J. Clin. Inv.*, 1955, 34, 622—628.
12. Bignami A., Palladini G.: Subacute spongyform encephalopathy (an exp. study). Vth. International Congress of Neuropathology. Abstracts. Zürich, 1965, 127.
13. van Bogaert L., Wilkoeck E.: Etude anatomo-clinique sur la degenerescence hepato-lenticulaire. *Rev. Neurol.*, 1936, 66, 461—497.
14. Boudin G., Pepin B.: Degenerescence hepato-lenticulaire. Masson et Cie. Paris, 1959.
15. Braunmühl A.: Die Rinden-Markkomponente in anatomischen Bild der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Ztsch. ges. Neurol. Psychiat.*, 1930, 130, 1—65.
16. Brouwer B.: The spleen, the liver and the brain. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1936, 29, 579—603.
17. Brzezicki E.: Über angio- und gliopatische Eigenschaften der Wilsonischen Krankheit u. der Pseudosklerose. *Zentrbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1937, 86, 119—120.
18. Butt E. M., Nusbaum R. E., Gilmour T. C. di Dic S. L.: Trace metal patterns in disease states: III Copper storage disease with consideration of juvenile cirrhosis, Wilson's disease and hepatic copper of the newborn. *Am. J. Clin. Path.*, 1958, 30, 479—497.
19. Cammermeyer J.: Deposition of iron in paraventricular areas of the human brain in hemochromatosis. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1947, 6, 111—127.
20. Crandal L. A. jun. Weil A.: Pathology of the central nervous system in diseases of the liver. *Arch. Neurol. Psych.*, 1933, 29, 1066—1083.
21. Dobberstein W.: Über einen Fall von Leberkoller der Pferde und dabei gefundenen Hirnveränderungen. *Dtsch. Tierartl.*, 1926, 34, 28—39.
22. Dymecki J.: Encefalopatia wątrobowa w przebiegu pierwotnego raka wątroby. *Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska*, 1965 (w druku).
23. Edelmann A., Leidler R.: Ein Fall von pankreo-hepatischem Syndrom mit toxisch encephalitischen Herden in den beiden hinteren Langsbindeln und im periaqueductuelle Grau der hinteren Vierhügel. *Confinia Neurol.*, 1938, 1, 202—216.
24. Erbslöh F.: Das Zentralnervensystem bei Leberkrankheiten. w *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie* red. F. Henke, O. Lubarsch, R. Rossle. 1958. Springer. Berlin, 13/2 B. 1645.
25. Farquer M. G., Hartmann J. F.: Neurological structures and relationships as revealed by electro microscopy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1957, 16, 18—39.
26. Foley M. J., Watson C. W., Adams R. D.: Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 1950, 161—165.
27. Franklin E. C., Bauman A.: Liver disfunction in hepato-lenticular degeneration. *Am. J. Med.*, 1953, 15, 450—458.
28. Gaupp R. jr.: Zur Frage hepato-encephaler Krankheitsbild. *Arch. f. Psychiat.*, 1938, 107, 422—438.
29. Gerschenfeld H. M., De Robertis E.: Submicroscopic morphology and function of glial cells. *International Review of Neurobiology*, 1961, 3, 1—35.

30. Glees P.: The biology of the neuroglia. w *Biology of Neuroglia* red. W. F. Windle. Ch. C. Thomas. Springfield, 1958.
31. Green C. L.: Histochemical demonstration of copper in a case of hepato-lenticular degeneration. *Am. J. Path.*, 1955, 31, 545—555.
32. Greenfield J. G.: *The spino-cerebellar degeneration*. Blackwell. Oxford, 1954.
33. Greenfield J. G.: Is hepato-lenticular degeneration a clinicopathological entity? *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1954, 57, 150—172.
34. Greenfield J. G.: *Neuropathology*. Arnold Ltd. London. 1958.
35. Gubler C. J., Brown H., Markowitz H., Cartwright G. E.: Studies on copper metabolism. Portal (Laennec's) cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.*, 1957, 36, 1208—1216.
36. Guillain G., Bertrand I., Godet-Guillain: Etude anatomique d'un cas de „syndrome, hepato-lenticulaire”. *Revue Neurol.*, 1954, 90, 169—186.
37. Hartmann J. F.: Identification of neuroglia in electron micrographs of normal nerve tissue. *Proceedings of the IV International Congress of Neuropathology*. Thieme G. Stuttgart, 1962, 3, 32—34.
38. Havens L. L., Child G. G.: Recurrent psychosis associated with liver disease and elevated blood ammonia. *New England. J. Med.*, 1955, 252, 756—759.
39. Heidegger E.: Das Zentralnervensystem bei parasitären Lebererkrankungen. *Arch. Tierheilk.*, 1935, 69, 329—342.
40. Heilbrunn G., Felsenfeld O., Scato P. (1945) — przytoczony za Erbslöhem F. poz. 24.
41. Herz E., Drew A. L.: Hepato-lenticular degeneration. Analysis of dyscinetic phenomena, relation of degrees of hepatic damage to course the disease, nervous disorders in ordinary diseases of liver. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1950, 63, 843—874.
42. Hilleman H.: Beitrag zur Frage der Gliaveränderungen bei Lebererkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Alzheimer — glia und ihre Bedeutung für die Westphal-Wilson Pseudosklerose. 1948. Inaug. Diss. Hamburg. — Przytoczone za Erbslöhem 1958, poz. 24.
43. Homburger F., Kelly T., jr., Naker T. R., Russfield A. B.: Sex effect on hepatic pathology from deficient diet and Safrol in rats. *Arch. Path.*, 1962, 73, 118—125.
44. Howell J. S.: Histochemical demonstration of copper in copper-fed rats in hepato-lenticular degeneration. *J. Path. Bacteriol.*, 1959, 77, 473—484.
45. Hurst E. W., Hurst P. E.: The aetiology of hepato-lenticular degeneration: exp. liver cirrhosis: poisoning with manganese and chloroform. *J. Path. Bacteriol.*, 1928, 31, 303—342.
46. Hyden H. S., Pigoń A.: A cytophysiological study of the functional relationship between oligodendroglial cells of Deiters nucleus. *J. Neurochemistry*, 1960, 6, 57.
47. Inose T.: Hepato-cerebral degeneration. A special type. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1952, 11, 401—408.
48. Inose T.: Neuropathologie der hepatozerebralen Erkrankungen nebst einigen histochemischen Bemerkungen. *Proceedings of the IV International Congress of Neuropathology*. G. Thieme. Stuttgart, 1953, V, 1, 170—173.
49. Inose T., Tsuda M.: Neuroglia in hepato-lenticular degeneration. *Morphology of neuroglia*. Glia Research Group. Red. Nakai J., Ch. C. Thomas. Springfield, 1963, 151—164.

50. Insabato L.: Alcune osservazioni sull' etiopatogenesi della degenerazioni epatolenticulari. L'alcoolismo come causae di degenerazioni epatonevroglica. Arch. gen di Neurol. Psychiat. Psychoanal., 1924, 4/5, 14—22.
51. Kirschbaum W.: Über eine Einfluss schweren Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. 1. Mitt. Gehirnbefunde bei acuter gelber Leberatrophy. Z. Neurol., 1922, 77, 536—582.
52. Kirschbaum W.: Einfluss schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. 2. Mitt. Gehirnbefunde nach tierexperimenteller Leberschäden. Leberschädigungen nach Unterbindung der a. hepatica und Guanidinvergiftung. Z. Neurol., 1923, 87, 50—83.
53. Kirschbaum W.: Einfluss schweren Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem 3. Mitt. Gehirnbefunde nach tierexperimentellen Leberschäden. Leberschädigungen nach Eck'schen Fisteloperationen und Phosphorvergiftung. Z. Neurol., 1924, 88, 487—532.
54. Klatzo I., Miquel J.: Observations on pinocytosis in nervous tissue. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1960, 19, 475—487.
55. Konowalów N. W.: Gepatolentikularnaja degeneracija. Medgiz. Moskwa, 1960.
56. Kraus E. J.: Chronischer Hirndruck und Leberverfettung. Virchows Arch., 1937, 300, 617—640.
57. Kremer M. : Neurological disorders in liver disease. Biochemical Aspects of Neurological Disorders. Oxford. Blackwell Sci Publ., 1959.
58. Kryspin-Exner. W.: Anatomische Befunde in einen Fall von Westphal-Strümpel'schen Pseudosklerose. Jb. Psychiat., 1930, 47, 251—275.
59. Lapham L. W.: A study of protoplasmic astrocytes in experimentally produced hepatic encephalopathy. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1961, 20, 305—309.
60. Lazorthes G., Poulhes J., Bastide G., Rouleau J., Amaral-Gomes F.: Les grands courants arteriels du cerveau. Recherche anatomique et deductions sur la pathogenie et la topographie des hemorrhagies cerebrales. La Presse Medicale, 1960, 68, 137—140.
61. Lehoczký T.: Beiträge zur Pathogenese der Wilson-Pseudosklerose Gruppe auf Grund von zwei Fällen. Arch. Psychiat., 1934, 102, 260—271.
62. Lescher F. G.: The nervous complications of infective hepatitis. British Med. J., 1944, 1, 554—556.
63. Lindenberg R.: Die Gefäßversorgung und ihre Bedeutung für Art und Ort von Kreislaufbedingten Gevebschäden und Gefassprozessen. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie — O. Lubarsch. F. Henke, R. Rössle. Springer. Berlin, 1957, 13/1.
64. Lüthy F.: Über die hepato-lenticulare Degeneration. Dtsch. Zeitsch. Nervenheilk., 1931, 123, 101—123.
65. McDermott W. V., Adams R. D.: Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. J. Clin. Invest., 1954, 33, 1—9.
66. Mahaim J.: La degenerescence hepato-lenticulaire. Arch. Suisses Neurol. Psychiat., 1920, 17, 283—306.
67. Mangum J., Lamous D., Friedlander W. J.: Neurologic changes in a patient with porto-caval shunt and the relationship to hepatic coma. Am. J. Med. 1956, 21, 306—311.
68. Mella H.: The experimental production of basal ganglia symptomatology in Macacus Rhesus. Arch. Neurol. Psychiat., 1924, 11, 405—417.

