

EWA OSETOWSKA, MIROSŁAW J. MOSSAKOWSKI

## ZMIANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM W STANACH MOCZNICOWYCH

Z Pracowni Warszawskiej Zakładu Neuropatologii PAN  
Kierownik Pracowni: prof. dr med. E. Osetowska

Kliniczne zespoły neurologiczne, występujące w przebiegu uremii, są niekiedy tak bogate objawowo, że wydają się stanowić rażącą sprzeczność z makroskopowym obrazem sekcyjnym mózgu. Weryfikacja anatomiczna przynosi zazwyczaj w tych przypadkach, mało mówiące rozpoznanie obrzęku mózgu, obok mniej lub bardziej nasilonych zmian w układzie naczyniowym. Związane są one albo ze stanem wypełnienia sieci naczyniowej, albo z mniejszym lub większym uszkodzeniem miażdżycowym ścian naczyniowych. Współistnienie miażdżycy wikła ocenę wpływu na stan tkanki mózgowej, zwiększonej ilości ciał azotowych we krwi.

Obraz kliniczny natomiast może obejmować szeroką gamę odmian od zespołów neurasteniczno-psychotycznych aż po ciężkie zespoły encefalitopodobne oraz zmiany ogniskowe.

Knutson i Baker (1945) wyróżnili trzy typy objawów neurologicznych, obserwowanych w przebiegu uremii.

1. Zespół objawów obniżonej aktywności ośrodkowego układu nerwowego, cechujący się apatią, narastającym zmęczeniem psycho-fizycznym, upośledzeniem czynności intelektualnych, uogólnionym osłabieniem siły mięśniowej. Obraz taki przechodzi stopniowo w zamroczenie i głęboką śpiączkę mocznicową.

2. Zespół wzmożonej pobudliwości układu nerwowego charakteryzuje się podwyższonym napięciem mięśniowym, nadpobudliwością ruchową, wzmożonymi odruchami i uogólnionym pogotowiem drgawkowym; kończy się on przeważnie zejściem śmiertelnym w stanie padaczkowym.

3. Wreszcie wystąpić mogą zaburzenia o charakterze ogniskowym, od niedowładów poszczególnych kończyn poprzez zespoły połowicze, aż do porażen uogólnionych wstępujących typu Landry. Cechą znamiennej tych porażen jest remisyjny, nawracający charakter z pogłębia-

jącymi się, w miarę poszczególnych nawrotów, pogorszeniami. Możliwe są oczywiście wszelkie postaci mieszane, stanowiące przejścia od jednej do drugiej grupy objawowej.

Bogactwo i różnorodność objawów klinicznych nie znajduje właściwego wytłumaczenia nie tylko we wspomnianym anatomicznym obrazie mózgu, lecz także i w patogenetycznej interpretacji skutków mocznicy dla ośrodkowego układu nerwowego, nawet przy uwzględnieniu jej nerkowego i pozanerkowego pochodzenia.

Rozbieżność kliniczno-patogenetyczną stanów mocznicowych podkreśla mocno Scheinberg (1954). Badając wpływ różnych postaci mocznicy na krążenie krwi i metabolizm mózgu, stwierdzał on stale wybitne obniżenie zawartości tlenu i glukozy we krwi tętniczej, przy normalnym poziomie tlenu we krwi żyłnej. Fakt ten świadczyłby o zmniejszonej zdolności komórki nerwowej do pobierania tlenu. Nie można jednak uchwycić żadnej korelacji pomiędzy tymi zaburzeniami a poziomem azotu pozabiałkowego we krwi i stanem neurologicznym pacjenta.

Bull (1955), klasyfikując stany mocznicowe, przyjął bardzo szeroką definicję uremii. Obejmuje mianowicie tą nazwą wszystkie te stany „w których nerki nie mogą utrzymać wewnętrznej równowagi chemicznej organizmu, na skutek zachwiania prawidłowości pomiędzy produkcją metabolitów a ich wydalaniem”. Definicja ta w zasadzie odnosi się zarówno do mocznicy, będącej wyrazem stanu zejściowego niedomogi nerkowej, jak i do stanów mocznicowych pochodzenia pozanerkowego. Zakłada ona wszelkie możliwe zakłócenia chemiczne, jak zachwianie równowagi kwasowo-zasadowej, zaburzenia gospodarki wodnej, przesunięcia w układach tkankowo-komórkowych elektrolitów.

Różnica pomiędzy obrazem mózgu w mocznicy, powstającej w wyniku np. kłębkowego zapalenia nerek a mocznicy pozanerkowej, sprowadzałaby się zatem do współistnienia, w tej pierwszej, naczyniowego czynnika, „nerkopochodnego”, poprzedzającego właściwe zmiany mocznicowe. W istocie, dla tych stanów „mieszanych” Bodechtel i Ersblöh (1958) za Volhardem rezerwują nazwę „pseudo-uremii” ostrej lub przewlekłej. Obraz mózgu w mocznicy rzekomej odpowiada obrazowi *encephalopathia hypertonica* (van Bogaert 1959), na który wtórnie nakładają się zmiany świeże, związane z nagłym pogorszeniem utleniania i nasileniem procesów przeniękowych.

Odpowiednikami morfologicznymi tych stanów są: obrzęk, zlokalizowany głównie w istocie białej (Wollheim i Moeller 1960, Beckman 1947, Grinker 1951), prowadzący do powstawania miejscowych, drobnych martwic, niezależnych topograficznie od zaopatrujących daną okolicę pni naczyniowych (Beckman); wtórny rozpad mieliny o charakterze sudanofilnym (Knutson, Baker); mniejsze lub większe krwotoki przynaczyniowe

i drobne wybroczyny *per diapedesim*, mające szczególną predylekcję do usadawiania się w śródmózgowiu (Bodechtel i Erbslöh); stosunkowo duże zmiany progresywne i regresywne gleju (Greenfield 1958, Wertham 1934, Bodechtel i Erbslöh); mała reakcja składników mezenchymalnych (Knutson i Baker, Hechst 1932), wreszcie uszkodzenia komórek nerwowych, bądź to banalne o charakterze schorzenia ostrego, chronicznego, czy ischemicznego (Hechst, Rives 1923), bądź też przeładowanie komórek szczególnym materiałem metachromatycznym, którego natura chemiczna nie jest dotychczas wyjaśniona (Hechst, Uchida 1929).

W czystej mocznicy pozanerkowej, przede wszystkim w warunkach doświadczalnych, obserwowano głównie reakcje glejowe, specjalnie zaś reakcje gleju okołonaczyniowego (Alpers 1930). Tę monotonię obrazu Alpers skłonny był odnosić do skutków czystej mocznicowej toksemii.

W klinicznym przypadku mocznicy pozanerkowej Tichy spostrzegał wybitnie żywą reakcję mezenchymalną, przypominającą odczyn właściwe zapaleniu mózgu (*encephalitis uremica*). On również uważał obraz ten za wyraz morfologiczny właściwej mocznicowej toksemii.

Z punktu widzenia definicji Bulla nie ma podstaw do różnicowania patogenetycznego obu odmian. I tu i tu dojść musi do głębokiego zaburzenia chemizmu krwi krążącej z następowym uszkodzeniem wymiany płynów pomiędzy łożyskiem naczyniowym a otaczającą tkanką. Wydaje się tylko, że w mocznicach nerkopochodnych zaburzenia te są o tyle głębsze, że poprzedzone uszkodzeniem samego łożyska naczyniowego z jego narastającymi konsekwencjami. W mocznicach pozanerkowych zmiany są gwałtowniejsze, z krótszym czasem przeżycia, nie pozwalającym na pełny rozwój objawów morfologicznych. Oba zatem obrazy mogły by być traktowane, jako dwa stadia jednego i tego samego procesu.

Ta unitarystyczna interpretacja nie wyjaśnia jednak nadal różnorodności kształtowania się obrazów klinicznych.

Przypadki przytoczone poniżej mają na celu dorzucenie pewnych nowych spostrzeżeń do tego zagadnienia. Ilustrują one mianowicie, że również obrazy morfologiczne mogą kształtować się dość odmiennie, a odmienność ta sugeruje wpływy czynników ubocznych, nie związanych z samym chemizmem mocznicy lecz z wcześniejszymi ogniwami łańcucha patogenetycznego choroby.

