

MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

ZABURZENIA UKRWIENIA MÓZGU W OSTRYM ZATRUCIU TLENKIEM WĘGLA U SZCZURÓW

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski

Rola zaburzeń krążenia w patogenezie uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego w zatruciu tlenkiem węgla jest powszechnie akceptowana. Szczególnie istotne znaczenie przypisuje się ogólnoustrojowym zaburzeniom hemodynamicznym, występującym zarówno u ludzi jak i w materiale doświadczalnym, a związanym z uszkodzeniem mięśnia sercowego, zwłaszcza komory prawej i prowadzącym do spadku ciśnienia tętniczego i wzrostu ciśnienia żylnego. Zaburzenia te na terenie ośrodkowego układu nerwowego, manifestują się zarówno jego niedokrwieniem jak i przekrwieniem żylnym sprzyjającym rozwojowi obrzęku mózgu (Lehoczky 1949, Romanowa 1959, Környey 1963, Bour i wsp. 1967, Preziosi i wsp. 1970, Korthals i wsp. 1973).

Odrębności unaczynienia poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego, wyrażające się szczególnie ubogą siecią naczyniową lub niekorzystnym z punktu widzenia hemodynamiki odejściem naczyń zaopatrujących daną formację od ich pni macierzystych bądź wreszcie położeniem w obszarze granicznych stref unaczynienia sprawiają, że ogólnoustrojowe zaburzenia hemodynamiczne zostają pogłębione przez miejscowy czynnik angioarchitektoniczny, czego następstwem są trwałe uszkodzenia tkanki nerwowej w tych właśnie obszarach (Brzezicki 1930, Lehoczky 1949, Környey 1963, Korthals i wsp. 1973). Pospolite w zatruciu tlenkiem węgla u ludzi ogniska martwicy w gałce bladej przypisuje się takim właśnie odrębnościom angioarchitektonicznym (Brzezicki 1930), współistniejącym zresztą z jej swoistymi właściwościami metabolicznymi (Pentschew 1958). Specyfice regionalnego unaczynienia rogu Amona i kory ciemieniowej u szczurów, Korthals i wsp. (1973) przypisują częstość występowania ogniskowych uszkodzeń tkankowych w tych obszarach ośrodkowego układu nerwowego w ostrym zatruciu tlenkiem węgla. Przekrwienie żyłne stanowiące stałe następstwo zatrucia tlenkiem węgla, ma z kolei sprzyjać obserwowanym w tych warunkach

uszkodzeniom istoty białej półkul mózgu (Lindenberg 1963, Lapresle, Fardeau 1967, Brucher 1967, Preziosi i wsp. 1970, Korthals i wsp. 1973). Zależność nieodwracalnych uszkodzeń tkankowych mózgu od współdziałania ogólnoustrojowych i miejscowych zaburzeń hemodynamicznych udokumentował przekonująco Környey (1963), wykazując, że ogniiskowe zmiany w jądrze ogoniastym występowały tylko u tych zwierząt, u których zatruciu tlenkiem węgla towarzyszyły zaburzenia krążeniowo-oddechowe, niezależnie od czasu trwania zatrucia.

Jellinger (1966) zwraca uwagę na możliwość występowania miejscowych zaburzeń krążenia w mózgu, niezwiązanych z ogólnoustrojowymi zaburzeniami hemodynamicznymi i regionalnymi właściwościami angioarchitektonicznymi, jako podłoża rozszanych, ogniskowych uszkodzeń tkanki nerwowej.