69. Miquel J., Haymaker W.: Glycogen accumulation in brain exposed to ionizing radiation and hyperoxemic conditions. Vth International Congress of Neuro-pathology. Abstracts. Zürich, 1965, 186.
70. Morgan L. O., Johnson C. A.: Experimental lesions in the tuber cinereum of the dog. Arch. Neurol. Psychiat., 1930, 24, 697—707.
71. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encephalopathia porto-systemica. Neuropatologia Polska, 1964, 2, 179—192.
72. Mossakowski M. J., Kasperek S., Rościszewska D.: Zwyródnienie wątrobowo-soczewkowe z przewagą uszkodzeń korowo-podkorowych. Neuropatologia Polska, 1964, 2, 145—166.
73. Mossakowski M. J.: Some aspects of the morphology and histochemistry of the cerebral changes in hepatic coma. Vth. International Congress of Neuropathology. Abstracts. Zürich, 1965, 240.
74. Mossakowski M. J.: Some remarks on the morphology and histochemistry of the so-called Opalski cells. Acta Neuropath., 1965, 4, 659—668.
75. Mozai T., Watanabe., Yoshizawa K., Kaneto A., Fujii J., Ozawa T., Terao T., Ogi-hara K., Tsubaki T., Yoshikawa M., Okinaka S.: Abnormal copper metabolism and Keiser Fleischer corneal ring associated with schistosoma infection. Neurology, 1962, 12, 540—546.
76. Murphy T. L., Chalmers T. C., Eckhardt D., Davison C. S.: Hepatic coma: clinical and laboratory observations on 40 patients. New England J. Med., 1948, 239, 605—612.
77. Nikolajew V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn. Virchows Archiv., 1937, 299, 309—315.
78. Nordgren B.: Lebercirrhose und Hirnveränderungen beim Säugling. Dtsch. Z. Nervenheilk., 1934, 133, 298—303.
79. Oka-moto K., Utamura M., Mikami G. (1939) — przytoczono za Okinaka i wsp. 1954 (poz. 80).
80. Okinaka S., Yoshika-wa M., Mozai T., Ogi-hara K., Watanabe H., Terao T., Ueda S., Hirai S.: Studies on hepato-cerebral disease. IV. Porto- systemic encephalopathy in chronic schistosomiasis Japonica. Arch. Neurol., 1962, 7, 1—9.
81. Okinaka S., Yoshikawa M., Toyoda M., Mozai T., Toyokura Y., Kameyama M.: Pathogenesis of hepato-cerebral disease in Wilson's disease. Histochemical study of copper in liver and brain. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 72, 573—578.
82. Okinaka S., Yoshikawa M., Toyokura Y., Mozai T., Uono M., Kameyama M., Watanabe H., Terao T., Muro T., Igata A., Ogiwara K., Tanabe H., Ueda T., Tsubaki T.: Studies on hepato-cerebral disease. III. Hepatolenticular degeneration in Japan with studies on copper metabolism. Neurology, 1961, 11, 792—799.
83. Omaru L.: Zur Histopathologie des Gehirns in Leberkranken. Fukuoka Acta Med., 1941, 34, 22—23.
84. Opalski A.: Über eine besondere Art von Gliazellen bei der Wilson — Pseudo-sklerose Gruppe. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1930, 124, 420—425.
85. Opalski A.: Histopatologia układu nerwowego. PZWL, Warszawa, 1949.
86. Osetowska E.: Zaniki kory mózdzku w przebiegu raka narządów wewnętrznych. Neuropatologia Polska, 1963, 1, 91—100.
87. Ostertag B. (1952) — przytoczony za Erbslöhem F. (poz. 24).
88. Polay S. L.: An electron microscopical study of neuroglia, Biology of Neuroglia. red. W. F. Windle. Ch. C. Thomas. Springfield, 1958.

89. Parson-Smith B. G., Summerskill W.H.J., Dawson H. M., Sherlock S.: The electroencephalograph in liver disease. *Lancet*, 1957, II, 867—871.
90. Pearse A.G.E.: *Histochemistry theoretical and applied*. Little Brown co. Boston, 1959.
91. Phillips G. B., Schwartz R., Gabuzda G. J., Davidson C. D.: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *New England J. Med.*, 1952, 247, 239—246.
92. Pollak E.: Zur Frage der Beziehungen von Leber und Gehirnerkrankungen. *Arb. Neurol. Inst. Wien Univers.*, 1927, 30, 148—162.
93. Pomerat Ch. M.: Functional concepts based the tissue culture studies on neuroglial cells. *Biology of Neuroglia*. red. W. F. Windle. Ch. C. Thomas. Springfield, 1958, 162—175.
94. Porter H., Adams R. D.: The copper content of brain and liver in hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1956, 15, 61—64.
95. Porter H.: Tissue copper proteins in Wilson's disease. *Arch. Neurol.*, 1964, 11, 341—349.
96. Rakowska J.: *Konsultacja osobista*. 1962.
97. Rapport B.J.: Über Wechselbeziehungen zwischen Leber und Gehirn. *Z. Neurol.*, 1930, 126, 473—498.
98. Richter R. B.: The pallial component in hepatolenticular degeneration. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1948, 7, 1 — 18.
99. Riddel A. G., Kopple P. N., McDermott W. V. jr.: The etiology of meat intoxication in the Eck fistula dog. *Surgery*, 1954, 36, 675—684.
100. Rutledge R. F., Neubuerger K. L.: Icterus of adult brain. *Am. J. Path.*, 1942, 18, 153—162.
101. Scharenberg K., Drew A. L. jr.: The histopathology of Wilson's disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1954, 13, 181—190.
102. Scherer H. J.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirnveränderungen. *Virchows Archiv.*, 1933, 288, 333—345.
103. Schulman S., Barbeau A.: Wilson's disease: A case with almost total loss of cerebral white matter. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1963, 22, 105—119.
104. Sherlock S., Summerskill W. H. J., White L. P., Phear A. E.: Portal systemic encephalopathy: neurological complication of liver disease. *Lancet*, 1954, II, 454.
105. Sherlock S., Summerskill W. H. J., Dawson A. M.: The treatment and prognosis of hepatic coma. *Lancet.*, 1956, II, 689—694.
106. Shikata S.: *Przytoczony wg Inose T. (poz. 48)*.
107. Shiraki H.: Neuropathology of systemic lupus erythematodes in comparison with rheumatic encephalopathy. II International Colloquium on Actual Encephalitides. *Neuropatologia Polska*, 1965 (w druku).
108. Shiraki H.: *Konsultacja osobista*. 1965.
109. Spielmeyer W.: *Histopathologie des Nervensystem*. Springer. Berlin, 1922.
110. Stadler H.: Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirnveränderungen. *Z. Neurol.*, 1936, 154, 626—657.
111. Standerfer S. B., Handler P.: Fatty liver induced by orotic acid feeding. *Proc. Soc. Exp. Biol., Med.*, 1955, 90, 270—271.
112. Stockes J. F., Owen J. R., Holmes E. G.: Neurological complications of infective hepatitis. *Brit. Med. J.*, 1945, 2, 642—644.

113. Summerskill W. H. J., Davidson E. A., Sherlock S., Steiner R. E.: The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and an extensive portal collateral circulation. *Quart. J. Med.*, 1956, 25, 245.
114. Smiałek M., Wiśniewski H., Zalewska T.: Topografia ilościowa miedzi w chorobie Wilsona i w encefalopatii wrotno-układowej. *Neuropatologia Polska*, 1965 (w druku).
115. Uzman L. L.: Histochemical localization of copper with rubeanic acid., 1956, 5, 299—305.
116. Vogel F. S.: Nephrotoxic properties of copper under experimental conditions in mice. *Am. J. Path.*, 1960, 26, 699—712.
117. Vogel F. S., Evans J. W.: Morphologic alternations produced by copper in neural tissues with consideration of the role of the metal in the pathogenesis of Wilson disease. *J. Exp. Med.*, 1961, 113, 997—1004.
118. Vogel F. S., Kemper L.: Biochemical reactions of copper with in neural mitochondria with consideration of the role of the metal in the pathogenesis of Wilson disease. *Lab Invest.*, 1963, 12, 171—179.
119. Waggoner R. W., Malamud N.: Wilson's disease in light of cerebral changes following ordinary liver disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1942, 96, 410—423.
120. Walshe J. M.: Observations on the symptomatology and pathogenesis of hepatic coma, 1951, 20, 421—438.
121. Warren P. J., Earl C. J. Thompson R. H. S.: The distribution of copper in human brain. *Brain*, 1960, 83, 709—717.
122. Weltman B.: przytoczony za Erbslöhem F. (poz. 24).
123. Wiśniewska K.: Badanie morfologiczne nad zachowaniem się granicznej błony glejowej okołonaczyniowej w przypadkach miażdżycy naczyń mózgowych z nadciśnieniem i bez nadciśnienia. *Neuropatologia Polska*, 1965 (w druku).
124. Woods A. H., Pendleton L.: Fourteen simultaneous cases of acute degenerative striatal disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1925, 13, 549—572.
125. Zahorska A., Berger S., Kruś S.: Zmiana zawartości wit. A w chorobach i uszkodzeniach wątroby. *Odbitka PTL*, 1953, 8,
126. Zahorska A., Berger S., Kruś S.: Badania nad wit. A w chorobach wątroby. *Odbitka PTL*, 1955, 10/4.
127. Zillig G.: Neurologische und Psychopathologische Befunde bei Lebererkrankungen. *Arch. Psychiat. u. Z. Neurolog.*, 1948, 181, 21—40.
128. Zülch K. J.: On the circulatory disturbances in the borderline zones of the cerebral and spinal vessels. *Proc. of the II International Congress of Neurology 1955 Excerpta Med. Foundation. Amsterdam*, 1955.

Nadesłano: 11.X.1965.

Adres autora: Zakład Neuropatologii PAN, Warszawa, ul. Pasteura 3.

PODPISY POD RYCINY

Ryc. 1. Uszkodzone astrocyty w impregnacji metodą Cajala w przypadku ostrej śpiączki wątrobowej w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby. Widoczny nieregularny przebieg i fragmentacja wypustek. Bardzo znaczne uszkodzenie komórki widoczne w prawym dolnym rogu ryciny. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 1. Damaged astrocytes, impregnated by the method of Cajal, from a case of acute hepatic coma in the course of viral hepatitis. Irregular course and fragmentation of the process. A very markedly damaged cell in the lower left corner of the figure. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 2. Typowe komórki Alzheimerera typ II w przypadku encefalopatii wrotno-układowej. Ostro obrysowana gruba błona jądrowa, „puste” wnętrze komórki z widoczną na obwodzie metachromatyczną grudką chromatynową, naśladującą jąderko. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 2. Typical Alzheimer cells, type II, from a case of portosystemic encephalopathy. Sharply outlined, thick nuclear membrane, „empty” interior of the nucleus with a peripherally situated metachromatic chromatin granule imitating a nucleolus. H. E. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 3. Ognisko zgałbczenia tkanki nerwowej w przypadku encefalopatii wrotno-układowej. W sąsiedztwie jamek nie uszkodzone komórki nerwowe. Hematoksylina — eozyna. Pow. 135 ×.

Fig. 3. A focus of spongiosis of nervous tissue from a case of portosystemic encephalopathy. Intact nerve cells among the cavities. H. E. Magn. × 135.

Ryc. 4. Ognisko zgałbczenia tkanki nerwowej w podkorowej istocie białej w przypadku encefalopatii wrotno-układowej. Zwraca uwagę prawidłowe zabarwienie mieliny w otoczeniu i wśród jamek zgałbczalej tkanki. Heidenhain. Pow. 75 ×.