Przypadek 1. (PAN, 38/62). Chora B. S., lat 70 (Oddział Neurologiczny Szpitala Grochowskiego w Warszawie. Ordynator doc. dr med. H. Nielubowiczowa). Od kilku lat cierpi na bóle głowy. W ciągu ostatnich trzech dni zaburzenia mowy, polegające na niewyraźnym wymawianiu słów, niepokój ruchowy kończyn, mięśni karku i szyi, wzmożona senność, ogólne osłabienie, wymioty. Wywiady poprzedzające obecną chorobę bez istotnego znaczenia.

Stan przedmiotowy przy przyjęciu: chora przytomna, podsypiająca. Ruchy mimowolne w zakresie głowy, barków i kończyn górnych. Narządy wewnętrzne bez wyraźniejszych odchyłeń od normy. Tony serca nieco głuche. Tętno 100/min., ciepłota ciała 36,5. Ciśnienie krwi 170/70 mm Hg. Nerwy czaszkowe bez zmian. Dno oka bez zmian. W kończynach górnych napięcie wzmożone po prawej, odruchy ścięgnowe i okostnowe po prawej żywsze. Odruchy brzuszne zniesione. W kończynach dolnych napięcie wzmożone, bardziej po prawej, odruchy po prawej żywsze.

W czasie dalszej obserwacji pojawia się sztywność karku na 2 palce, oraz stopniowo pogłębia się zamroczenie.

Badania dodatkowe: poziom mocznika we krwi 280 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, narasta stopniowo do 400 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Zasób zasad w surowicy krwi waha się od 32 vol<sup>0</sup>/<sub>0</sub> do 18 vol%. W moczu: białko 0,16%, krwinki od 15 do 60 w polu widzenia, wyługowane. Ciężar wł. 1012. Morfologia krwi: cz. krwinki — 2.580.000. Wskaźnik 1,07. Płyn mózgowo-rdzeniowy: białko — 99 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, odczyny białkowe słabo wyrażone ±, pleocytoza 2, limfocytarna. Inne badania bez szczególnego znaczenia.

Chora zmarła po pięciodniowej obserwacji z rozpoznaniem: *Status praecomatosus. Uraemia. Arteriosclerosis diffusa cerebri. Pyelonephritis chronica exacerbata.*

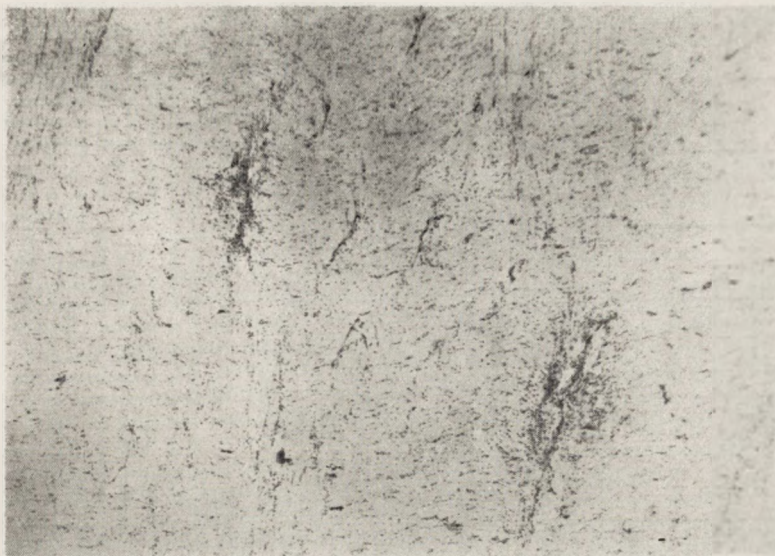
Badanie sekcyjne wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej Szpitala Miejskiego nr 4 w Warszawie, w 22 godz. po śmierci chorej.

Wynik sekcji ogólnej: zapalenie kłębuszkowe nerek przewlekłe. Przerost dośrodkowy lewej komory serca. Rozedma i obrzęk płuc. Zapalenie odoskrzelowe płuc w dolnym płacie płuca prawego. Umiarkowana miażdżycza. Niedokrwienie narządów.

Sekcja makroskopowa mózgu: (dr Z. Kraśnicka) — mózg wielkości prawidłowej. Naczynia podstawy bez mian miażdżycowych. Rysunek anatomiczny mózgu zachowany.

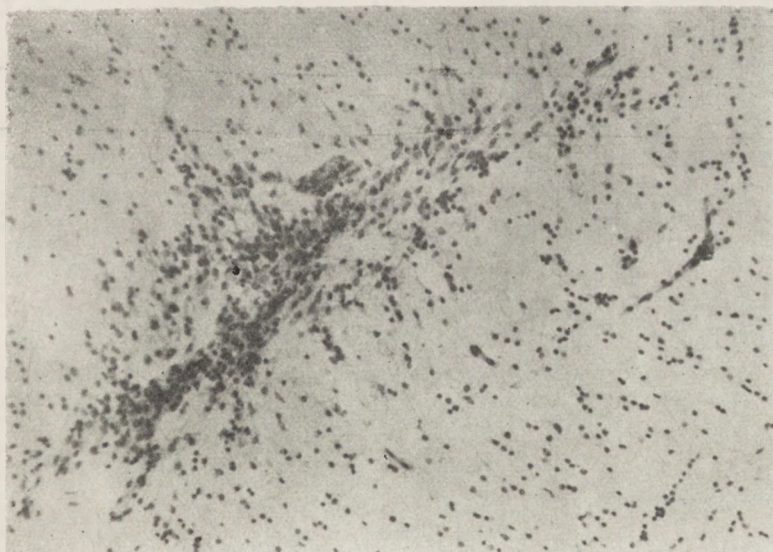
Do badania mikroskopowego pobrano duże wycinki: z okolicy czołowej, centralnej, ciemieniowo-potylicznej, z trzech poziomów zwojów podstawy, z mózdzku i z pnia mózgowego. Materiał mrożony. Barwienie: fiolet krezyłowy, hematoksylina-eozyna, Spielmeyer.

Badanie mikroskopowe: struktura procesu. Wybitne zmiany patologiczne, uderzające już w powiększeniach lupowych, polegają na zagęszczeniu gleju w całej istocie białej, a także na wzmożeniu elementów glejowych w korze i jądrach podkorowych. Na tle jednolitej glejozy uderzają plaki zagęszczenia glejowego, występujące przynajmniej w postaci nacieków mikroglejowych, z przymieszką astrocytów, limfocytów, a często także i wynaczynionych erytrocytów (ryc. 2). Poza tym stwierdza się tu i ówdzie grudki mikroglejowe, leżące luźno w tkance (ryc. 3). Naczynia wypełnione są przeważnie szczelnie krwinkami, w wielu miejscach występują większe krwinkotoki przynaczyniowe. Sieć włosowata, szczególnie w istocie białej, jest nastrzyknięta. Objawy obrzęku w postaci porozsuwanych układów włókien,



*Ryc. 1.* Przypadek 1. Rozsiane okołonaczyniowe ogniska rozplemu glejowego w torebce wewnętrznej. Fiolet krezyłowy. Pow 40 ×

*Fig. 1.* Case 1. Diffuse perivascular foci of glial proliferation in the internal capsule. Cresyl violet. Magnif. × 40



*Ryc. 2.* Przypadek 1. Ognisko okołożylnego rozplemu glejowego, złożone z komórek Hortegi, astrocytów z niewielką przymieszką limfocytów.

