

CONCEPȚII NOI ÎN ETIOPATOGENIA SCLEROZEI ÎN PLĂCI*

L. Popoviciu, Șt. Csögör

Imense date adunate în literatura mondială tind să arate că în etiopatogenia sclerozei în plăci (S. P.) pot surveni o mulțime de factori, pe care vrem să-i sintetizăm pe grupe de concepții:

1. *Etiologia infecțioasă și infecțio-alergetică* a fost susținută încă de mult, în special de școala sovietică (*Mavgulis, Soloviev, Șublazde*) care acuză intervenția unui virus, precum și de alți cercetători ca *Leraditi și Nicolau, Drăgănescu, Olteanu, Greenfield etc. A. Ferraro* (1957) a insistat asupra mecanismului infecțio-alergetic sau toxico-alergetic în etiopatogenia encefalomielitelor diseminate acute și cronice prin realizarea de reacții specifice imuno-biologice. Substanțele antigenice sînt conținute nu numai de unele virusuri, dar și de o serie de bacterii, care conțin proteine și nucleo-proteine (*neisseria catarrhalis, shigella dysenteriae, proteus vulgaris, hemofilus influenzae, pneumococi, bacili tbc, stafilococi, bacili coli, rickettsii, micobacterii etc.*) (*Ferraro A., Guirand P., La Gac P., Arquie E., Guirand* a pus în evidență în 1962 incluzii citoplasmice și intranucleare („corpuculi levuliformi”) în astrocite în cazuri acute de S. P. ceea ce sugerează o etiologie virală

Ipoieza alergică este sprijinită îndeosebi de apariția unor encefalomielite cu demielinizare, după vaccinuri și infecții acute ale copilăriei (*Szliwowski H. B., Cummins J. N.*). Se știe că encefalomielita alergică experimentală (EAE) seamănă destul de mult cu E.M. care apare ca o complicație în urma vaccinării sau a infecțiilor din copilărie, dar diferă de S. P. prin o serie de caractere esențiale (*Thomson R.N.S.*). Contribuții importante și interesante asupra E.A.E. și a relației acesteia cu S.P. umană au adus *D. Miskolczy* și colab.

T. Maros și colab. au elaborat un model experimental de producere a E.A.E. la ciini, obținînd leziuni morfologice și simptome clinice asemănătoare cu leziunile găsite la bolnavii cu S.P. În special incidența simultană la aceleași animale (și pe același preparat) a focarelor acute, subacute și cronice amintește leziunile întîlnite la om în unele forme de S.P. *Maros* și colab. au studiat dinamica evolutivă

* Comunicare U.S.S.M. Tg.-Mureș, secția neuro-psihiatrie, 21. XII 1966

a proceselor patologice, manifestate prin leziuni alergice vasculare, dînd loc unei dezintegrări a mielinei, asociate cu reacții ale neurogliei. *J. Lecomte* și recent *Broman* au insistat de asemenea asupra patogeniei alergice a S.P. și au arătat că la baza acestui fenomen stă alterarea barierei hemato-encefalice și leziunile din jurul capilarelor și venulelor.

Broman a pus în evidență leziunea barierei hemato-encefalice în S.P. și relațiile plăcilor de scleroză cu vasele, în special cu venele, utilizînd colorația cu albastru de tripan în perfuzii.

Manta și colab. au constatat în E.A.E. tulburări ale unor mecanisme respiratorii și enzimatice (citocromoxidază, consum de oxigen) ca urmare a tulburărilor de permeabilitate vasculară și de barieră hemato-encefalică. De altfel alterarea barierei hemato-encefalice a fost susținută și de *Sigwald*, *Schmidt*, *Gotlieb*, *Lecomte*, *Thomas*, *Morgan*, *Kabat*, *Lumsden*, iar recent (1964) de *Steinwall*.