Fig. 4. A focus of spongiosis of nervous tissue in the subcortical white matter from a case of portosystemic-encephalopathy. Myelin surrounding the cavities and within them is normally stained Heidenhain. Magn. × 75.

Ryc. 5. To samo pole co na rycinie 4, w barwieniu hematoksyliną — eozyną. Ognisko zgałbczenia ciągnie się wąskim pasmem bezpośrednio pod korą mózgową. Pow. 75 ×.

Fig. 5. The same field as in Fig. 4, stained with hematoxylin-eosin. The spongiotic focus extends as a narrow band just under the cerebral cortex. Magn. × 75.

Ryc. 6. Rozległe pole zgałbczenia w grzbietowej części skorupy w przypadku encefalopatii wrotno-układowej. Zwraca uwagę nie zmieniona torebka wewnętrzna. Heidenhain. Pow. obj. 4 × ok. 5.

Fig. 6. Extensive area of spongiosis in the dorsal part of the putamen from a case of portosystemic-encephalopathy. The internal capsule is intact. Heidenhain. Magn. obj. × 4, oc. × 5.

Ryc. 7. Przerosłe astrocyty z pogranicza korowo-podkorowego z charakterystycznym uszkodzeniem ich wpustek. Przypadek encefalopatii w przebiegu zanikowej marskości wątroby. Cajal. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 7. Hypertrophic astrocytes from the cortico-subcortical junction with characteristic arrangement of processes. From a case of encephalopathy in the course of atrophic liver cirrhosis. Cajal. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 8. Typowe „nagie jądra” glejowe. Obok widoczne prawidłowe jądro oligodendrogleju. Przypadek encefalopatii w przebiegu zanikowej marskości wątroby. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 8. Typical glial „naked nuclei”. Normal nucleus of oligodendroglia. Encephalopathy in the course of atrophic liver cirrhosis. H. E. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 9. Komórka Alzheimerera typ II, zawierająca charakterystyczny PAS-dodatni wtęret śródjądrowy. Na obwodzie jądra pod błoną komórkową gromadzą się resztki chromatyny jądrowej. PAS. Pow. im. obj. 100 × ok. 15.

Fig. 9. Alzheimer type II cell containing characteristic PAS-positive intranuclear inclusion. Remnants of nuclear chromatin are accumulated in the peripheral part of the nucleus under the cell membrane. Magn. imm. obj. × 100, oc. × 15.

Ryc. 10. PAS-dodatnie ciało wtęretowe wypełniające znaczną część jądra komórki Alzheimerera typu II. PAS. Pow. im. obj. 100 × ok. 15.

Fig. 10. PAS-positive inclusion body filling most of the nucleus in a type II Alzheimer cell. PAS. Magn. imm. obj. × 100, oc. × 15.

Ryc. 11. Komórka Opalskiego z charakterystyczną ziarnistą protoplazmą i obwodowo położonym jądrem. Hematoksylina-eozyna. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 11. Opalski cell with characteristic granular protoplasm and peripheral nucleus. H. E. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 12. Ognisko mało zaawansowanego stanu gąbczastego na pograniczu kory mózgu. W jednej z jamek zgąbczenia widoczna komórka Opalskiego. Przypadek encefalopatii w przebiegu przerzutowego nowotworu złośliwego wątroby. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 8 × ok. 15.

Fig. 12. Focus of early spongy degeneration on the boundary of the cerebral cortex. In one of the spongy cavities there is an Opalski cell. Encephalopathy in the course of a malignant liver tumor metastasis. H. E. Magn. obj. × 8, oc. × 15.

Ryc. 13. Ognisko zaawansowanego stanu gąbczastego w zwojach podstawy. Przypadek encefalopatii w przebiegu marskości wątroby. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 8 × ok. 15.

Fig. 13. Focus of advanced spongy degeneration in the basal ganglia. Encephalopathy in the course of hepatic cirrhosis. H. E. Magn. obj. × 8, oc. × 15.

Ryc. 14. PAS-dodatnie ciało wtrętowe w przejściowej komórce glejowej. Barwienie metodą PAS po trawieniu diastazą. Wtręt zachowuje swoje zdolności barwienia się odczynnikami Schiffa. Obok widoczne, leżące w innej płaszczyźnie, jąderko. Pow. im. obj. 100 × ok. 15.

Fig. 14. PAS-positive inclusion body in a transitional glial cell, stained with Schiff's reagent. The nucleolus is in another plane nearby. Magn. obj. imm. × 100, oc. × 15.

Ryc. 15. Skupienie drobnych PAS-dodatnich ziarnistości w otoczeniu jądra astrogleju w korze mózgu. PAS. Pow. obj. 100 × ok. 15.

Fig. 15. Cluster of small PAS-positive grains around the nucleus in an astroglial cell in the cerebral cortex. Magn. obj. × 100, oc. × 15.

Ryc. 16. Analogiczne jak na rycinie 15 okołojądrowe ziarenka przy komórce Alzheimer'a typ II, dodatnio wybarwione Sudanem czarnym B. Pow. im. obj. 100 × ok. 15.

Fig. 16. As in Fig. 15, perinuclear grains in an Alzheimer type II cell stained with Sudan black B. Magn. imm. obj. × 100, oc. × 15.

Ryc. 17. Komórka Opalskiego wypełniona PAS-dodatnimi ziarnistościami. PAS. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 17. Opalski cell filled with PAS-positive grains. PAS. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 18. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Rozlane uszkodzenie mięszu wątroby. Niewielkie poszerzenie przestrzeni wrotnej. Rozplem kanalików żółciowych. Niewielkie skupienie elementów drobno-okrągło-komórkowych w przestrzeni wrotnej. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 20 × ok. 10.

Fig. 18. Rat. Experimental group (low-protein diet). Diffuse damage of the liver parenchyma. Slightly dilated portal space. Proliferating bile canals. Slight accumulation of small round cells in the portal space. H. E. Magn. obj. × 20, oc. × 10.

Ryc. 19. Ten sam preparat co na rycinie 18. Widoczne całkowite zatarcie struktury beleczkowej zrazika wątrobowego i wybitne uszkodzenie komórek wątrobowych. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 40 × ok. 10.

Fig. 19. The same preparation as in Fig. 18. Loss of trabecular structure of the hepatic lobule and advanced damage of the liver cells. H. E. Magn. obj. × 40, oc. × 10.

Ryc. 20. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa — octan miedzi). Część korowa nerki. Widoczne delikatne uszkodzenie nabłonka kanalików krętych. Hematoksylina-eozyna. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 20. Rat. Experimental group (low-protein diet and copper acetate). Cortical portion of the kidney. Delicate damage of the epithelium of the convoluted tubules. H. E. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 21. Ten sam przypadek co na rycinie 20. Część rdzenna nerki. Ogniskowe złuszczenie nabłonka kanalików nerkowych. Hematoksylina-eozyna. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 21. The same case as in Fig. 20. Medullary portion of the kidney. Focal desquamation of the epithelium in the renal tubules. H. E. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 22. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Rozplem komórek satelitowych gleju wokół komórki jądra zębatego mózdzku. Fiolet krezyłu. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 22. Rat. Experimental group (low-protein diet). Proliferation of satellite cells in the glia around a cell of the dentate nucleus of the cerebellum. Cresyl violet. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 23. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Rozplem gleju międzypęczkowego w podkorowej istocie białej. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. $20 \times$ ok. 7.

Fig. 23. Rat. Experimental group (low-protein diet). Proliferation of interfascicular glia in the subcortical white substance. H. E. Magn. obj. $\times 20$, oc. $\times 7$.

Ryc. 24. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Przerośnięte astrocyty kory mózgu, wykazujące cechy daleko posuniętego uszkodzenia ich wypustek. Cajal. Pow. obj. $20 \times$ ok. 15.

Fig. 24. Rat. Experimental group (low-protein diet). Hypertrophic astrocytes in the cerebral cortex with advanced damage of their processes. Cajal. Magn. obj. $\times 20$, oc. $\times 15$.

Ryc. 25. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Przerosłe astrocyty włóknikowe w podkorowej istocie białej, wykazujące cechy uszkodzenia ich wypustek. Cajal. Pow. obj. $20 \times$ ok. 15.

Fig. 25. Rat. Experimental group (low-protein diet). Hypertrophic fibrillar astrocytes in the subcortical white substance with damaged processes. Cajal. Magn. obj. $\times 20$, oc. $\times 15$.

Ryc. 26. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Komórka Alzheimera II w głębokiej warstwie kory. Hematoksylina-eozyna. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 26. Rat. Experimental group (low-protein diet). Alzheimer type II cell in the deep cortical layer. H. E. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 27. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Przejściowa komórka glejowa z istoty szarej około wodociągu mózgu. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 27. Rat. Experimental group (low-protein diet). Transitional glial cell from the gray substance around the aqueduct. H. E. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 28. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Przerośnięty astrocyt kory mózgu z prawie całkowitym rozpadem wypustek. Nierównomierne przejaśnienie protoplazmy spowodowane jest nagromadzeniem drobnych pęcherzyków wodniczkowych. Cajal. Pow. obj. $40 \times$ ok. 15.

Fig. 28. Rat. Experimental group (low-protein diet). Hypertrophic astrocyte in the cerebral cortex with almost completely disintegrated processes. Irregular translucence of the protoplasm caused by numerous small vacuolar vesicles. Cajal. Magn. obj. $\times 40$, oc. $\times 15$.

Ryc. 29. Szczur. Grupa doświadczalna (dieta niskobiałkowa). Ognisko gąbczastego rozrzedzenia tkanki nerwowej. Zwracają uwagę prawidłowo utrzymane osłonki mieliny i brak odczynu glejowego w otoczeniu ogniska. Klüver. Pow. obj. 20 × ok. 15.

Fig. 29. Rat. Experimental group (low-protein diet). Focus of spongy rarefaction of nervous tissue. Normal myelin sheaths and absence of glial reaction around the focus. Klüver. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 30. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Okres przeżycia 77 dni. Plackowate ubytki komórek nerwowych w korze mózgu. Fiolet krezyłu. Pow. obj. 20 × ok. 15.

Fig. 30. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Survived 77 days. Plaque-like defects of nerve cells in the cerebral cortex. Cresyl violet. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 31. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Wstrząs hemodynamiczny. Okres przeżycia 31 dni. Ubytek komórek dwupiramidowych w korze zawoju hipokampa. Fiolet krezyłu. Pow. obj. 4 × ok. 5.

Fig. 31. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hemodynamic shock. Survived 31 days. Loss of bipyramidal cells in the hippocampal gyrs. Cresyl violet. Magn. obj. × 4, oc. × 5.

Ryc. 32. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Wstrząs hemodynamiczny. Okres przeżycia 36 dni. Żle ograniczone ognisko zgęszczenia tkanki w podkorowej istocie białej. Klüver. Pow. obj. 8 × ok. 15.

Fig. 32. Eck fistula. Dog. Low-protein diet. Hemodynamic shock. Survived 36 days. Poorly outlined focus of spongy rarefaction of nerve tissue in the subcortical white substance. Klüver. Magn. obj. × 8, oc. × 15.