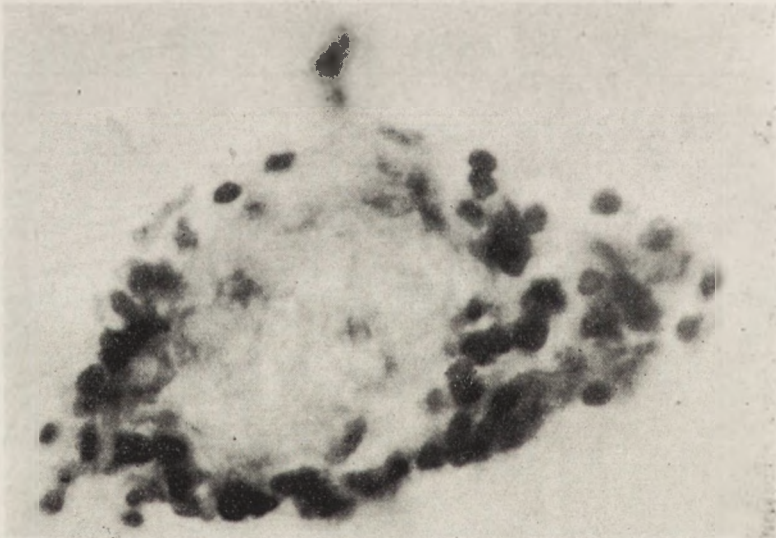
Fiolet krezyłowy. Pow. 150 ×

*Fig. 2.* Case 1. Focus of perivenous glial proliferation, composed of Hortega cells, astrocytes and small number of lymphocytes. Cresyl violet. Magnif. × 150



*Ryc. 3.* Przypadek 1. Niezwiązane z naczyniami ognisko rozplemu glejowego w istocie białej półkuli mózgu. Fiolet krezyłowy. Pow. 120 ×

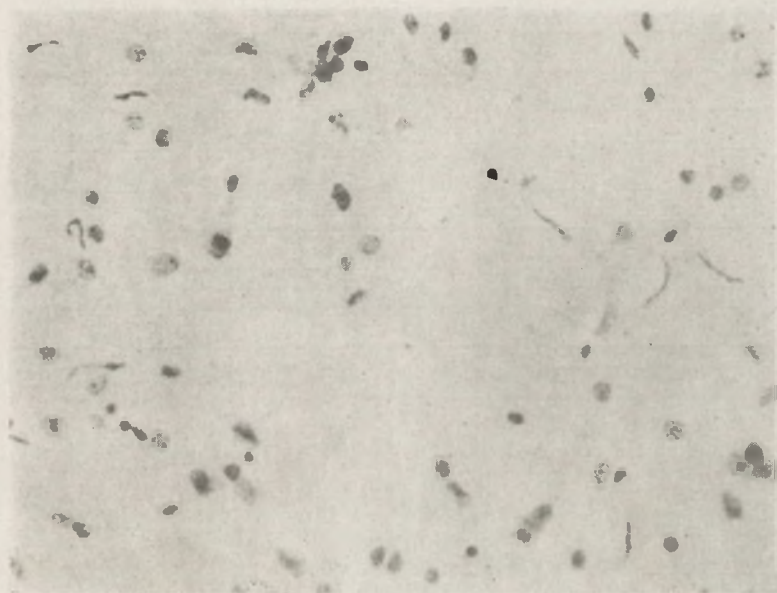
*Fig. 3.* Case 1. Focus of glial proliferation unconnected with blood vessels in the white substance of a cerebral hemisphere. Cresyl violet. Magnif. × 120



*Ryc. 4.* Przypadek 1. Limfocytarny naciek okołonaczyniowy. Fiolet krezyłowy. Pow. 550 ×

*Fig. 4.* Case 1. Lymphocytic perivascular infiltration. Cresyl violet. Magnif. × 550

wyznaczonych przebiegiem oligodendrocytów, oraz poszerzenia przestrzeni przynaczyniowych są wyraźne, miejscami nawet dość znacznie nasilone. W ścianach naczyń spotyka się często obładowane hemosydezyną makrofagi. Przy wielu mniejszych i większych naczyniach widoczne są dość dyskretne nacieki limfocytarne (ryc. 4), rzadko kiedy czyste, przeważnie przemieszane z mikroglejem, który stanowi znacznie większą komponentę nacieków przynaczyniowych. Nacieki gromadzą się przeważnie przy naczyniach żylnych istoty białej. W ścianach naczyń nie obserwuje się współistniejących zmian miażdżycowych. Istota szara uszkodzona jest w mniejszym stopniu. Tylko w niektórych okolicach kory obserwuje się nagromadzenie naczyń włosowatych o pobudzonych, często proliferujących śródbłónek, z pojedynczymi limfocytami. Widoczne jest natomiast zagęszczenie gleju w warstwie drobinowej, w której nierzadko występują typowe pałeczki mikroglejowe. (ryc. 5).

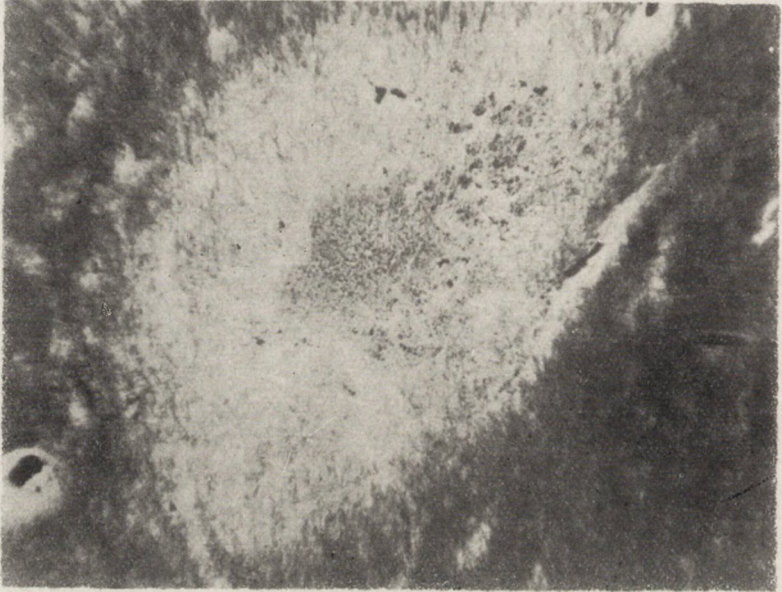


Ryc. 5. Przypadek 1. Rozplem przerosłego (pałeczkowatego) mikrogleju w warstwie drobinowej kory mózgu. Fiolet krezyłowy. Pow. 420 ×

Fig. 5. Case 1. Proliferation of hypertrophied (rod) microglia in the molecular layer of the cerebral cortex. Cresyl violet. Magnif. × 420

Opustoszenia komórkowe mają nieznaczne nasilenie, przeważnie przesłonięte są przez nagromadzone liczniej komórki astrocytarne. Budowa warstwowa kory jest wszędzie zachowana. Pewne przeredzenie komórkowe, dotyczące szczególnie elementów dużych, obserwuje się w praż-

kowiu. Komórki nerwowe wykazują zmiany ciężkie, czasem ostre (o ile można ocenić z materiału mroźnikowego). Nigdzie nie spotkano postaci typowych ischemicznych. Widoczna jest wzmożona satelitoza, ale bez obrazów prawdziwej neuronofagii. Zarówno w korze, jak i w zwojach podstawy obserwuje się w wielu komórkach nerwowych i w astrocytach nagromadzenie drobnych ziarnistości, barwiących się w fiolecie krezyłowym bladoniebiesko, z odcieniem zimnym, w odróżnieniu od żywego fioleto normalnych składników komórki i żółtawo za-



Ryc. 6. Przypadek 1. Okołonaczyniowy rozpad osłonek myelinowych w miejscu nasilonego nacieku mikroglejowego — limfocytarnego. Spielmeyer. Pow. 120 ×

Fig. 6. Case 1. Perivascular demyelination at the site of microglial-lymphocytic infiltration. Spielmeyer. Magnif. × 120

barwionych lipofuscyn. W oponach spostrzega się wzmożoną proliferację śródbłonek, tu i ówdzie luźne nacieki limfocytarne, czasami przynaczyniowo małe, okrągłe lub podłużne krwotoczki.

W obrazie Spielmeyera występują koliste przynaczyniowe zblednięcia myeliny (ryc. 6), odpowiadające najsilniej wyrażonym naciękom mikroglejowym. Częściej spotyka się niezupełne, rozlane spłowienia okołonaczyniowe, przechodzące bez ostrzejszej granicy w barwiące się normalnie otoczenie. W dużych powiększeniach, połom odbarwień odpowiada mniej lub bardziej zaawansowana fragmentacja i rozpad osłonek.