Duma, *Papilian*, *Șerban* și *Popoviciu* au susținut patogenia imunoalergică a E.M. demielinizante primitive umane, punînd în discuție atît un mecanism imunoalergic umoral, cît și un mecanism celular în unele tipuri de demielinizare. De altfel unele cercetări experimentale (*Feszt* și *Gyergyay*, 1963; *Caspary* și *Field*, 1964) au reactualizat cu argumente convingătoare intervenția mecanismului imunoalergic umoral atît în E.A.E. cît și în S.P. *L. Roisin* și *L. Kolb* arată că leziunile umane, analoge cu cele observate la animale sînt expresia unei izo- sau auto-sensibilizări. Reacția alergică facilitează, agravează sau precipită un lanț de reacții, al căror termen ultim este o demielinizare. Această reacție alergică poate reprezenta o fază secundară provocată de un alt proces exogen sau endogen. *Uchimura* și *Schiraki*, pe baza unor observații de scleroză în plăci în Japonia (unde scleroza în plăci este foarte rară), după vaccinare antirabică, susțin de asemenea natura alergică a acestei afecțiuni. După *S. Bogoch* gangliozele cerebrale au o funcție de membrană și există posibilitatea interacțiunilor lor cu virusurile neurotrope. El sugerează că substanțele care conțin acid neuraminic, ca de ex. gangliozele, glicoproteinele și alți conjuugați sînt implicate într-un sistem barieră-anticorp.

Kies și colab. în 1964 au izbutit să demonstreze că factorul encefalogen izolat prin ultracentrifugare este o proteină bazică solubilă activă. *Carleton* și *Cayduck* au pus în evidență o serie de anticorpi în bolile de autoagresiune. Cercetările lui *Becker* conduc la ipoteza fermentară în etiopatogenia demielinării (*Cordier*). Patogenia alergică a S.P. este susținută și de alți autori ca *Pette*, *Van Bogaert*, *Rivers* și *Alexander*, *Schmidt*, *Gotlieb*, *Lecomte*, *Thomas*, *Morgan*, *Kabat*, *Lumsden*, *H. Hoff*, *Lehoczyk*, *Cordier*, *Roisin*, *Baasch*, *Delmar*. În schimb *G. Schaltenbrann* nu este de acord cu natura alergică a S.P. (*Schapiro* și colab.).

Mc. Alpine (1957) a susținut ipoteza unui genotip specific, dar a cărui influență genetică ar fi slabă. Gena moștenită ar interesa proteinele din constituția tecii de mielină, favorizînd vulnerabilitatea tecii la diferiți factori de agresiune (*Cordier*).

2. *Etiopatogenia anoxică*, prin intervenția suferinței vasculare în procesul de demielinizare, derivă din experimentele prin care s-a putut provoca demielinizarea unor zone din s.n.c. prin diferite otrăvuri respiratorii, cum sînt cianura, azidele sau oxidul de carbon (*Thomson* și colab.), *Ferraro*, *Hurst* și *Neston*, precum și *Lumsden* au provocat leziuni diseminate de tipul S.P. cu ajutorul cianurii. Totuși *Wyndham* în leziunile experimentale prin cianură nu a putut demonstra o diminuare a proceselor de oxidare din s.n.c. și nu s-a putut stabili dacă leziunile se datoresc unei acțiuni directe a cianurii asupra procesului respirator din substanța albă (*Thomson* și colab.). Se știe pe de altă parte (*Hurst*, *Ferraro*, *Benetato* și colab.) că reînnoirea proteinelor s.n.c. este condiționată în mare parte de eficacitatea și integritatea sistemelor fermentative enzimatice. Energia necesară încorporării aminoacizilor într-o moleculă de proteină provine din compuși macroergici, ca ATP și acetil-coenzima A. Unele substanțe toxice ca plumbul, blochează gruparea SH din coenzima A, cianura de potasiu și azidele paralizază fermentul respirator. Substanțele care deranjează metabolismul fosforat împiedică refacerea ATP. Deci substanțele toxice care produc demielinizare paralizază sistemele enzimatice, enzi-

mo-chimice energetice necesare pentru reinnoirea proteinelor din s.n.c. (*Benetato* și colab.). *Benetato* și colab. arată că și demielinizarea prin blocaj vascular (produsă experimental de *Putman*), ca și anoxia lipsind celulele nervoase de „fondul de schimb proteic” și de O_2 necesar pentru procesele enzimatice, ar acționa tot prin dereglarea metabolismului proteic din celulele nervoase.