Ryc. 33. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Okres przeżycia 148 dni. Ognisko rozrzedzenia gąbczastego tkanki nerwowej w pniu mózgu. Zachowane prawidłowo osłonki mieliny w otoczeniu ogniska. Klüver. Pow. obj. 8 × ok. 15.

Fig. 33. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Survived 148 days. Focus of spongy rarefaction in the nerve tissue of the brain stem. Normal myelin sheaths around the focus. Klüver. Magn. obj. × 8, oc. × 15.

Ryc. 34. Pies. Przetoka Ecka. Dieta mięsna. Okres przeżycia 9 dni. Porozsuwane pasma oligodendrogleju w obrzękłej istocie białej mózgu. Porozsuwane są również pasma włókien nerwowych z prawidłowo utrzymanymi osłonkami mieliny. Klüver. Pow. obj. 20 × ok. 15.

Fig. 34. Dog. Eck. fistula. Meat diet. Survived 9 days. Displaced oligodendroglial cells in edematous white matter of the brain. Nerve fibers with normal myelin sheaths. Klüver. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 35. Pies. Dieta niskobiałkowa. Okres przeżycia 77 dni. Rozlany rozplem gleju w istocie białej. Gdzieś widoczne okołonaczyniowe zagęszczenie komórek. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 20 × ok. 15.

Fig. 35. Dog. Low-protein diet. Survived 77 days. Diffuse glial proliferation in the white substance. Groups of cells forming scattered clusters around blood vessels. H. E. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 36. Ten sam przypadek co na rycinie 35. Okołonaczyniowy rozplem komórek glejowych, wśród których przeważają duże, jasne jądra astrocytów. Hematoksylina — eozyna. Pow. obj. 20 × ok. 15.

Fig. 36. The same case as in Fig. 35. Perivascular proliferation of glial cells, among which the large, clear astrocytic nuclei predominate. H. E. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 37. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Śpiączka wątrobowa. Okres przeżycia 191 dni. Przejściowa komórka glejowa w sąsiedztwie dużych komórek ruchowych kory mózgu. Klüver — fiolet krezyłu. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 37. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hepatic coma. Survived 191 days. Transitional glial cell near large cortical motor cells in the brain. Klüver. Cresyl violet. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 38. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Wstrząs hemodynamiczny. Okres przeżycia 31 dni. Typowe komórki Alzheimerera w korze mózgowej. Fiolet krezyłu. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 38. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hemodynamic shock. Survived 21 days. Typical Alzheimer cells in the cerebral cortex. Cresyl violet. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 39. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Śpiączka wątrobowa. Okres przeżycia 182 dni. Przerosłe astrocyty kory mózgu. Cajal. Pow. obj. 40 × ok. 15.

Fig. 39. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hepatic coma. Survived. 182 days. Hypertrophic astrocytes in the cerebral cortex. Cajal. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 40. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Śpiączka wątrobowa. Okres przeżycia 67 dni. Przerosłe astrocyty istoty białej. Część z oznakami uszkodzenia wypustek. Cajal. Pow. obj. 20 × ok. 15.

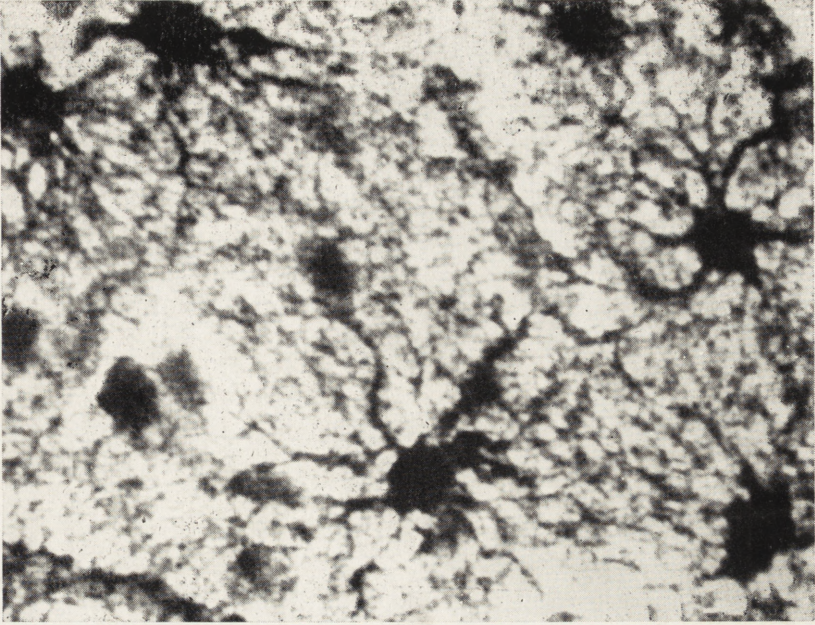
Fig. 40. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hepatic coma. Survived 67 days. Hypertrophic astrocytes in the white substance, some with damaged processes. Cajal. Magn. obj. × 20, oc. × 15.

Ryc. 41. Pies. Przetoka Ecka. Dieta niskobiałkowa. Wstrząs hemodynamiczny. Okres przeżycia 36 dni. Bardzo znaczne uszkodzenie wypustek przerosłych astrocytów kory. Cajal. Pow. obj. 40 × ok. 15.

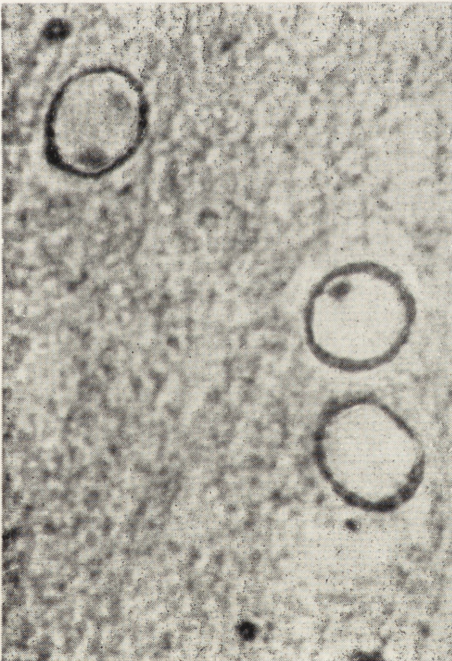
Fig. 41. Dog. Eck fistula. Low-protein diet. Hemodynamic shock. Survived 36 days. Markedly damaged cell processes of hypertrophic astrocytes in the cortex. Cajal. Magn. obj. × 40, oc. × 15.

Ryc. 42. Pies. Przetoka Ecka. Dieta mięsna. Śpiączka wątrobowa. Okres przeżycia 9 dni. Rozlane ubytki komórek nerwowych w korze mózgu, zacierające jej warstwową budowę. Fiolet krezyłu. Pow. obj. 4 × ok. 7.

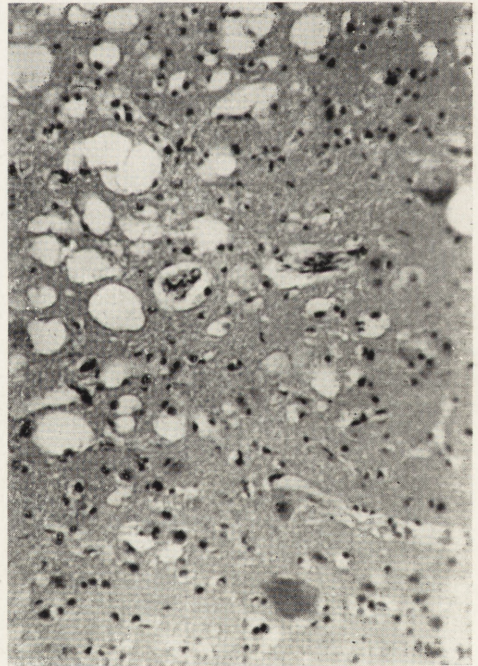
Fig. 42. Dog. Eck fistula. Meat intoxication. Hepatic coma. Survived 9 days. Diffuse loss of nerve cells in the cerebral cortex obliterating its structure. Cresyl violet. Magn. obj. × 4, oc. × 7.