Topografia procesu. Opisane typy zmian wyrażone są naj- silniej w okolicy przedczołowej i czołowej, dotyczą tam zarówno kory jak i istoty białej. W zwojach podstawy uszkodzone jest najbardziej przednie ramię torebki wewnętrznej, głowa jądra ogoniastego, łupina. W *commissura anterior* widoczny jest pojedynczy krwotoczek. Zmiany wyraźnie słabną ku tyłowi i to zarówno w obrębie jąder podstawy, jak i w korze i istocie białej okolicy potylicznej, skroniowej i ciemieniowej. Wybitne nasilenie zmian obserwuje się w istocie białej mózdzku, podczas gdy kora mózdzku jest względnie zaoszczędzona. W śródmózgowiu w linii środkowej znajduje się duże skupisko krwotoczków przynac- zyniowych oraz tu i ówdzie nacieki przynacznyniowe limfocytarne i mikro- glejowe. W drogach długich widoczny jest obrzęk. W opuszcze zmiany ponownie słabną, nacieki występują tylko sporadycznie. Jądra nerwów czaszkowych wykazują zmiany odpowiednie do wieku chorej, podobnie oliwy dolne, a także komórki istoty czarnej. W rdzeniu widoczny jest obrzęk istoty białej oraz tu i ówdzie pojedyncze, niezbyt obfite nacieki limfocytarne-mikroglejowe. W całości obraz przypomina zmiany spo- tykane w zapaleniach mózgu poszczepiennych i przyzakażnych.

Przypadek 2. (PAN, 109/62). Mężczyzna, J. W., lat 73 (Oddział Neurolo- giczny Szpitala Grochowskiego w Warszawie. Ordynator: doc. dr med. H. Nielu- bowiczowa). Choruje od 2 miesięcy, czuje się ogólnie źle, skarży się na osłabienie. Na trzy dni przed przybyciem do szpitala wystąpiło najpierw podniecenie psycho- ruchowe, a następnie stopniowo pogłębiające się zamroczenie. Chory przestał jeść, zanieczyszczał się. Wywiadów poprzedzających obecną chorobę — nie uzyskano.

Stan w dniu przybycia. Narządy wewnętrzne: zaostrozony szmer pęche- rzykowy nad górnymi płatami płuc; liczne furczenia i świsty w dole płuc. Serce powiększone, tony serca głuche. Wątroba wystaje na dwa palce spod łuku żebrowego.

Stan neurologiczny: chory zamroczony, na pytania nie odpowiada. Sztynność karku na dwa palce. Obustronnie dodatni objaw Kerninga. Lewy fałd nosowo-policzkowy płytszy. Odruchy brzuszne zniesione. Kończyny bez widocznych porażeń, odruchy słabe, równe. Chory zmarł przed upływem 24 godzin. Z badań dodatkowych wykonano: poziom mocznika we krwi — 430 mg<sup>o</sup>%, poziom cukru we krwi — 160 mg<sup>o</sup>%.

Rozpoznanie kliniczne: *Arteriosclerosis generalisata. Myode- generatio cordis in stadio insufficientiae circulatoriae. Uraemia.*

Badanie sekcyjne wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej Szpitala Miejskiego nr 4 w Warszawie, w 18 godzin po śmierci chorego.

Wynik sekcji ogólnej: przerost odśrodkowy prawej komory serca. Płyn przesiękowy w jamach opłucnych, zwłaszcza prawej. Miaź- dzyca ośrodkowa i obwodowa, umiarkowanego nasilenia. Wodonercze obustronne. Gruczołaki prostaty. Rozedma płuc. Śluzowo-ropne zapale-

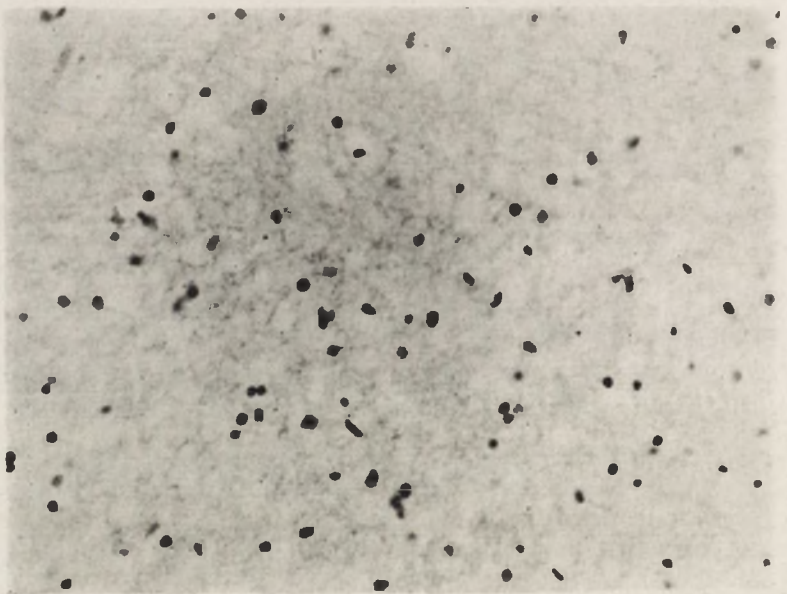
nie oskrzeli. Przewlekła włóknista gruźlica w szczytach płuc, zwłaszcza płuca lewego.

Sekcja makroskopowa mózgu (dr K. Renkawek): w naczyniach podstawy pojedyncze blaszki miażdżycowe. Na powierzchni dolnej mózdzku zaznaczone wgłobienie migdałków do otworu potylicznego wielkiego, zwłaszcza po stronie lewej. Na przekrojach rysunek anatomiczny zachowany. Istota biała bardzo szeroka w stosunku do kory. Światło komór szczelinowate.

Rozpoznanie makroskopowe: Obrzęk mózgu. Miażdżycza naczyń mózgowych umiarkowanego nasilenia.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki ze zwojów podstawy lewych, z lewej okolicy potylicznej i z pogranicza okolicy czołowej i centralnej. Technika: parafina. Barwienie: Hematoksylina-eozyna, van Gieson.

Badanie mikroskopowe mózgu: na plan pierwszy obrazu mikroskopowego wysuwają się objawy obrzęku mózgu, układy oligodendrogleju są nierównomiernie porożpychane, podłoże ma strukturę gąbczastą (ryc. 7), przechodzącą około naczyń w wyraźne pola martwi-



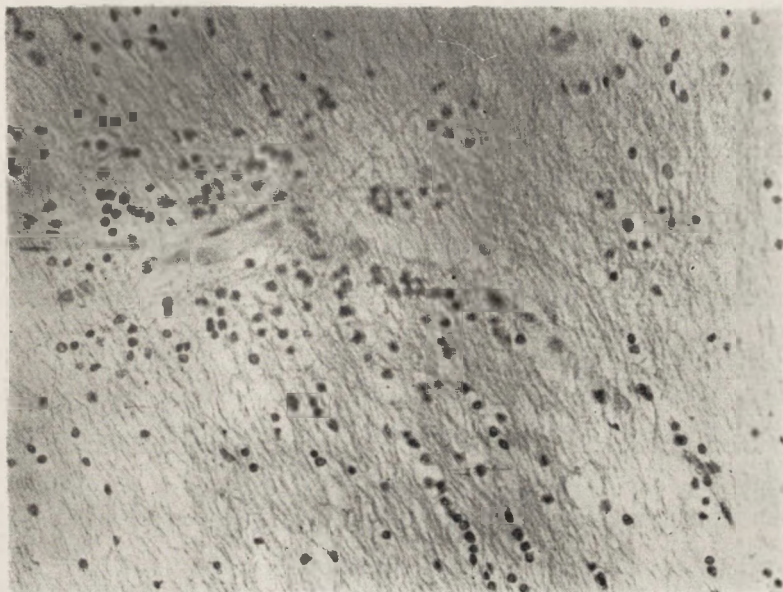
Ryc. 7. Przypadek 2. Gąbczaste rozrzedzenie struktury tkanki nerwowej w istocie białej półkuli mózgu, spowodowane znacznym obrzękiem mózgu.

Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×

Fig. 7. Case 2. Spongy rarefaction of nervous tissue of the white substance of a cerebral hemisphere due to marked edema of the brain.