W materiale doświadczalnym zwraca uwagę zróżnicowanie intensywności, charakteru i umiejscowienia trwałych uszkodzeń tkankowych w osrodkowym układzie nerwowym, opisywanych przez poszczególnych autorów. Wydaje się, że zjawisko to może być związane między innymi z odmiennością angioarchitektoniki mózgu u poszczególnych gatunków zwierząt i wynikającym stąd zróżnicowaniem miejscowych zaburzeń hemodynamicznych. Skłoniło nas to do prześledzenia stanu sieci naczyniowej mózgu szczurów w okresie zatrucia CO i w czasie 48 godzin po zatruciu, stosując ten sam model doświadczalny, w którym Korthals i wsp. (1973) uzyskali powtarzalne nieprawidłowości tkankowe.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 6-tygodniowych szczurach rasy Wistar, płci obojga; 20 zwierząt doświadczalnych poddano zatruciu tlenkiem węgla, wg sposobu opisanego przez Korthalsa i wsp. (1973). Zwierzęta umieszczano w komorze o pojemności 60 l, przez którą przepuszczano z szybkością 1 l/min. powietrze zawierające 1% tlenu węgla uzyskiwanego przez rozkład kwasu szczawiowego. Mieszaninę gazową o powyższym składzie podawano do komory doświadczalnej przez okres 60 min., a następnie wyłączano dopływ tlenu węgla, przepuszczając przez dalsze 30 min. czyste powietrze, co prowadziło do stopniowego zmniejszania zawartości CO w komorze, w której przebywały zwierzęta. Łączny czas przebywania zwierząt w komorze doświadczalnej wynosił 90 min. Poziom hemoglobiny tlenkowej we krwi, oznaczanej metodą Whiteheada i Worthingtona (1961) w 60 min. zatrucia wynosił średnio 65—70%, a w 90 min. spadał zazwyczaj do 50%. Po wyjęciu z komory szczury przebywały w standardowych warunkach zwierzętarnianych przez okres czasu określony planem doświadczenia.

Zwierzęta zabijano przez dekapitację w 30 i 60 minucie zatrucia, a następnie bezpośrednio po wyjęciu z komory (czas „0”) oraz po upływie 30, 60 min. i 2, 4, 6, 24 i 48 godzin od zatrucia.

Grupę kontrolną stanowiły trzy szczury nie poddane żadnym zabiegom doświadczalnym.

Mózgi po wyjęciu z jamy czaszki utrwalano w 10% zobojętnionej formalinie, a następnie dzielono na bloki cięciami prowadzonymi w płaszczyźnie czołowej na wysokości skrzyżowania nn. wzrokowych, dołu międzykonarowego i granicy mostu i opuszki. Mrozikowe skrawki opracowywano benzydynową metodą Pickwortha dla uwidocznienia sieci naczyniowej poszczególnych struktur mózgowia. Ze względu na zastosowanie identycznych warunków doświadczalnych, jak w pracy Korthalsa i wsp. (1973), w której przedstawiono dokładną analizę patomorfologiczną materiału, w niniejszym opracowaniu pominięto badanie histopatologiczne.

WYNIKI

U zwierząt kontrolnych układ naczyniowy kory mózgu reprezentowany jest przez gęstą sieć naczyń różnego kalibru, wśród których wyróżnia się wyraźnie poszczególne typy naczyń (ryc. 1). Cechą charakterystyczną jest brak układów angioarchitektonicznych odpowiadających warstwowej strukturze kory i promienisty w stosunku do powierzchni półkul przebieg większych pni tętniczych i żylnych. Sieć naczyniowa, skąpej istoty białej półkul mózgowych jest znacznie uboższa (ryc. 2), zwraca przy tym uwagę równoległy do przebiegu pęczków włókien nerwowych układ naczyń żylnych. Unaczynienie jąder podstawy, a zwłaszcza czołowej części prążkowiec i wzgórza jest znacznie bogatsze, nie wykazując przy tym żadnych typowych układów angioarchitektonicznych. W obrazie unaczynienia zawoju hipokampa na podkreślenie zasługuje różnicowanie gęstości sieci kapilarnej w jego poszczególnych częściach, z uformowanym wyraźnie splotem naczyniowym w warstwie komórek piramidowych rogu Amona i zgrupowaniem naczyń żylnych w jego części centralnej (ryc. 3). Angioarchitektonika kory mózdzku charakteryzuje się znacznym zagęszczeniem sieci kapilarnej w warstwie ziarnistej i komórek Purkiniego (ryc. 4) przy znacznie słabszym unaczynieniu warstwy drobinowej i jeszcze uboższym blaszek istoty białej. Mozaikowa angioarchitektonika pnia mózgu swoimi zagęszczeniami wyznacza ugrupowania istoty szarej.