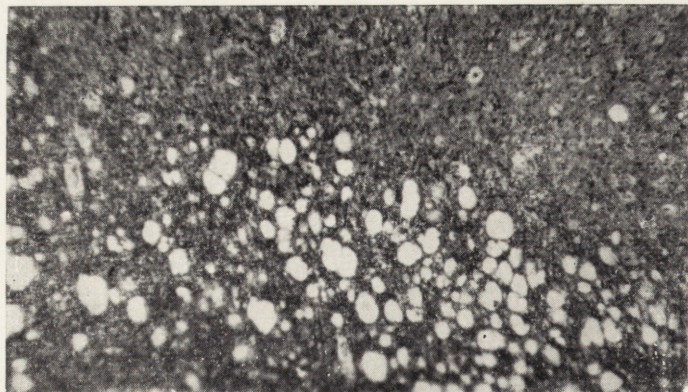
Ryc. 1



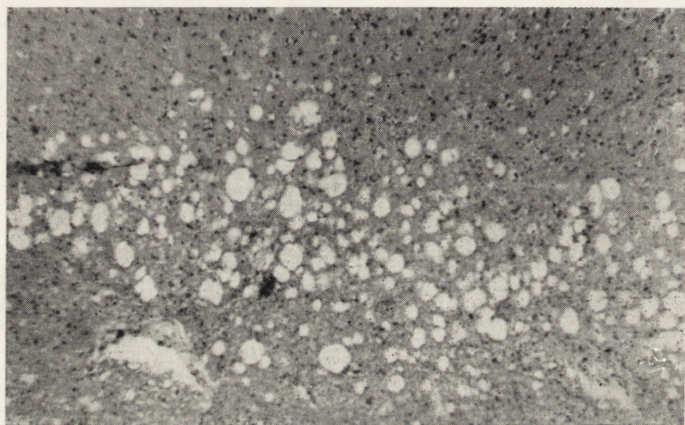
Ryc. 2



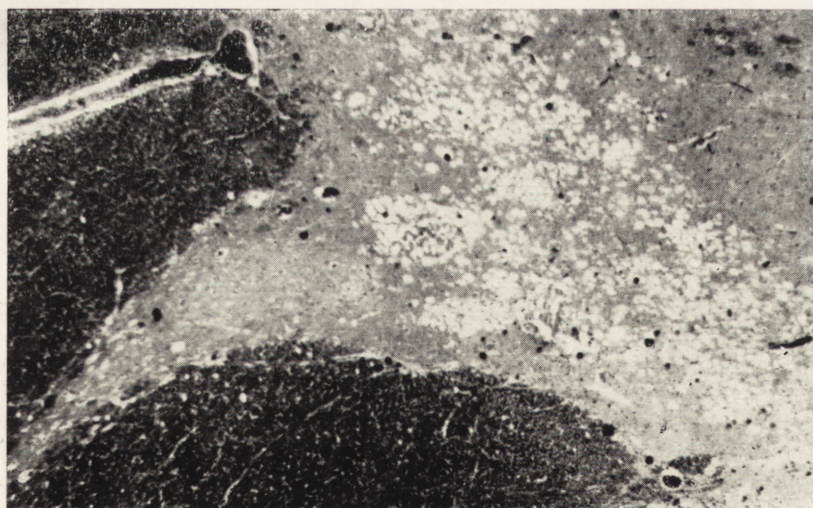
Ryc. 3



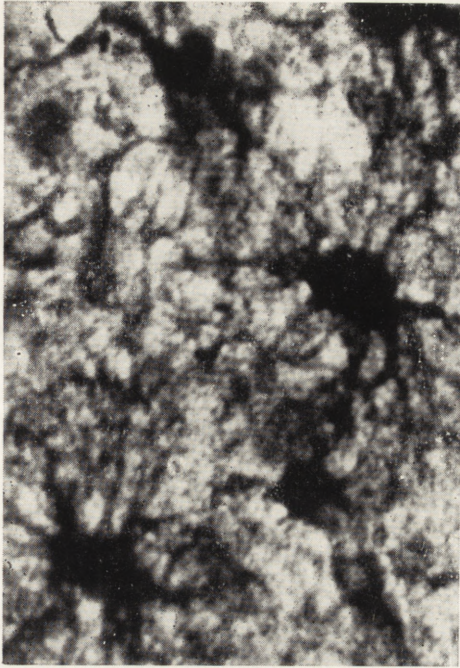
Ryc. 4



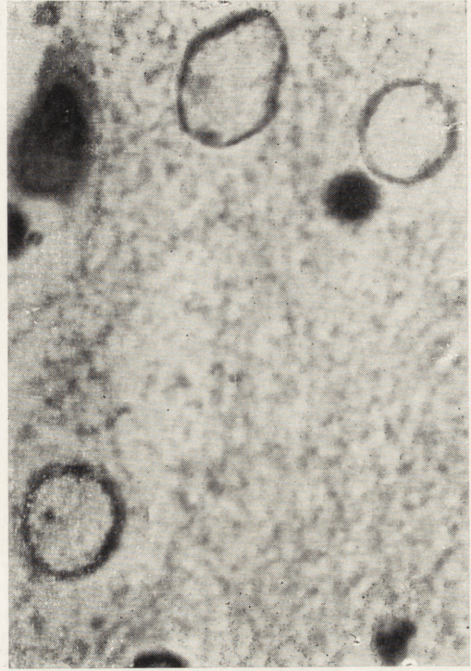
Ryc. 5



Ryc. 6



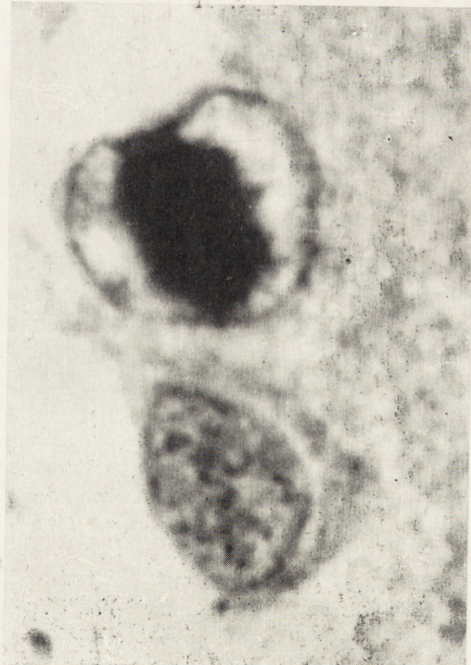
Ryc. 7



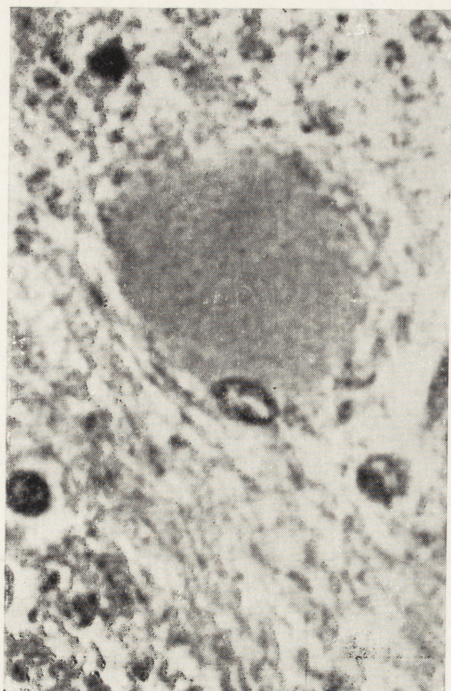
Ryc. 8



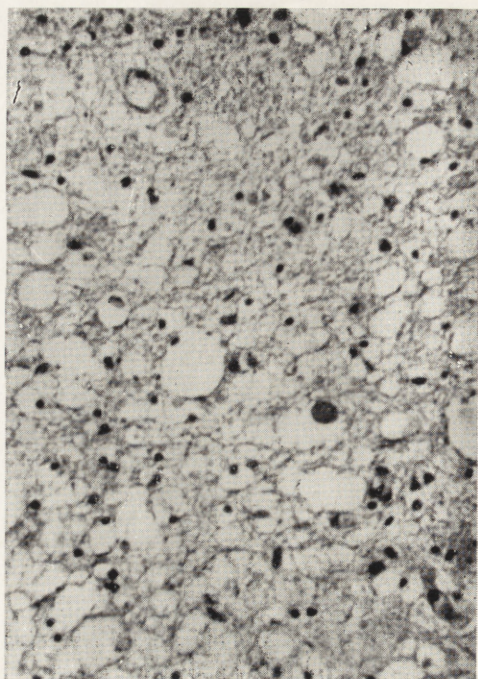
Ryc. 9



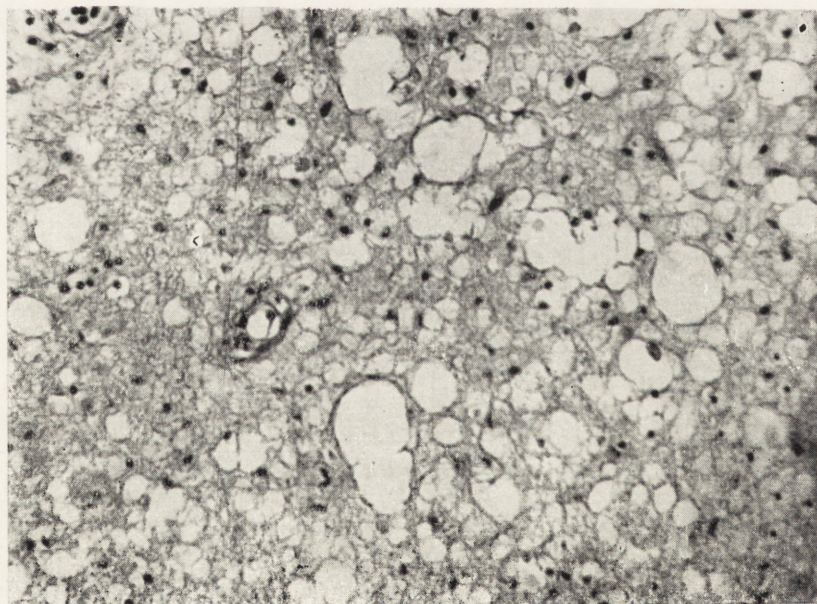
Ryc. 10



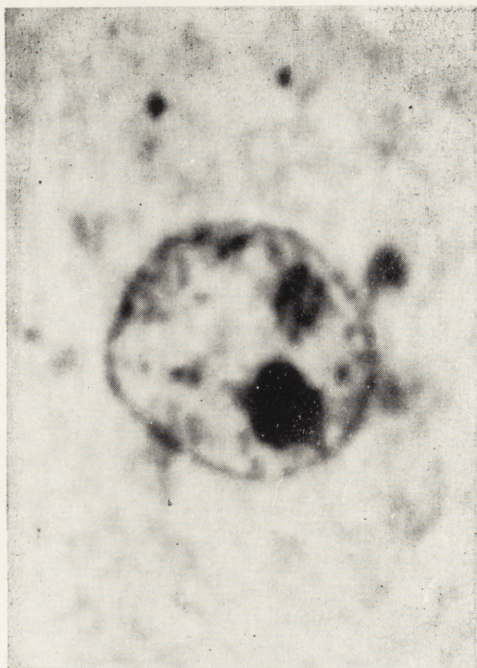