Hematoxylin-eosin. Magnif. × 200

czych przerzedzeń. Dookoła jąder astrogleju i oligodendrogleju obserwuje się „halo” obrzękowe. Przestrzenie przynaczyniowe są bardzo szerokie, w obrębie zwojów podstawy przekształcają się w układy zatok przynaczyniowych. Głej w istocie białej jest nieco zagęszczony, przynaczyniowo (ryc. 8) układa się w obrąbki, nigdzie nie widać jednak



Ryc. 8. Przypadek 2. Obrąbkowate zagęszczenie komórek gleju dokola drobnych naczyń istoty białej mózgu. Hematoksylina-eozyna. Pow. 200 ×

Fig. 8. Case 2. Circular condensation of glial cells around small blood vessels in cerebral white substance. Hematoxylin-eosin. Magnif. × 200

wyraźnych plak glejowych. Sieć kapilarów korowych jest miernie nastrzyknięta, śródbłonki pobudzone, włóknienia włóścinek nie widać. Natomiast widoczne są zmiany włókniste w kapilarach istoty białej oraz dość znaczne włóknienie przydanki i zeszkliwienie błony środkowej w naczyniach średniego kalibru w ciele prążkowanym. Przy tych naczyniach występują stosunkowo często nacieki limfocytarne, dosyć dyskretne, mające charakter symptomatycznych reakcji na rozmiękanie przynaczyniowe. Naczynia wypełnione są przeważnie krwią, miejscami stwierdza się niewielkie krwinkotoki okołonaczyniowe. W korze uderzają wybitne przerzedzenia komórkowe o charakterze rozszanym, nasilone szczególnie w okolicy czołowej i centralnej. Wiele komórek korowych leży w oczkach obrzękowych, powstałych na skutek obkur-

czenia materiału w parafinie. W prążkowie występują przerzedzenia komórkowe znacznego stopnia, we wzgórzu obserwuje się bardzo obfite stłuszczenia komórek nerwowych. Ocalałe komórki kory uległy przeważnie zmianom chronicznym i sklerotycznym. W oponach niewielka proliferacja śródbłonnków.

Rozpoznanie mikroskopowe: obrzęk mózgu, przekształcający się w martwicę obrzękową Jacoba. Starcze zaniki kory mózgu. Miernego stopnia zmiany arteriosklerotyczne naczyń mózgowych.

Przypadek 3. (PAN, 2076). Chory G. S., lat 24, przebywał w Klinice Neurologicznej Akademii Medycznej w Warszawie (dyrektor prof. dr Irena Hausmanowa-Petrusewicz) w dniu 11.8.1958. Chory przyjęty do kliniki nieprzytomny w stanie śpiączki. Ze skąpego wywiadu wiadomo, że w ciągu ostatniego tygodnia przed przyjęciem do kliniki miał kilkakrotnie uogólnione napady drgawkowe z utratą przytomności. Ostatni napad w dniu poprzedzającym przyjęcie do kliniki, po którym nie odzyskał przytomności. W stanie przedmiotowym chorego stwierdzono zmiany osłuchowe nad polami płucnymi. Akcja serca przyspieszona. Rozlana tkliwość przy obmacywaniu jamy brzusznej.

W stanie neurologicznym sztywność karku na szerokość 2 palców, napięcie mięśniowe w lewych kończynach obniżone, nieco żywsze odruchy ścięgnowe i okostnowe po tej stronie. Odruchów patologicznych nie stwierdzono.

Badania dodatkowe: zawartość mocznika we krwi — 176 mg<sup>0</sup>%, który w ciągu kilku godzin narósł do 270 mg<sup>0</sup>%. Cukier we krwi — 138 mg<sup>0</sup>%. Płyn mózgowo-rdzeniowy wypływał pod ciśnieniem 250 mm słupa wody — niezmieniony.

Wystąpiły objawy obrzęku płuc, wśród których chory zmarł po kilkunastu godzinach pobytu w klinice, nie odzyskując uprzednio przytomności.

Rozpoznanie kliniczne: *Coma uraemicum. Oedema pulmonum.*

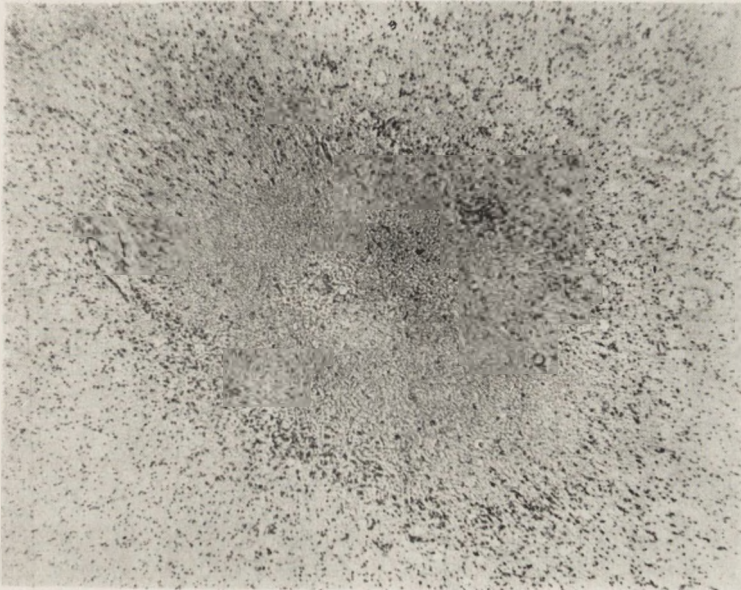
Badanie sekcyjne wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej AM w Warszawie, po upływie 32 godzin po śmierci chorego.

Wynik sekcji ogólnej: serowata gruźlica nerek, gruźlica włóknisto-serowata, częściowo jamista w szczycie płuca lewego, uogólniona skrobiawica śledziony, nerek i nadnerczy, obustronne zlewne, odoskrzelowe zapalenie płuc, zarosnięcie jam opłucnowych i osierdziejowej. Wyniszczenie.

Badanie sekcyjne mózgu (dr med. M. Dąbska): wykazało symetryczne, pogrubienie i zmleczenie opon miękkich w okolicy dołów Sylwiusza, oraz znacznego stopnia przekrwienia opon i mózgu. Zmian ogniskowych w mózgu nie stwierdzono.

Badanie mikroskopowe mózgu wykonano na skrawkach pobranych z płatów czołowych, ciemieniowych i potylicznych, okolicy centralnej i amonalnej, jąder podstawy, śródmózgowia, opuszki i mózdzku. Barwiono sposobem Nissla.

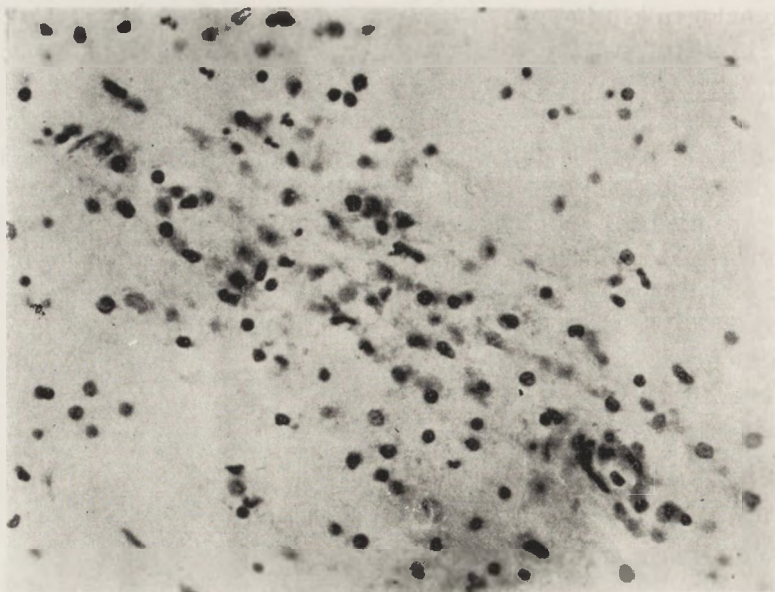
W obrazie mikroskopowym mózgu uderza znaczny obrzęk tkanki nerwowej, manifestujący się poszerzeniem przestrzeni okołonaczyniowych i porozsuwaniem pasm międzypęczkowego gleju skąpodrzewiastego. Znacznego stopnia przekrwienie opon miękkich i tkanki mózgowej. Naczynia żyłne maksymalnie przepełnione krwią, liczne drobne krwinkotki, do przestrzeni okołonaczyniowych, szczególnie obficie występujące w istocie białej. Ponadto widoczne są pojedyncze, większe ogniska krwotoczne, przechodzące poza obręb przestrzeni okołonaczyniowych. Większości tych drobnych ognisk krwotocznych nie towarzyszy odczyn ze strony tkanki otaczającej, jedynie ognisko w lewym płacie ciemieniowym otoczone jest szerokim wałem pobudzonych astrocytów i komórek Hortegi (ryc. 9).