U zwierząt zabijanych w 30 minucie zatrucia spostrzega się wyraźne zubożenie ukrwienia wszystkich struktur ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 5), związane w pierwszej kolejności z mniejszym wypełnieniem krwią sieci naczyń włosowatych i tętniczych, przy równoczesnym znacznym wypełnieniu naczyń żylnych masami erytrocytów wybarwionych benzydyną. Większe niż w materiale kontrolnym, wypełnienie krwią naczyń żylnych najwyraźniej zaznacza się w tym okresie w istocie białej półkul (ryc. 6), a zmniejszenie ukrwienia w strukturach rogu Amo-

na, szczególnie w jego warstwach komórkowych (ryc. 7). Sześćdziesiąta minuta zatrucia charakteryzuje się znacznym przekrwieniem wszystkich struktur ośrodkowego układu nerwowego, w tym przede wszystkim istoty białej i kory mózgu (ryc. 8), jąder podstawy, wzgórza i mózdzku (ryc. 9). Elementem dominującym w obrazie mikroskopowym jest przepelnienie krwią naczyń żylnych. Jednakże już w tym okresie zaznacza się znaczna nierównomierność ukrwienia poszczególnych struktur mózgu, szczególnie wyraźna w *neocortex* i wzgórzu wzrokowym (ryc. 10). W momencie zakończenia zatrucia (czas „0”) utrzymują się nadal cechy przekrwienia mózgu z dominującym wypełnieniem masami krwi naczyń żylnych (ryc. 11), jednakże jeszcze wyraźniej niż w grupie poprzedniej zaznacza się nierównomierność ukrwienia kory i wzgórza.

W 30 i 60 minucie po zakończeniu zatrucia cechy przekrwienia mózgu cofają się, choć nadal utrzymuje się znaczne rozszerzenie naczyń żylnych (ryc. 12). Dominuje jednak słabe w porównaniu zarówno z bezpośrednio poprzednią grupą czasową, jak i ze zwierzętami kontrolnymi, wypełnienie sieci naczyń tętniczych i włosowatych, szczególnie znaczne w grupie 60-minutowej. Osłabienie ukrwienia zaznacza się w nowej korze mózgu (ryc. 13), we wzgórzu i w strukturach rogu Amona. Unaczynienie pnia mózgu, formacji węchomózgowia i przedniej części prądkowia jest znacznie lepsze. Skąpe wypełnienie krwią sieci naczyń włosowatych pogłębia się bardzo wydatnie w drugiej godzinie po zatruciu, obejmując wszystkie struktury szare półkul mózgu, zwłaszcza jednak zawój hipokampa (ryc. 14), korę czołową i jądra podstawy (ryc. 15). Sieć naczyniowa w 4 godzinie po zatruciu przypomina obrazy obserwowane u zwierząt kontrolnych (ryc. 16, 17), jednakże nadal spostrzega się nierównomierne ukrwienie poszczególnych formacji ośrodkowego układu nerwowego. Plackowate obszary słabego ukrwienia kory mózgu i wzgórza wzrokowego, położone na tle ich prawidłowego zaopatrzenia w krew, spotyka się również u zwierząt usypianych w 6, a nawet w 24 godzinie po zatruciu (ryc. 18). Pełna normalizacja ukrwienia ośrodkowego układu nerwowego występuje dopiero w 48 godzinie po zatruciu.