Ryc. 11



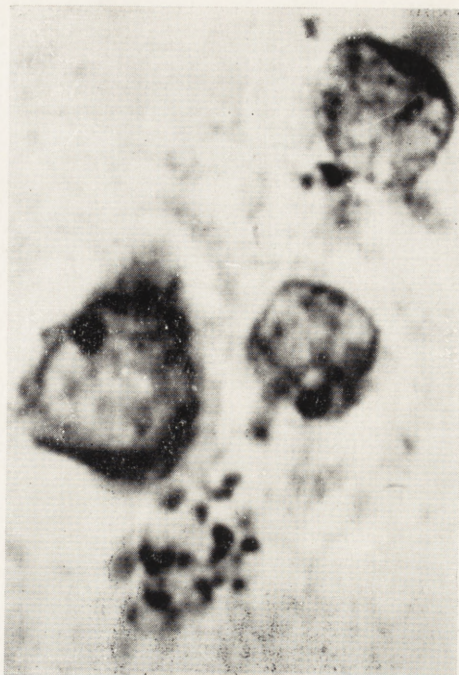
Ryc. 12



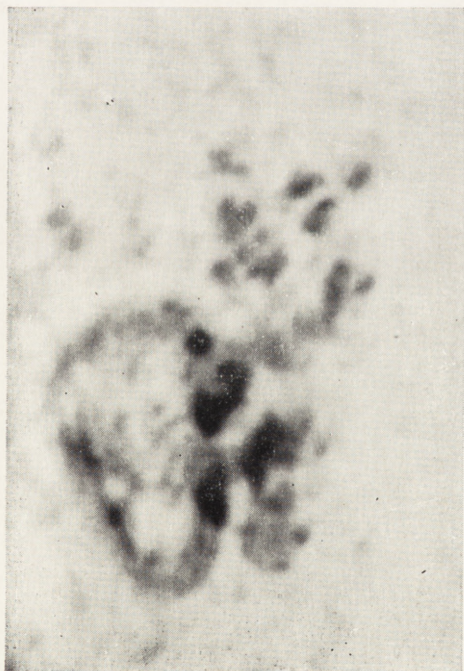
Ryc. 13



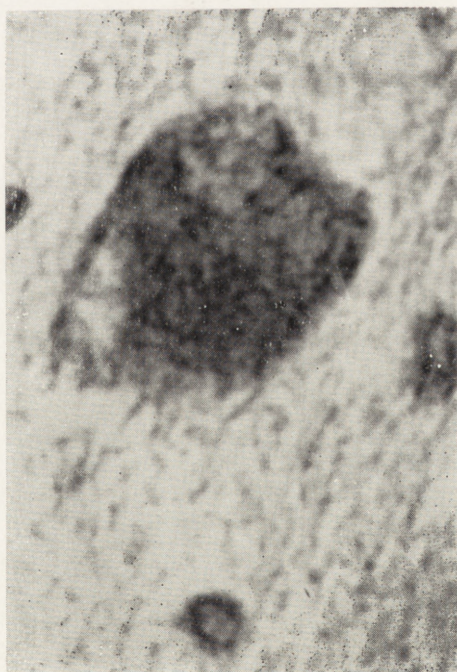
Ryc. 14



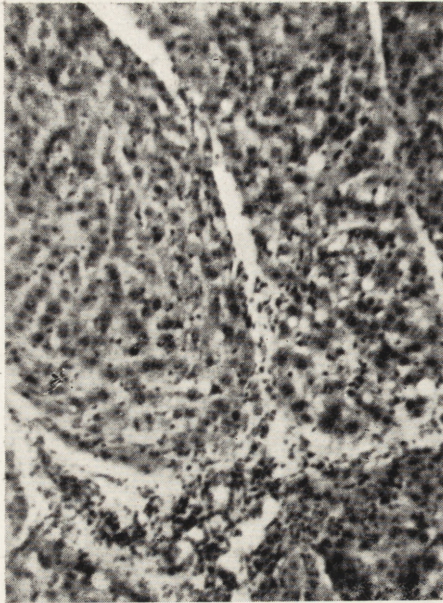
Ryc. 15



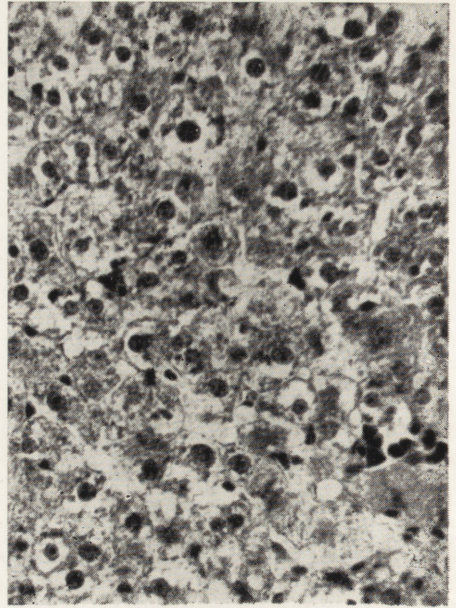
Ryc. 16



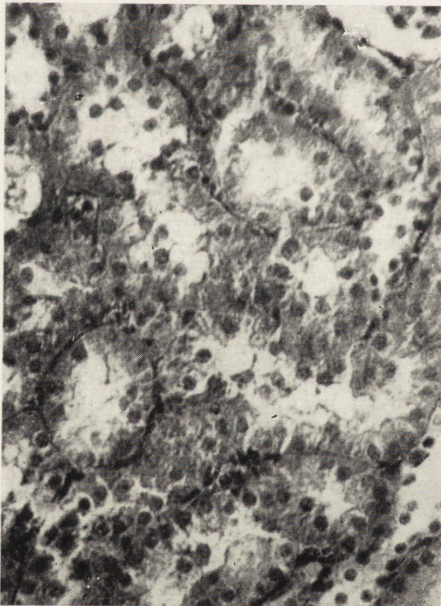
Ryc. 17



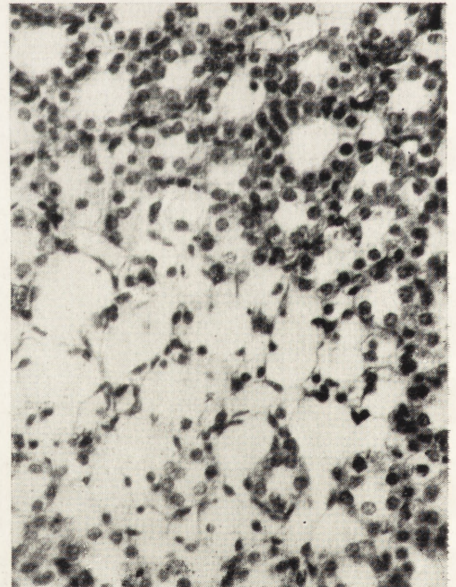
Ryc. 18



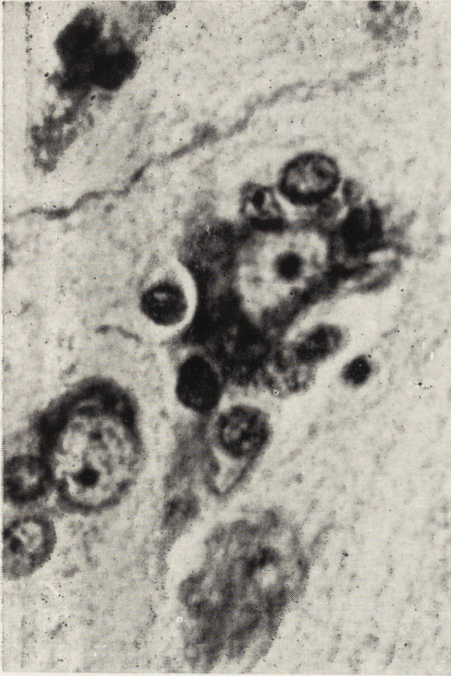
Ryc. 19



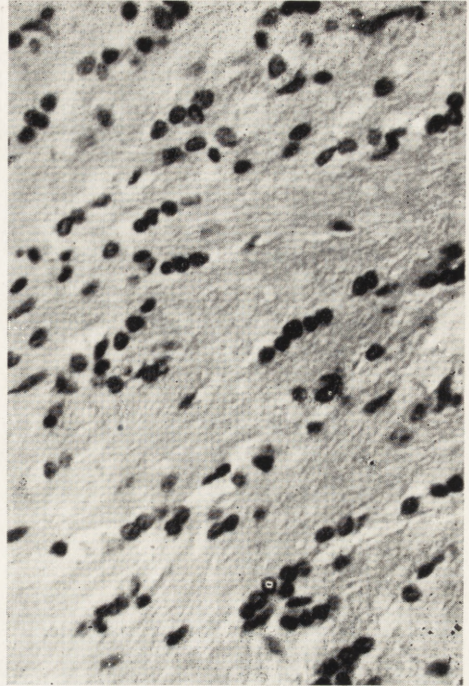
Ryc. 20