Ryc. 9. Przypadek 3. Drobne ognisko krwotoczne w istocie białej mózgu otoczone wałem odczynu glejowego, astrocytarno-mikroglejowego. Nissl. Pow. 60 ×

Fig. 9. Case 3. Small hemorrhagic focus in the cerebral white substance surrounded by a wall of astrocytic-microglial reaction. Nissl. Magnif. × 60

Ponadto, w istocie białej ośrodka półowalnego — stwierdzono drobne ogniska rozrzedzenia tkanki nerwowej (ryc. 10). Wypełniające je komórki mają morfologiczne cechy form przejściowych pomiędzy znacznie pobudzonym mikroglejem, a makrofagami. Ogniska te odpowiadają drobnym świeżym rozmiękaniam. Obok nich spotyka się liczne, drobne, guzkowe

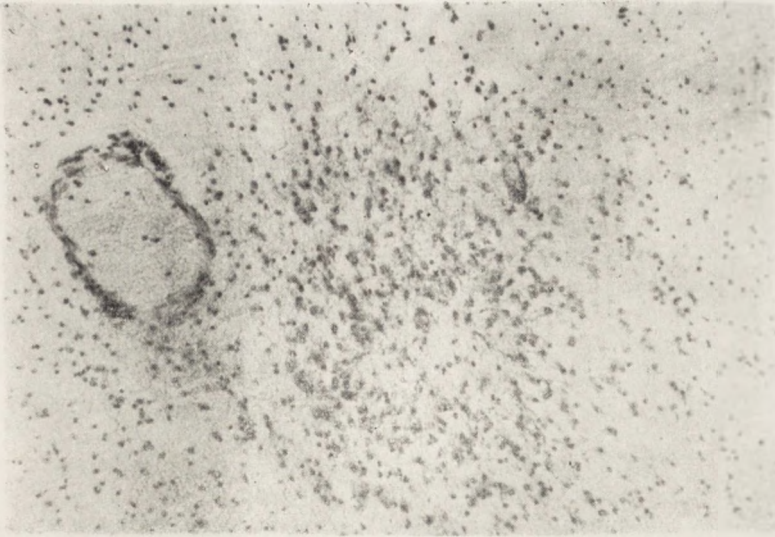


*Ryc. 10.* Przypadek 3. Ognisko rozrzedzenia struktury tkanki nerwowej odpowiadające świeżemu rozmiękaniu. Wypełniające rozmiękanie komórki stanowią postaci pośrednie między pobudzonymi komórkami Hortegi i makrofagami.  
Nissl. Pow. 350 ×

*Fig. 10.* Case 3. Rarefied focus of nervous tissue corresponding to recent softening. The cells filling the focus are intermediate forms between stimulated Hortega cells and macrophages. Magnif. × 350

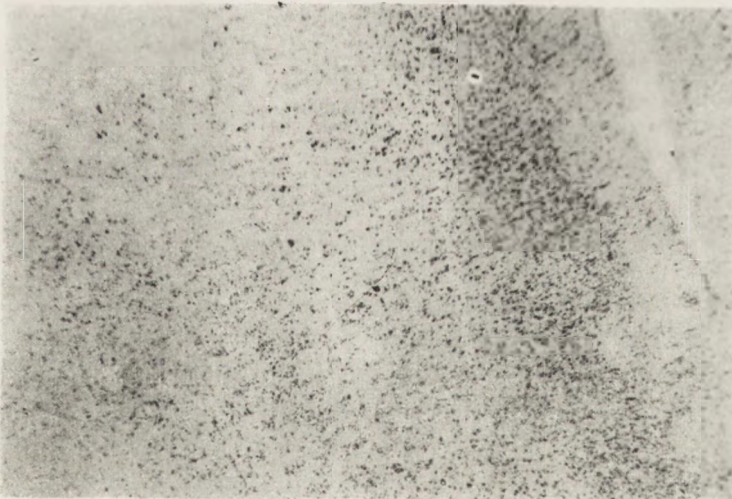
ogniska rozplemu i pobudzenia gleju, zarówno astrocytarnego jak i komórek Hortegi, położone na tle niezmiętej istoty białej. Niektóre z ognisk położone są okołonaczyniowo, inne związku z naczyniami nie wykazują (ryc. 11). W niektórych obszarach rozplem gleju ma charakter bardziej rozlany, źle ograniczony. W żadnym odcinku tkanki nerwowej, poza nielicznymi polami opon miękkich, nie spotykano najmniejszego nawet odczynu zapalnego.

Zmiany glejowe ograniczone są w zasadzie do istoty białej półkul mózgu, w mniejszym stopniu mózdzku. Ich nasilenie słabnie wyraźnie w kierunku pnia mózgowego. Opuszka jest już praktycznie wolna od zmian tego typu. Zmiany wydają się być nieznacznie bardziej nasilone w tylnych częściach półkul mózgu: płatach ciemieniowym i potylicznym. Formacje szare mózgu wykazują odcinkowo wyraźne zmiany w obrazie komórek nerwowych. W korze widoczne są rozlane pola ubytków komórek nerwowych z zaznaczoną predylekcją do warstw śródkorowych kory (ryc. 12). Widoczne są liczne komórki z cechami tzw. schorzenia prze-



*Ryc. 11.* Przypadek 3. Niezależna od naczynia grudka rozplemu glejowego, składająca się z astrocytów i komórek Hortegi. Obok przekrwione naczynie żyłne. Nissl. Pow. 120 ×

*Fig. 11.* Case 3. Focus of glial proliferation, not connected with a blood vessel, composed of astrocytes and Hortega cells. Congested venous blood vessel nearby. Nissl. Magnif. × 120

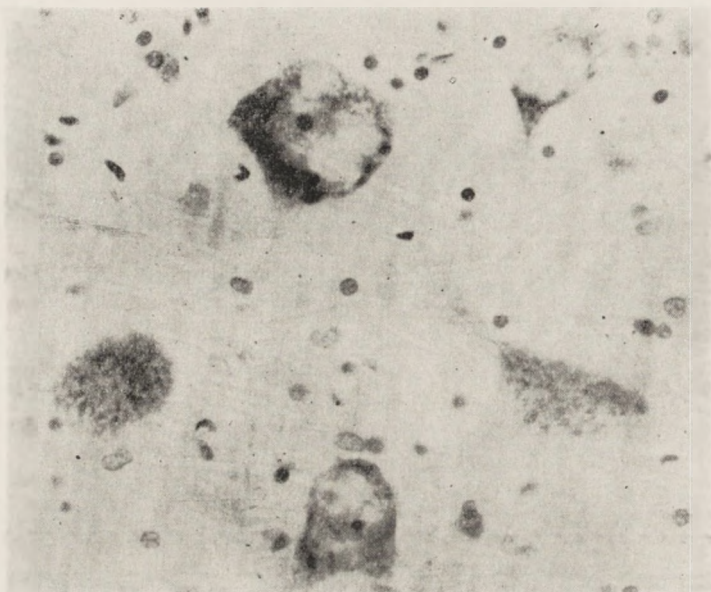


*Ryc. 12.* Przypadek 3. Rozlane ubytki komórek nerwowych w korze ciemieniowej, wypełnione przez pomnożone elementy glejowe. Nissl. Pow. 50 ×

*Fig. 12.* Case 3. Diffuse loss of nerve cells in parietal cortex filled with proliferating glial elements. Nissl. Magnif. × 50

wlekłego i ciężkiego. Liczne są również komórki ze zwyrodnieniem wodniczkowym (ryc. 13) i stłuszczeniem nazbyt nasilonym w stosunku do wieku chorego.

Układ naczyniowy mózgu, poza nieznacznym zwłóknieniem drobnych naczyń kory i pseudosyderozą naczyń gałki bladej — nie zmieniony.