OMÓWIENIE

Wyniki przedstawionych powyżej badań wskazują, że ostremu zatruciu tlenkiem węgla towarzyszą uogólnione i regionalne zaburzenia ukrwienia mózgu, co stanowi potwierdzenie poprzednich obserwacji Romanowej (1959), Környeya (1963), Preziosi i wsp. (1970) i innych. Na odrębne omówienie zasługuje charakterystyczna dynamika zmian w ukrwieniu ośrodkowego układu nerwowego, które ze względu na swój morfologiczny charakter i uogólnienie uznać można za wykładniki ustrojowych zaburzeń hemodynamicznych, stanowiących następstwo za-

trucia CO. Zwraca przede wszystkim uwagę ich wielofazowość. Fazę najwcześniejszą, uchwyconą w 30 min. zatrucia, charakteryzuje zubożenie ukrwienia wszystkich struktur ośrodkowego układu nerwowego, z zaznaczonym jednak wyraźnie nadmiernym poszerzeniem naczyń żylnych, szczególnie w istocie białej półkuli mózgu. Kolejną fazę, występującą w późniejszym okresie zatrucia znamionuje uogólnione przekrwienie ośrodkowego układu nerwowego, które ze względu na dominujące wypełnienie elementami krwi naczyń żylnych, uznać należy za przekrwienie żyłne, utrzymujące się na tym samym poziomie do 90 min. doświadczenia tj. do wyjęcia zwierząt z komory doświadczalnej. W ciągu pierwszej godziny po zatruciu utrzymuje się nadal przekrwienie żył, przy zmniejszającym się wyraźnie wypełnieniu sieci naczyń tętniczych i kapilarnych. Obraz morfologiczny sieci naczyń mózgowych w 2 godziny po zatruciu sugeruje wystąpienie wtórnej fazy niedokrwiennej, mimo to że w poszczególnych strukturach układu nerwowego, spotrzega się pojedyncze znacznie wypełnione krwią naczynia żyłne. Zjawisko to zresztą utrzymuje się do końca obserwacji. W 4 godzinie po zatruciu następuje wyraźna poprawa ukrwienia mózgu. Obraz sieci naczyniowej, poza pewnym zróżnicowaniem regionalnym, zbliżony jest do stwierdzanego u zwierząt kontrolnych. W ciągu kolejnych godzin obserwacji postępuje dalsza normalizacja ukrwienia. W przedstawionym materiale zwraca uwagę krótkotrwałość uogólnionych zaburzeń ukrwienia mózgu, zamykających się w przedziale 4 godzin po zatruciu. W przypadkach zatrucia tlenkiem węgla u ludzi, do kilkunastu godzin po zatruciu obserwuje się cechy zmiennego w nasileniu przekrwienia mózgu (Pentschew 1958, Brucher 1967). Podobnie dłużej trwające zaburzenia w ukrwieniu mózgu obserwowali w swoim materiale doświadczalnym Romanowa (1959), Környey (1963) oraz Preziosi i wsp. (1970). Należy jednak zwrócić uwagę na lekkość zatrucia w zastosowanym przez nas układzie doświadczalnym. Stworzone warunki zatrucia odpowiadające IV grupie doświadczalnej wg Korthalsa i wsp. (1973) sprawiają, że w mózgach zwierząt tej grupy nie występują w ogóle nieodwracalne uszkodzenia strukturalne, mimo obecności głębokich zaburzeń metabolizmu tkanki (Albrecht 1973, Śmiałek i wsp. 1973, Sikorska i wsp. 1974). Dla uzyskania nieodwracalnych zmian morfologicznych niezbędne jest pogłębienie zatrucia, wyrażające się między innymi przedłużeniem stanu śpiączki, w której znajdują się zatrutowane zwierzęta (Korthals i wsp. 1973). Nieprzypadkowa wydaje się jednak zbieżność w czasie głębokiego niedokrwienia mózgu, przypadającego na 2 godz. po zatruciu z najsilniej wyrażonymi zaburzeniami metabolicznymi tkanki (Albrecht 1973, Śmiałek i wsp. 1973). Przy rozpatrywaniu różnic w zachowaniu się sieci naczyniowej w doświadczeniach prowadzonych na różnych zwierzętach uwzględnić należy również łatwość dysocjowania tlenku węgla ze

związku z hemoglobina u szczurów. Poziom hemoglobiny tlenkowej u szczurów wynoszący w naszych warunkach doświadczalnych 50% w momencie zakończenia zatrucia, już po dwóch godzinach przebywania w atmosferze powietrza spadał do 20% (Śmiałek i wsp. 1973).