Toate cele de mai sus ar veni în sprijinul alterării primordiale a metabolismului proteic în S.P. după cum vom vedea mai departe.

Thompson a demonstrat că toxicele organofosforate demielinizante, ca triorto-cresil-fosfatul au o acțiune inhibitoare asupra activității pseudo-colinesterazice din s.n.c. (*Edgar*). Diminuarea pseudocolinesterazei poate constitui un fenomen secundar datorită atingerii primare toxice a celulelor gliale care conțin această enzimă (*Edgar*). Problema raportului plăcilor de scleroză cu vasele, ca rezultat al anoxiei locale în urma ocuziei trombotice a vaselor mici (plăci așezate circular în jurul venelor și venulelor, în special în leziunile acute) a fost urmărită și susținută de *Lumsden*, dar a fost combătută de *Dow* și *Berglund*, de *Zimmermann* și de *Fog*. *Lumsden* insistă asupra vasomotricității nervoase, vasodilatației, stazei și edemului. cu rol în demielinizare. Osmo-raglarea și echilibrul ionic sînt una din funcțiile principale fiziologice ale oligo-dendroglii (*Lumsden*).

Recent. *Fog* studiind relațiile vas-placă în S.P. a stabilit că într-adevar cauza diferențelor între partea centrală și cea periferică a plăcii de scleroză ar putea fi determinată de arhitectonica sistemului de susținere nevroglial în relație cu sistemul vascular.

Gonsette, *André-Balisaur* și *Delmotte* au demonstrat la bolnavii cu S.P. o alterare a permeabilității vaselor cerebrale la nivelul focarelor de demielinizare, deci o leziune a barierei hemato-encefalice. *Gonsette* și colab., injectînd intracardial la cobai diferiți detergenți cu proprietăți de disociere a complexelor proteice și lipidice, au produs leziuni serioase ale barierei hemato-encefalice și leziuni demielinizante cu topografie perivasculară evidentă. evocînd aspectele unor afecțiuni demielinizante umane.

3. Unii cercetători iau în considerație posibilitatea lipsei anumitor micro-metale cu rol în patogeniza S.P. La miei apare în mod spontan o demielinizare în urma deficitului de cupru. Ataxia enzootică australiană apare în regiunile unde pășunile sînt deficitare în cupru, iar singele, laptele și ficatul acestor oi conține puțin cupru (*Bennetes*, *Beck*, *Chapman* cit. de *Thomson* și *King*). O boală asemănătoare. observată în Anglia. *Swayback*. s-ar datori unui deficit de asimilare a cuprului în țesuturile miilor, la care s-a găsit un nivel scăzut al cuprului și la care terapia cuprică este eficace (*Innes* și *Shearer*, *Dunlop* și *Wells*, *Shearer* și *Wells*). *Plum Calus Munk* și *Svend Erik Hansen* constată în cazurile de S.P. cantitatea de cupru seric normală, în schimb au găsit o scădere a cupru-oxidazei și a ceruloplasminei. *Fisch* a remarcat o creștere a activității ceruloplasminei în S.P. în special în cazurile severe. S-ar părea că și cuprul este necesar pentru formarea normală a mielinei, deși *Mendelbrote*, *Steiner*, *Thompson* și *Thurstoh* (1948) studiînd cuprul urinar și sanguin în S.P. nu au găsit modificări concludente (*Thompson*).