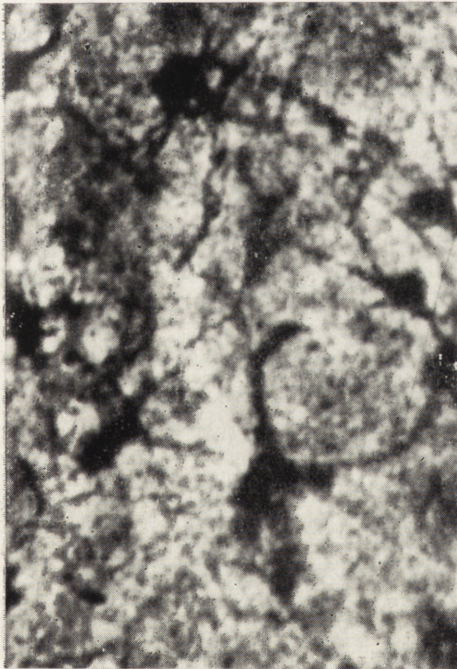
Ryc. 21



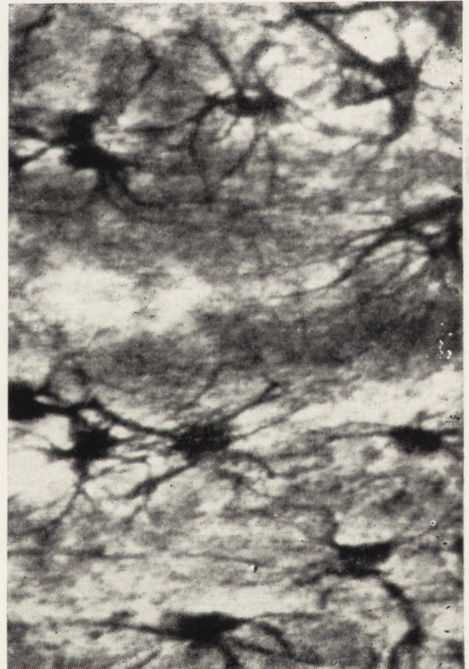
Ryc. 22



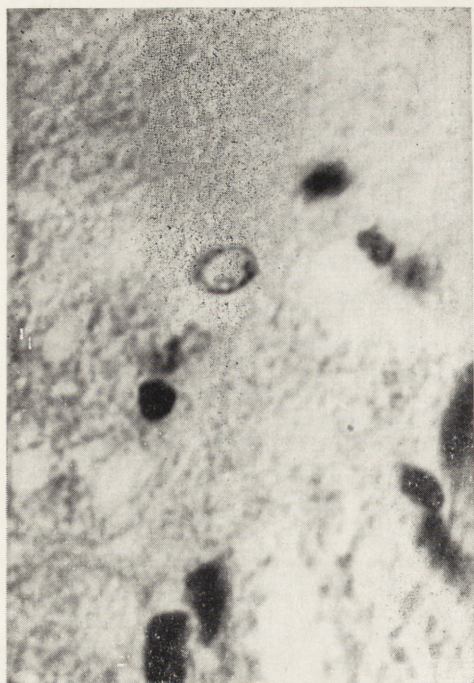
Ryc. 23



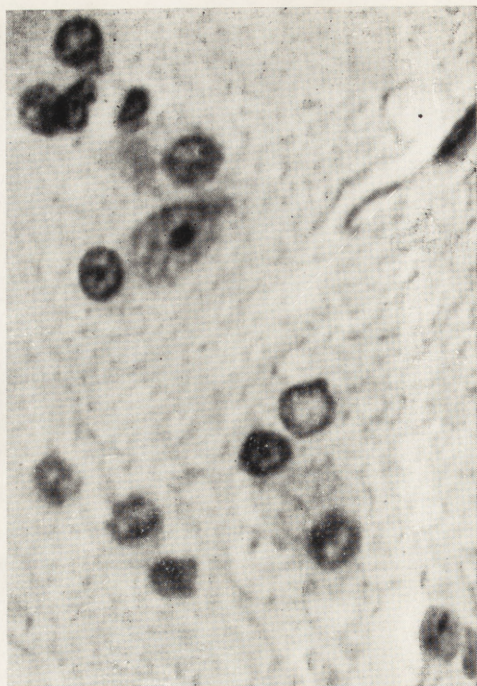
Ryc. 24



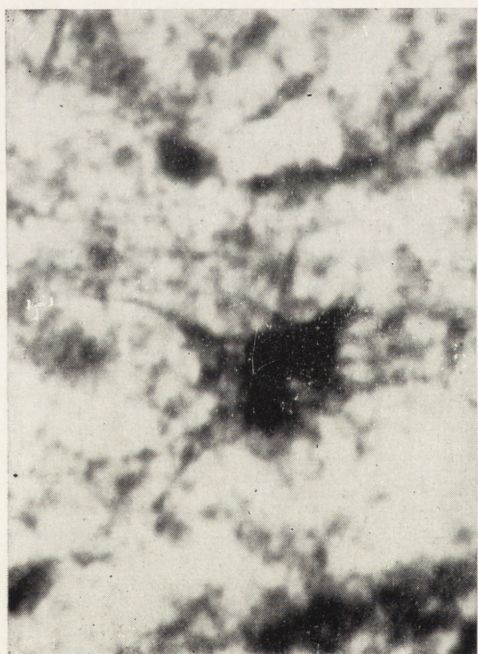
Ryc. 25



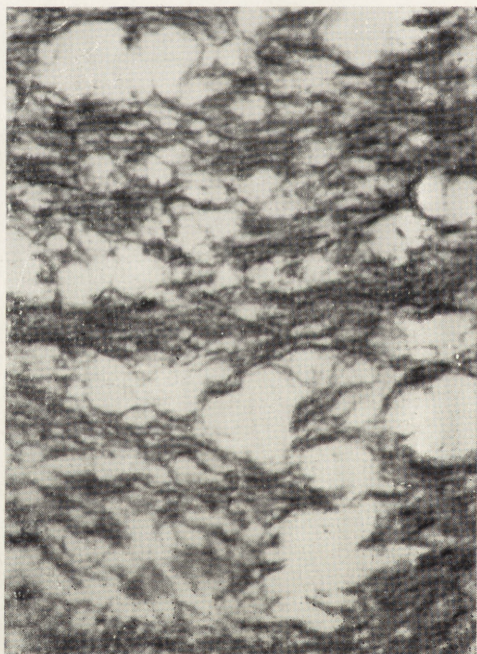
Ryc. 26



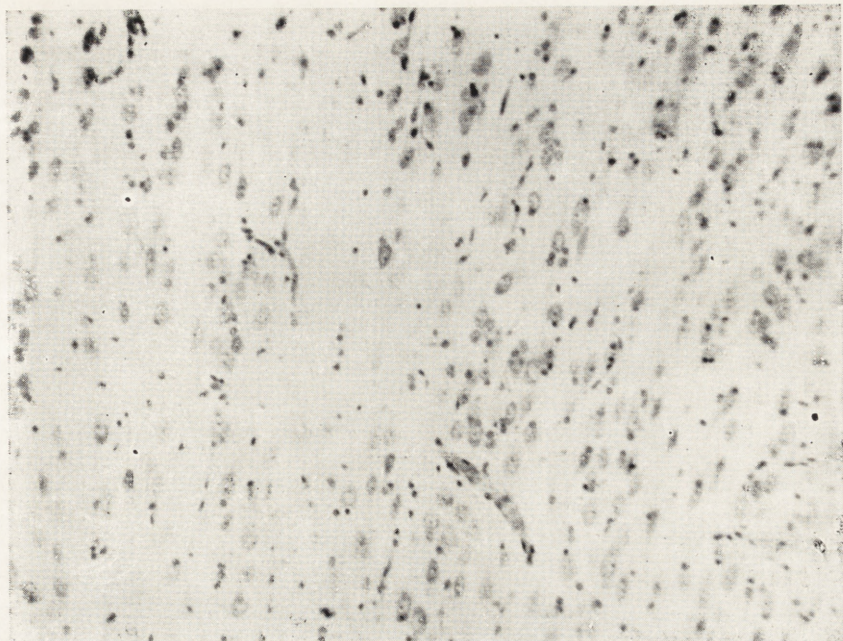
Ryc. 27



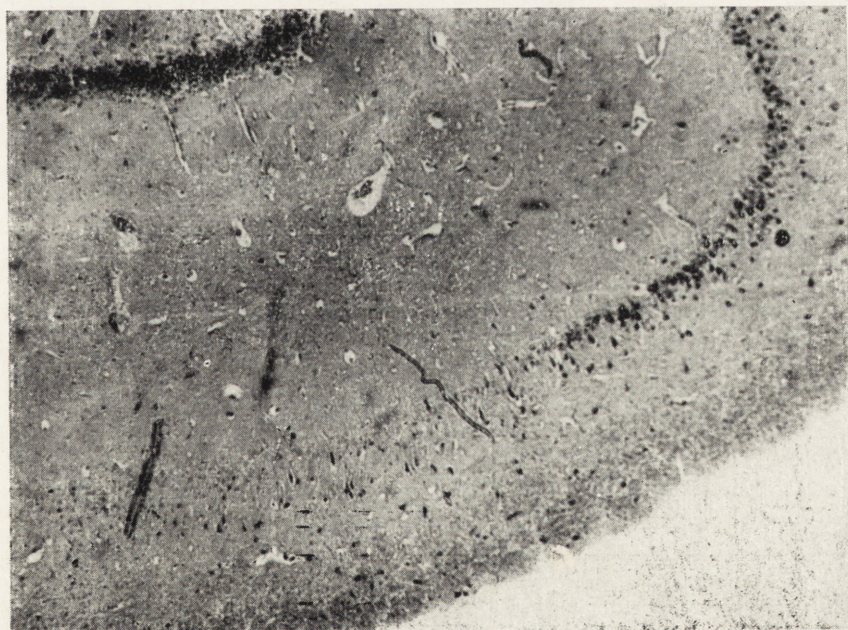
Ryc. 28



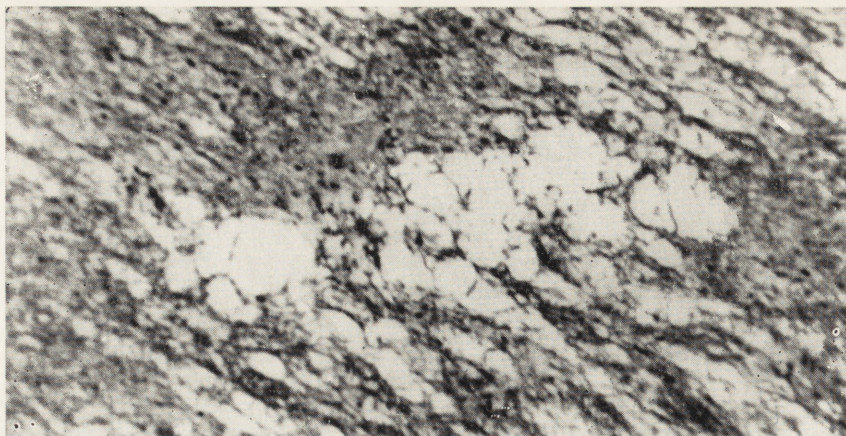
Ryc. 29



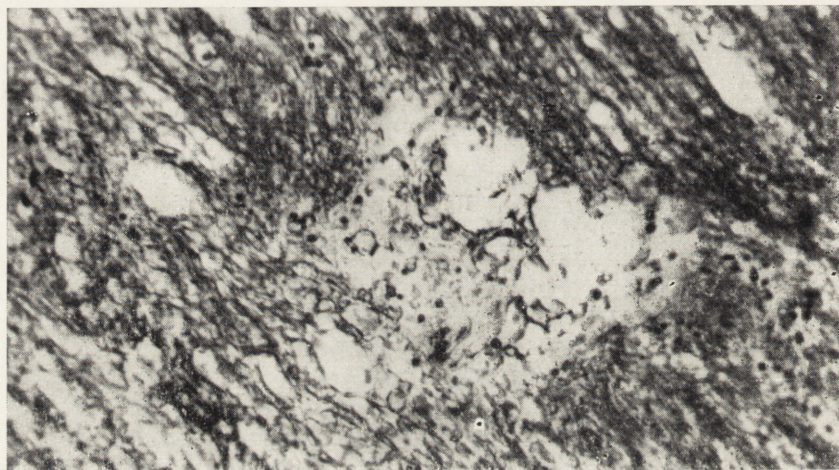
Ryc. 30