Na tle omówionych uogólnionych zaburzeń ukrwienia układu nerwowego zwraca uwagę ich znaczne zróżnicowanie regionalne. Strukturalnymi wykazującymi najgłębsze cechy niedokrwienia zarówno we wczesnej fazie zatrucia, jak i w okresie dwóch godzin po zatruciu jest kora amonalna, niektóre okolice *neocortex* oraz wzgórze, podczas gdy cechy przekrwienia żylnego występują najwcześniej i utrzymują się najdłużej w istocie białej półkuli mózgu, w spoidle wielkim i niektórych strukturach pnia mózgu. Nieprawidłowości ukrwienia jąder podstawy i mózdzku są stosunkowo słabiej zaznaczone. Regionalne zróżnicowanie zaburzeń ukrwienia mózgu jest zgodne z lokalizacją trwałych nieprawidłowości strukturalnych, stwierdzanych przez Korthalsa i wsp. (1973) w analogicznych warunkach doświadczalnych, przy przedłużonym czasie śpiączki, stanowiącym wykładnik cięższego zatrucia zwierząt.

Trzecią wreszcie grupę nieprawidłowości ukrwienia mózgu, obserwowanych w naszym materiale stanowią rozsiane ogniska niedokrwienia, prowadzące do obrazu nierównomiernego ukrwienia poszczególnych formacji anatomicznych, występujące przede wszystkim w nowej korze i we wzgórzu. Zjawisko to pojawiające się już w fazie przekrwienia biernego w okresie zatrucia występuje aż do uzyskania pełnej normalizacji obrazu morfologicznego sieci naczyniowej mózgu, tj. do 48 godziny po zatruciu. Analogiczne w swoim rozmieszczeniu i charakterze zmiany opisano w okresie poischemicznym w niedotlenieniu krążeniowym (Mossakowski 1974), wiążąc je z zaburzeniami czynności autoregulacyjnych naczyń mózgu. Należy przy tym podkreślić, że w przypadku hipoksji krążeniowej występowały one w okresie pełnej normalizacji układowego ciśnienia krwi. Wydaje się uzasadnione przypisywanie takiego samego charakteru tej grupie nieprawidłowości ukrwienia, obserwowanej u szczurów z zatruciem CO.

М. Я. Моссаковский

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА

Резюме

Исследования были проведены в условиях, описанных Смялеком и др. (1973). Животных убивали во время действия CO и в различные сроки после отравления. Мозг фиксировали в формалине, срезы, полученные замораживающей техникой, окрашивали по методу Пикворта для проявления сети мозговых сосудов.

Исследования показали, что уже в ходе воздействия CO выступают значительные нарушения в кровообращении мозга. После отравления наблюдалась пассивная гиперемия, а также местная и очаговая ишемия нервной ткани. Полная нормализация кровообращения наблюдалась через 48 часов после отравления.

В работе обсуждается роль кровоснабжения мозга после отравления в возникновении повреждений нервной ткани.

M. J. Mossakowski

CEREBRAL MICROCIRCULATION ABNORMALITIES IN ACUTE CARBON MONOXIDE INTOXICATION

Summary

The studies were carried out on adult albino rats of both sexes which were submitted to carbon monoxide intoxication according to the method, described by Śmiałek et al. (1973). Brains of animals, sacrificed during intoxication and at various time intervals of post intoxication period were fixed in formalin and frozen section were stained according to Pickworth's method, aiming in visualization of the cerebral vessels network.