Un studiu asupra unor oligoelemente din serul bolnavilor cu S.P. a fost efectuat de *Duma*, *Manta*, *Popoviciu*, *Lazăr* și colab. care au remarcat o scădere a manganului și a cadmiului (în special în formele evolutive), de asemenea o scădere a zincului și a cromului. Scăderi ale manganului, cadmiului și zincului (în schimb cu creșterea cromului) au fost remarcate de *Popoviciu* și colab. și în degenerescența hepato-lenticulară. Modificări ale acestor oligoelemente au fost remarcate de *Popoviciu* L. și colab. (1964) și în unele boli degenerative ale sistemului nervos și muscular.

S-a emis și ipoteza că ingerarea unor cantități excesive din anumite substanțe minerale (plumb de ex.) prezente în sol și apă, poate avea un rol în apariția S.P. (*Campbell*, *Herdan*, *Tatler* și *Whittle*, 1950).

Legată de compoziția solului și a apei. precum și de factorii climatici apare problema repartiției geografice a S.P. în ultimul timp existînd unele referințe în

acest sens. Toți autorii (*Allison, Nusret, Mutlu, Miller, Barlow, Grașcenkov* și colab. *Henner* și colab., *Kurland, Limburg, McAlpine, Baile, Lumsden, Hyllested, Swank, Dean, Georgi*) sînt de acord că S.P. este mult mai frecventă în regiunile nordice, cu climat rece și în regiunile temperate și că ea nu se întîlnește în regiunile tropicale și subtropicale. Unii leagă această repartitie geo-climatică de alimentația bogată în grăsimi în regiunile cu maximă frecvență (*Swank, Barlow, Thomson*), alții de temperatură (*Limburg*), alții de efectele geo-magnetice și ale razelor cosmice (*Barlow*), alții de prezența unor agenți infecțioși (*Thomson*), iar alții de compoziția oligoelementelor în asociație cu un factor constituțional (*Georgi*) sau genetic din compoziția mielinei (*McAlpine*).

4. Majoritatea cercetărilor din ultimul timp s-au axat pe investigații biochimice, insistîndu-se fie asupra alterării metabolismului lipidic (majoritatea cercetărilor), fie asupra alterării metabolismului proteic, sau a deficienței unor sisteme enzimatice.

a) *Alterările metabolismului lipidic.* O serie de cercetări s-au dirijat în ultimii ani spre elucidarea modificărilor lipidelor cerebrale și a colesterolului în serul sanguin al cobailor cu E.A.E.

Totuși *Fog, Wilmat, Chiavacci* și *Sperry* afirmă că nivelul colesterolului din sînge este normal (*Plum, Calus Munk* și colab. și *Thomson* și colab.) *Thompson* și *Webster* au constatat o reducere a unor acizi grași nesaturați în fracțiunea de lecitină izolată din substanța albă din creierul bolnavilor cu S.P. precum și o scădere a proporției de acid linoleic în lipidele serice totale ale acestor bolnavi.

Fisk, Chanutin și *Klingman* au arătat că în S.P. crește nivelul sfinгомielinei sanguine, dar *Jones Howard* și *Bunch, Wilmor* și *Swank* nu au găsit nici o modificare a nivelului fosforului lipidic din ser sau a lecitinei, cefalinei sau sfinгомielinei din sînge (*Thomson* și colab.).