Ryc. 13. Przypadek 3. Zwyrodnienie wodniczkowe komórek nerwowych jądra nerwu błotkowego. Nissl. Pow. 450 ×

Fig. 13. Case 3. Vacuolar degeneration of nerve cells of the trochlear nucleus. Nissl. Magnif. × 450

#### OMÓWIENIE

Przedstawione przypadki różnią się od siebie obrazami patologicznymi i jakkolwiek wszystkie związane są patogenetycznie z nerkopochodnym stanem mocznicowym, interpretacja ich musi być odrębna. Klinicznie mieszczą się w schematach klasyfikacyjnych Knutsona i Bakera, z tym, że objawy początkowe każą je zaliczać do dwóch różnych grup objawowych, zejście natomiast w trzech przypadkach jest charakterystyczne dla grupy pierwszej.

Pierwszy z opisanych przypadków nie odpowiada jednak znanym obrazom stanów mocznicowych, pomimo, że jego przebieg kliniczny i wyniki badania sekcyjnego ogólnego wskazują na umieszczenie go



w zespołach pseudo-uremicznych, rozwijających się na podłożu długotrwałych, poprzedzających uszkodzeń naczyniowych mózgu. Temu mechanizmowi w obrazie mikroskopowym, mogłoby odpowiadać równomierne zagęszczenie gleju, charakterystyczne dla przewlekłego obrzęku mózgu, przepełnienie sieci naczyniowej, wybroczyny przynaczyniowe, zmiany komórkowe w korze i zwojach podstawy. Podkreślić też trzeba ciężki i ostry charakter schorzeń komórkowych, przy braku schorzenia ischemicznego — zjawisko, które Bodechtel i Erbslöh uważają za typowe dla przebiegu mocznicy mózgowej. Również dość typowa jest topografia zmian: nasilenie w okolicy czołowej, podobne jak w przypadku Tichyego, zmiany w *striatum*, podkreślone mocno przez Hechsta, wreszcie tendencja do krwotoków z naczyń śródmózgowia. Ta ostatnia lokalizacja wydaje się nam co prawda bardziej charakterystyczna dla stanów obrzękowych mózgu w ogóle (Kulczycki 1962), niż specjalnie dla stanów mocznicowych.

Natomiast charakter zapalny przynaczyniowych reakcji mikroglejowych, obecność plak okołozylnych, proliferacja pałeczek mikrogleju w korze i komponenta limfocytarna składają się w sumie na obraz zapalenia mózgu, odpowiadającego zapaleniom poszczepiennym i pozakaźnym. Tak wykształcony obraz morfologiczny mózgu nie był, o ile można to było stwierdzić na podstawie dostępnego nam piśmiennictwa, opisywany jako wykładnik stanu mocznicowego. Wydaje się, że wytłumaczenia tego zjawiska należałoby szukać głębiej, a raczej dalej w czasie — w patogenezie samego kłębkowego zapalenia nerek. Jeżeli ostremu, rozlanemu kłębkowemu zapaleniu nerek przypisuje się dziś, doświadczalnie potwierdzoną, patogenezę alergiczną (Wollheim i Moeller i cytowani przez nich: Lange, Gold, Weiner i Simon oraz Pfeiffer i Bruch) — to reakcja taka mogła w okresie zaostrzenia sprawy nerkowej wpłynąć wtórnie i na kształtowanie się odczynów tkankowych innych narządów, w danym przypadku mózgu.

Chora miała sekcyjnie stwierdzoną zapalną sprawę nerkową, zmarła w przebiegu jej zaostrzenia. Obraz mózgu nie zawiera cech tak ostrego obrzęku, ażeby sam przez się tłumaczył on zejście. Posiada natomiast pełny, morfologiczny charakter zapalenia mózgu, tłumaczący zresztą neurologiczny obraz kliniczny (ruchy mimowolne kończyn i szyi, jednostronne objawy spastyczne). Ten właśnie typ zapalenia przyjęło się interpretować jako wyraz odczynu alergicznego ośrodkowego układu nerwowego.

Przypadek drugi stanowi przykład, prawie klasyczny, zejścia śmiertelnego w przebiegu ostrego obrzęku mózgu. Mocznica została wywołana w tym przypadku retencją moczu, poprzedzoną prawdopodobnie bardziej przewlekłą oligurią. Taki mechanizm, związany w tym przy-

padku, jak można przypuszczać, z przerostem gruczołu krokowego, nie zakłada niezbędnie uszkodzenia układu naczyniowego nerek, a co za tym idzie, poprzedzającego przewlekłego uszkodzenia mózgu. Odczuwa się brak mikroskopowego badania nerek, pozwalającego na ocenę właściwej natury zaszłych w nich zmian.

W każdym razie mózg nie ma cech obrzęku przewlekłego. Wzmożenie gleju jest niewielkie, pobudzenie elementów glejowych przynaczyniowych odpowiada łagodnym zmianom, obserwowanym przez Alpersa w warunkach średnio ciężkiej mocznicy doświadczalnej, pozanerkowej. Zmianą podstawową jest przepojenie tkanki — ściśle mówiąc i ujmując zagadnienie, zgodnie z wynikami badań mikroskopem elektronowym protoplazmy elementów glejowych płynem przesiękowym. Martwice gąbczaste zamykają w swych oczkach płyn ścięty w przebiegu procesów technicznych, który jednak przyżyciowo wpływał na powiększenie objętości mózgu, o czym świadczy wgłobienie migdałków. Ta zmiana anatomiczna jest najprawdopodobniej przyczyną przyżyciowych objawów oponowych.

Zaniki komórek kory i liczne stłuszczenia komórkowe we wzgórzu wzrokowym należałoby chyba raczej złożyć na karb podeszłego wieku chorego.

Obraz morfologiczny przypadku trzeciego zbliżony jest najbardziej do klasycznych opisów encefalopatii mocznicowej. Występuje w nim większość morfologicznych zmian, opisywanych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w przypadkach stanów mocznicowych. Obecne są rozlane ubytki komórek nerwowych i ich zwyrodnienie, drobne martwice tkanki nerwowej, krwinkotoki, rozlany i ogniskowy rozplam gleju. Różni się on od przypadku pierwszego mniejszym nasileniem procesu patologicznego oraz brakiem zmian o charakterze alergicznego zapalenia mózgu, a od drugiego — większym nasileniem i większym bogactwem morfologicznym procesu patologicznego w ośrodkowym układzie nerwowym i brakiem zmian miażdżycowych i stwardnieniowych naczyń. Stanowi on w tym względzie niejako ogniwo pośrednie między dwoma poprzednimi przypadkami.

Odmienność obrazu klinicznego trzeciego przypadku polega na obecności licznych, następujących w krótkich odstępach czasu po sobie napadów drgawkowych. Powstaje więc pytanie czy wybitne w tym przypadku zmiany komórkowe mogą być bez zastrzeżeń odniesione do samego procesu mocznicowego, czy nie należy liczyć się z dodatkowym działaniem napadów drgawkowych. Oczywiście całkowite rozgraniczenie tych zmian jest niemożliwe. Wydaje się jednak, że w naszym przypadku mała ilość napadów drgawkowych z jednej strony, a brak właściwej

padacze selektywności uszkodzeń komórkowych i inny, nie spotykany najczęściej w przebiegu padaczki, typ zwyrodnień komórki nerwowej (Scholz 1956, Dąbska 1960) — pozwalają wyłączyć padaczkowe pochodzenie zmian. Z jego istnieniem należy się niewątpliwie liczyć w przypadkach przebiegających ze stanami padaczkowymi, gdzie w obrazie morfologicznym spotyka się typ ischemicznego uszkodzenia komórek nerwowych (Hechst), stanowiący wg opinii Bodechtela i Erbslöha zjawisko rzadkie i nietypowe dla mocznicy.

Związek zmian patologicznych z układem naczyniowym w przypadku trzecim wydaje się być najmniej zaznaczony (rozłany charakter ubytków komórek nerwowych i rozplemu glejowego, brak powiązania grudek glejowych z naczyniami, niezależne od naczyń ogniska martwic tkanki nerwowej). Wskazuje to zapewne na ogólnotoksyczne oddziaływanie mocznicy na tkankę nerwową bezpośrednio, a nie wyłącznie na drodze naczyniopochodnego mechanizmu anoksemicznego i obrzękowego.