The studies showed that the period of intoxication was characterized by significant abnormalities in cerebral circulation. During post intoxication period exponents of both passive hyperemia and regional as well as focal ischemia of brain tissue were present. Full normalization of brain blood vessel picture occurred at 48 hr following intoxication.

The possible role of brain blood supply disorders during post intoxication period as a factor leading to brain tissue damage is discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. Albrecht J.: Effect of carbon monoxide intoxication on individual steps of protein synthesis in rat brain. *J. Neurochem.* 1973, 21, 1563—1566.
2. Bour H., Tutin M., Paquier P.: The central nervous system and carbon monoxide poisoning. I. Clinical data with reference to 20 fatal cases. *Progress in Brain Research*. Ed. H. Bour and Mc A. Ledingham. Amsterdam 1967, 24, 1—30.
3. Brucher J. M.: Neuropathological problems posed by carbon monoxide poisoning and anoxia. *Progress in Brain Research*. Ed. H. Bour and Mc A. Ledingham. Amsterdam 1967, 24, 111—127.
4. Brzezicki E.: Zur Frage des Parkinsonismus bei Kohlenoxyvergiftung. *Arbeiten. Neurol. Inst. Wien.* 1930, 30, 148—208.
5. Jellinger K.: Zur Morphologie der Komatöser und postkomatöser Encephalopathien. *Proc. V. Intern. Congress of Neuropath.* Elsevier Med. Found. Amsterdam 1966, 3—20.
6. Környey S.: Patterns of CNS vulnerability in CO, cyanide and other poisoning. *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxaemia*. Ed. J. P. Schade and W. H. McMenemey, Blackwell, Oxford. 1963, 165—176.
7. Korthals J., Mossakowski M. J., Śmiałek M.: Obraz histologiczny i ultrastrukturalny doświadczalnej encefalopatii u szczura. *Neuropat. Pol.* 1973, 11, 278—300.

8. Lapresle J., Fardeau M.: The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Progress in Brain Research*. Ed. H. Bour and Mc. A. Ledingham. Amsterdam 1967, 24, 96—110.
9. Lehoczyk T.: Le mecanisme physiologique des lesions central de l'intoxication oxycarbonée. *Acta Neurol. Belg.* 1949, 49, 488—495.
10. Lindenburg R.: Paterns of CNS vulnerability in acute hypoxaemia, including anaesthesia accidents. Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia. Ed. J. Schade and McMenemey. Blackwell. Oxford 1963, 189—209.
11. Mossakowski M. J.: Cerebral microcirculation disorders in experimental circulatory hypoxia. *Neuropath. Pol.* 1974, 12,
12. Pentschew A.: Gasformige Gifte. *Handbuch des Spez. path. Anat. u. Histol.* Ed. O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle. Springer, Berlin 1958. 13/2 B, 2107—2149.
13. Preziosi J. M., Lindenberg R., Levy D., Christensen M.: An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of a single and repeated exposures to high and low concentrations of carbon monoxide. *Ann. New York Acad. Sci.* 1970, 174, 369—384.
14. Romanowa H. P.: Patologiczeskije izmienenija w głównom mozgu sobak posle terminalnych sostojanii wyzwanich ostroj krowopotierej i otrawleniem okislju uglewoda. Autoreferat dla uzyskania stopnia kandydata nauk medycznych. Moskwa, 1959.
15. Sikorska M., Bicz W., Śmiałek M., Mossakowski M. J.: ATP, ADP, AMP concentrations in rat brain following carbon monoxide intoxication and in experimental ischemia. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 387—398.
16. Śmiałek M., Sikorska M., Korthals J., Bicz W., Mossakowski M. J.: The glycogen content and its topography and UDPglucose glycogen alfa-4-glucosyltransferase activity in rat brain in experimental carbon monoxide intoxication. *Acta Neuropath. (Berl.)* 1973, 24, 22—31.
17. Whitehead T. P., Worthington N.: Ahe determination of carboxyhemoglobin. *Clin. Chir. Acta* 1961, 6, 356—358.

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