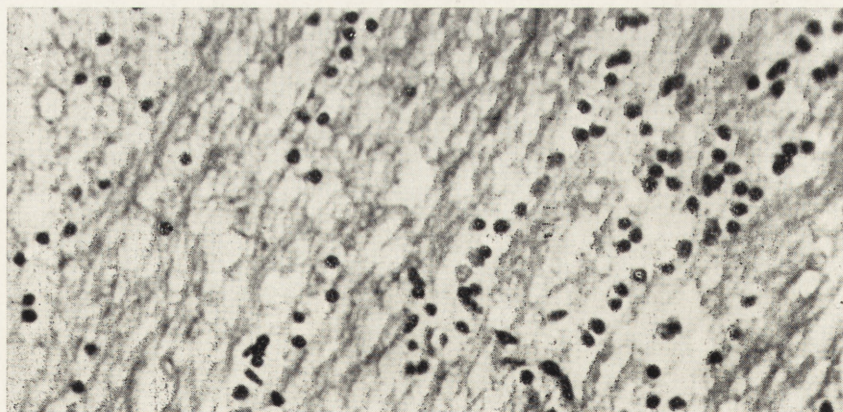
Ryc. 31



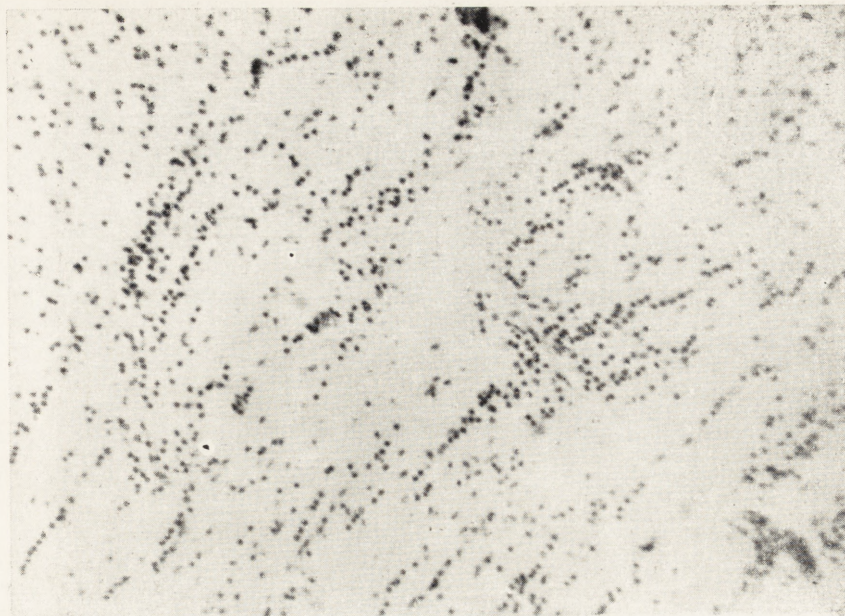
Ryc. 32



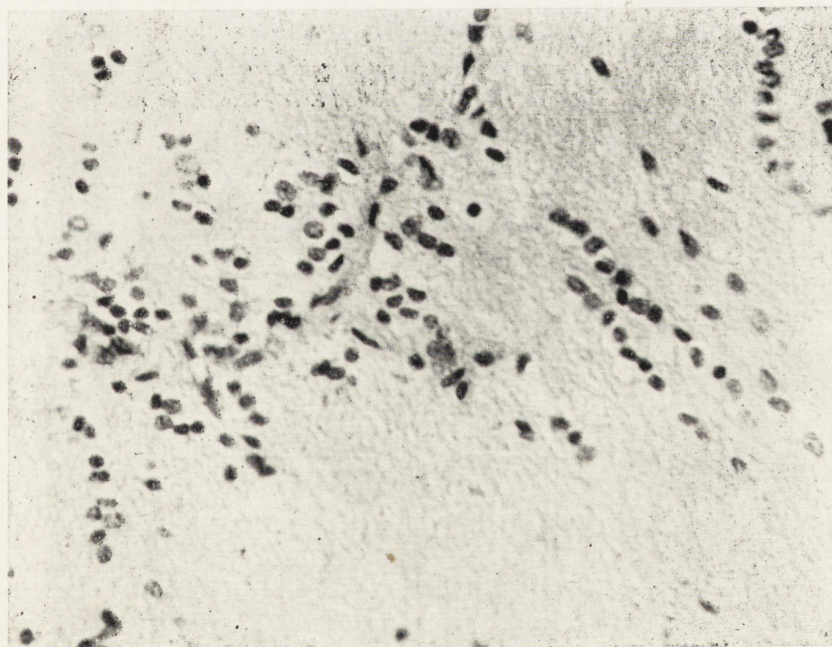
Ryc. 33



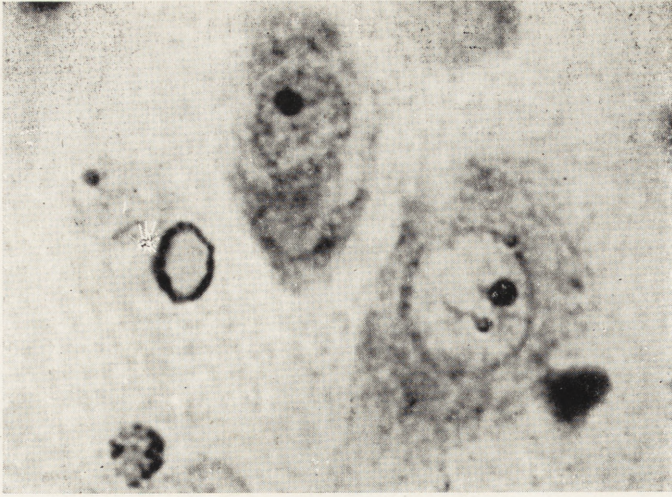
Ryc. 34



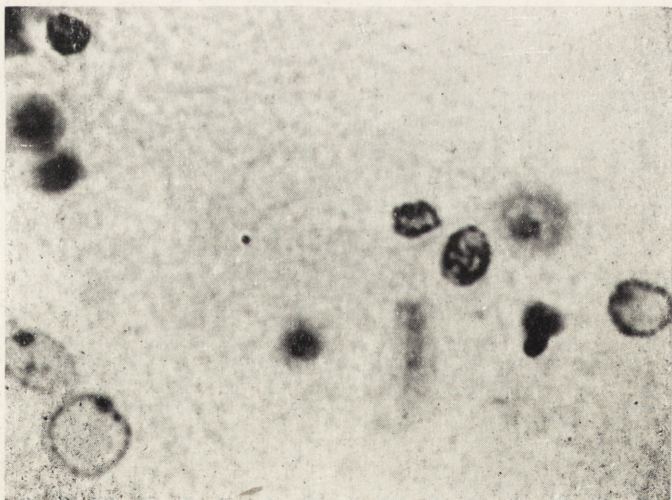
Ryc. 35



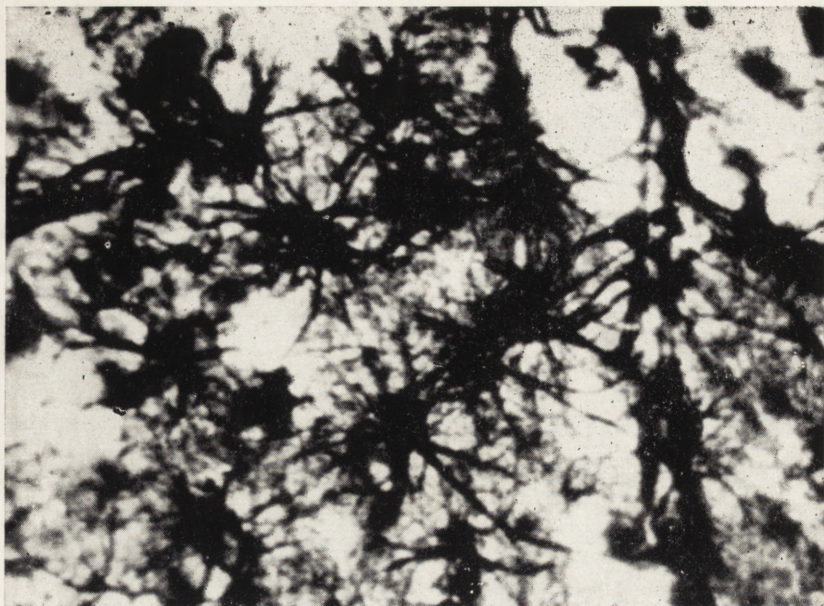
Ryc. 36



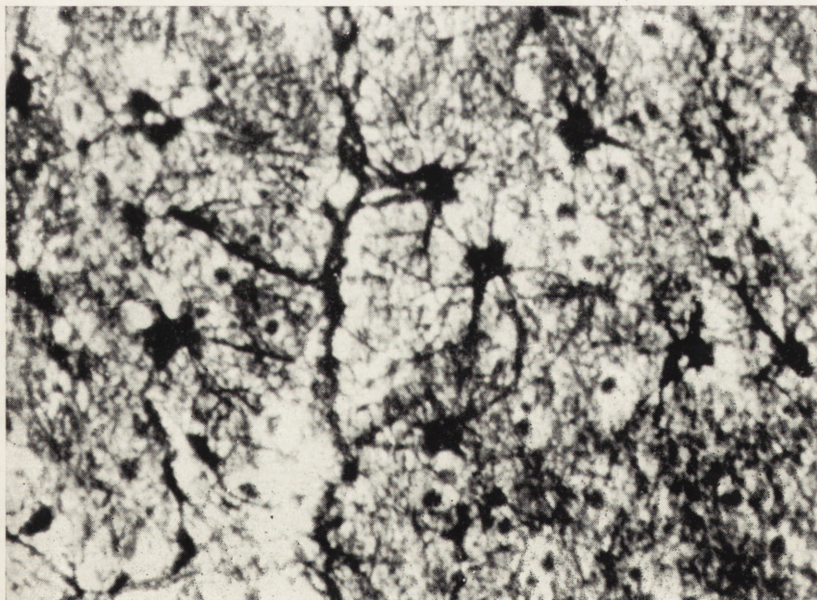
Ryc. 37



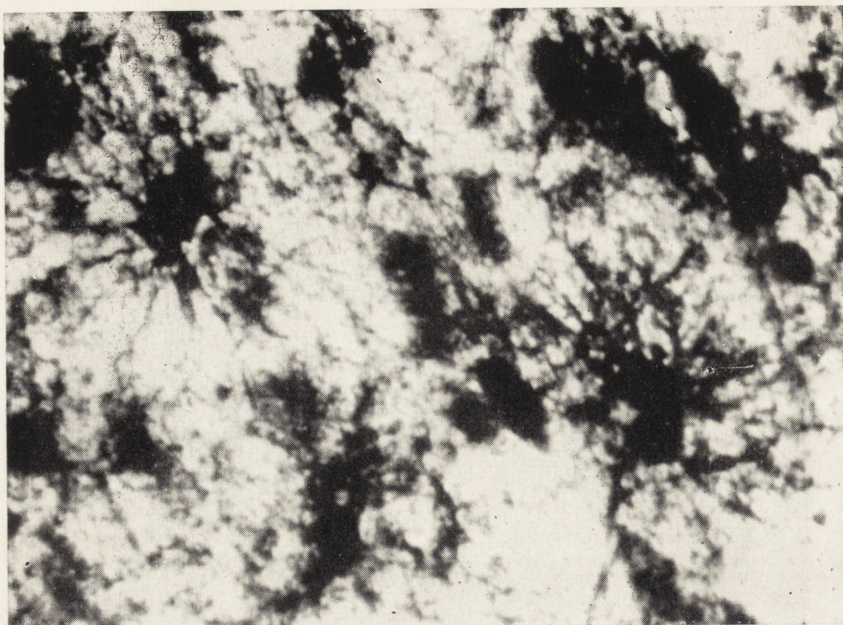
Ryc. 38



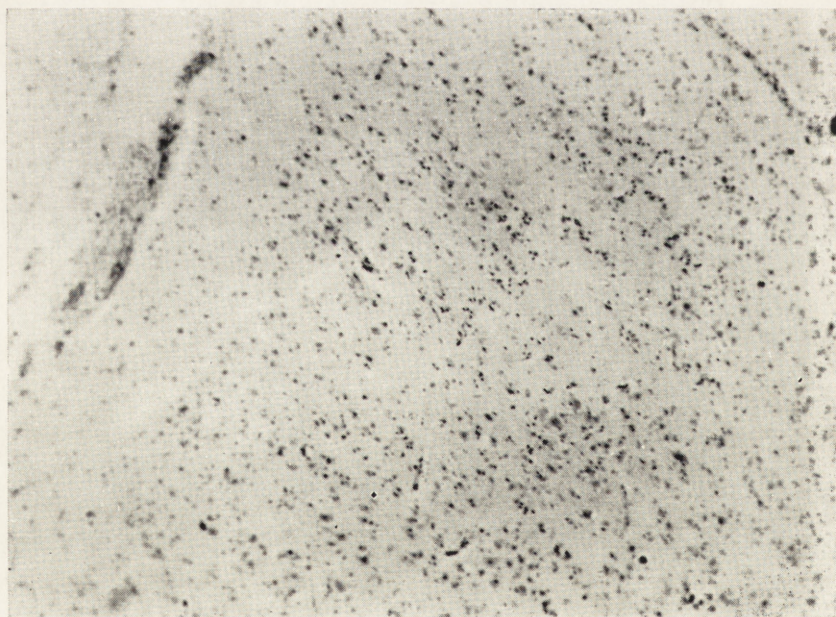
Ryc. 39



Ryc. 40



Ryc. 41



Ryc. 42