Mniejsze nasilenie odczynu glejowego, przy wyraźnie zaznaczonych elementach krwotocznych i obrzękowych, przemawia za bardziej ostrym krótkotrwałym charakterem procesu mocznicowego w przypadku trzecim w porównaniu z przypadkiem pierwszym. Różnice morfologiczne tych dwóch przypadków pogłębia istnienie w pierwszym „pozamocznicowego” elementu w postaci alergicznego odczynu zapalnego. Przypadek drugi i trzeci zbliżone są do siebie obrazem klinicznym i, wydaje się, mechanizmem patogenetycznym mocznicy. Tym trudniejsza do wyjaśnienia jest ich odmienność morfologiczna.

Bardzo znaczne nasilenie procesu obrzękowego w przypadku drugim, prowadzące aż do obrazu martwicy obrzękowej Jacoba stać może w związku z przewlekłą retencją moczu i związanym z nią zaburzeniem gospodarki wodnej i mineralnej, głębszymi zapewne niż w przypadku trzecim. Być może na charakter odczynu tkankowego wpływa jeszcze stan samego substratu, reagującego — tkanki nerwowej, różnej zapewne pod względem stanu koloidów w mózgu osobnika w trzeciej i ósmej dekadzie życia (Braunmühl 1956).

Zmiany miażdżycowe w drugim przypadku są niewielkie, w pierwszym i trzecim praktycznie nie istnieją. Ułatwia to jednoznaczne przypisanie zaobserwowanych zmian zaburzeniom nerkopochodnym.

O ile jednak przypadki drugi i trzeci ilustrują znane wykładniki morfologiczne mocznicy na terenie ośrodkowego układu nerwowego, o tyle pierwszy wskazuje na konieczność uwzględnienia w wywodzie chorobowym czynników współistniejących, względnie poprzedzających mocznicę właściwą. Można też przypuszczać, że takie właśnie czynniki, obecne niewątpliwie w wielu przypadkach mocznicy, tłumaczyłyby odmienność i różnorodność przebiegów klinicznych.

Э. Осетовска, М. И. Моссаковски

## ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ В УРЕМИЯХ

### *Содержание*

Авторы представляют морфологическую картину патологических изменений в центральной нервной системе, наблюдаемых в уремических состояниях. Приведены три случая, иллюстрирующие этот вопрос:

Первый случай — 70-летняя больная, у которой уремия была последствием хронического гломерулонефрита, обостренного в конечной стадии болезни. Морфологическая картина мозга, кроме изменений, свойственных уремической энцефалопатии, характеризовалась явлениями аллергического воспаления мозга, типичного для инфекционных и вакцинационных воспалений мозга.

Второй случай — 73-летний больной, у которого уремия, как следует предполагать, была обусловлена гидронефрозом, которое было последствием аденом простаты, вызывающих ретенцию мочи. Морфологическая картина мозга в этом случае была очень скудной. Преобладали явления значительного отека и на этом фоне небольшие атероматозные изменения.

Третий случай — 24-летний больной, у которого уремия развилась в последствии разрушения почек двусторонним туберкулезным процессом. Морфологическая картина мозга была наиболее сходна с описаниями типичной мозговой энцефалопатии.

В приведенных случаях уремия являлась последствием повреждения почек, но патогенетический механизм повреждения был различный. Эти различия патогенетических механизмов по мнению авторов могут быть причиной морфологических различий, наблюдаемых в центральной нервной системе. Кроме них существенное значение для морфологии патологических изменений в мозгу имеют несомненно такие факторы как длительность уремического процесса, выраженность нарушений электролитного и водного обмена в организме, состояние нервной ткани в момент появления уремии (возраст больного) и наличие различных сопутствующих факторов. Таким добавочным фактором в первом случае было наличие воспалительных изменений в виде аллергического энцефалита, которые авторы объясняют аллергическим механизмом основного процесса т.е. гломерулонефрита.

Может быть наличие этих различных факторов, сопутствующих уремическому процессу могло бы объяснить различность и неоднородность клинических неврологических картин уремии, при относительной монотонии и скудности морфологических мозговых изменений.

E. Osetowska and M. J. Mossakowski

## CHANGES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN UREMIC CONDITIONS

### *Summary*

The morphologic pattern of pathological lesions in the central nervous system associated with uremia is discussed. Three illustrative cases are reported.

The first case concerns a 70-year-old female patient in whom uremia was the outcome of a preterminal exacerbation of chronic glomerulonephritis. The morphologic changes in the brain, besides those characteristic of uremic encephalopathy, showed signs of allergic encephalitis typical of para-infectious and postvaccinational encephalitis.

The second case concerns a 73-year-old male patient. Uremia was presumably connected with hydronephrosis caused by urinary retention due to prostatic adenomas. The changes in the brain in this case were few, with predominance of edema and moderate atherosclerotic lesions.

In the third case, that of a 24-year-old male patient, uremia developed as a result of bilateral destruction of the kidneys by a tuberculous process. The morphological findings in the brain closely resembled those of typical uremic encephalopathy.

In all three cases uremia was the result of renal disease, but the pathogenetic mechanism was different in each case. In the opinion of the authors, different pathogenetic mechanisms may be the reason for the different morphological changes in the central nervous system. Other important factors affecting the morphological character of the cerebral changes include duration of the uremic process, intensity of the disorders in the electrolyte and water balance of the body, condition of the nervous tissue at the time of development of uremia (age of the patient), and presence of various coexisting factors. In the first case the additional factor consisted in inflammatory changes of the nature of *encephalitis allergica*, which, according to the authors, is connected with the allergic mechanism of glomerulonephritis.

Presumably, various factors coexisting with uremia offer an explanation of the differences and diversity of the clinical neurological pictures of uremia, while the morphological changes in the brain are monotonous and few.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Alpers B. J.: The reaction of central nervous system to experimental urea intoxication. *Arch. Neurology* 1930, 24, 492—508.
2. Beckman A.: Über eine ausgedehnte Ödemnekrose des Hemisphärenmarks bei subakuter Nephritis. *Virchow's Archiv*. 1947, 314, 201—212.
3. Bodechtel G., Erbslöh F.: Die Veränderungen des Zentralnervensystems bei Nieren Krankheiten. 1392—1423. *Handbuch der. spez. path. Anatomie*, Henke — Lubarsch. 13 B. II. B. Springer. Berlin 1958.
4. v. Bogaert L.: *Maladies vasculaires*, compendium 1959. Maszynopis do użytku Instytutu Bunge.
5. Braunmühl A.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems, Senile Involution, Senile Demenz, Alzheimersche Krankheit. w *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. u. Histologie*, red. Scholz, Berlin 1956. 13/1 A. Springer.
6. Bull M. G.: The uremias. *Lancet*. I — 1955, 15, 16, 731—735, 777—780.
7. Dąbska M.: Neuropatologia zmian po napadach padaczkowych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 1960, 14, 667—678.
8. Greenfield J. G., Blackwood W., McMenemey W. H., Meyer A., Norman R. M. *Neuropathology*, London, 1958, E. Arnold.
9. Grinker R. R., Bucy P. C.: *Neurology*. Springfield 1951. Thomas.
10. Hechst B.: Über Gehirnbefunden bei urämische Zuständen. *Zeitsch. Neurologie* 1932, 139, 544—588.
11. Knutson J., Baker A. B.: The central nervous system in Uremia. *Archiv. Neurology*. 1945, 54, 130—140.

12. Kulczycki J.: Pierwotne i wtórne krwotoki do pnia mózgowego. Praca doktorska, 1962 — w druku.
13. Rives J.: Lesions architectoniques de l'écorce cérébrale chez les urémiques convulsifs et dans la sénilité. *Folia neuropath.* 1923, 1, 96—104.
14. Scheinberg P.: Effects of uremia on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology.* 1954, 4, 101—105.
15. Scholz W., Hager H.: Epilepsie w Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie, Berlin 1956, 13/4. Springer.
16. Tichy F. Y.: Uremia. *J. Neuropathology.* 1950, 9, 344—347.
17. Uchida K.: Pathologisch — anatomische Untersuchungen an Gehirnen nach Urämie. *Arbeiten Neurol. Institut. Wien.* 1929, 31, 37—54.
18. Wertham F., Wertham F.: The brain as an organ, its post mortem study and interpretation., New York 1934, MacMillan.
19. Wollheim E., Moeller J.: Akute diffuse und **chronische** Glomerulonephritis. Bergmann — Frey. *Handb. innre Medizin.* 9 B, V, Berlin 1960 Springer. 612—618.