Mai concludente au fost cercetările efectuate direct pe țesutul nervos. Cercetările lui *Cummings, Edgar, Finean, Plum* și *Hansen* au pus în evidență în regiunile demielinizate o reducere a fosfolipidelor (sfinгомielină, lecitină) precum și a cerebrozidelor, cu creșterea cantității de acid neuraminic (*Cummings, Edgar, Richard* și colab.). Are o deosebită importanță în cazurile de S.P. studiate prezența esterilor colesterolului, care nu se găsesc în creierul normal (*Cummings, Weil, Edgar, Brante*). *Finean* (cit. de *Edgar*) a arătat rolul colesterolului liber în menținerea stabilității mielinei. *Szliwowski* și *Cummings* au studiat lipidele cerebrale în encefalite subacute și au constatat o pierdere a fosfolipidelor, a sfinгомielinei și a colesterolului în substanța albă și o creștere a colesterolului esterificat. În schimb acidul neuraminic și ganglioizidele au fost normale (*Szliwowski* și colab.). Concomitent au găsit o creștere a hexozaminelor. Ei arată că spre deosebire de encefalitele subacute, în S.P. hexozaminele totale sînt normale, dar crește acidul neuraminic.

b) În ultimul timp o serie de cercetări s-au orientat spre alterarea metabolismului proteic în S.P. O serie de cercetări moderne tind să arate că tulburările metabolismului lipidic nu sînt cauza primă a apariției fenomenelor nervoase. *Finean* a arătat importanța proteinelor ca element structural al tecii de mielină. Cercetările lui *Soula*, ale lui *Palladin, Vladimirov, Waelsch, Benetato* și colab. au arătat că reînnoirea proteinelor din creier se face cu o viteză impresionantă, fiind egalată doar de cea din ficat. Amoniogeneza nervoasă pledează pentru participarea activă a proteinelor în activitatea nervoasă (*Vladimirov, Weil-Matheube, Greem* cit. de *Benetato* și colab.).

Se știe (*Finean*) că legătura celor două straturi (proteic și lipidic) ale tecii de mielină se face prin intermediul unui aminoacid, fenilalanina, care intră în catenele laterale lipofile ale polipeptidelor și participă la stabilirea legăturii între bucla de neurokeratină și fosfolipide sau cerebrozide, conferind mielinei unitatea sa structurală. Absența fenilalaninei duce la desfacerea legăturii normale dintre proteine și fosfolipide și la dezintegrarea unității mielince (*Cincă* și colab.). Dar și alți aminoacizi sînt în relație cu metabolismul fosfolipidelor. Așa de exemplu,

serina participă la sinteza fosfolipidelor și a colinei și absența sa se repercutează asupra sintezei fosfatidelor (sfingomielină, fosfatidilserină), care intră în structura mielinei. Proteolipidele din teaca de mielină, după *Folch*, conțin 2/3 proteine și 1/3 lipide.

Există deci posibilitatea perturbării metabolismului unor aminoacizi, care sâ stea la baza unor sindroame clinice. Așa de ex. *I. Cincă* și *C. Bona* au pus în evidență o carență proteică în sindromul neuroanemic (lipsa serinei și a fenilalaninei).

Manrad Krohn (1957) a subliniat interesul cercetării „profilului proteic în bolile demielinizante”. Cercetări ample asupra biochimismului proteinelor în E.A.E. au fost efectuate de *Gr. Benetato* și colab. care au constatat dereglarea profundă a metabolismului proteic în E.A.E. ceea ce dovedește că echilibrul proteic al s.n.c. în E.A.E. ar fi pe primul plan, fiind urmat de alterarea constituenților lipidici (*Benetato* și colab.).

Duma, Manta, Popoviciu și colab. au remarcat la bolnavii cu S.P. valori normale ale azotului aminic și total, precum și ale grupărilor SH libere și totale, în schimb constată modificări mari cromatografice ale aminoacizilor serici, cu creșterea unor aminoacizi (cistina, leucina, arginina, glicocolul) și scăderea altora (acidul glutamic și treonina). Modificări asemănătoare ale aminoacizilor au fost remarcate și de *Popescu* și *Drăgănescu* (1961).

După *Benetato* și colab. modificările histochemice ale proteinelor apar de timpuriu, cu mult înaintea apariției focarelor de demielinizare, fiind prezente și în regiunile indemne de procesul inflamator și de demielinizare, ajungând însă la intensitatea maximă după ce apar leziunile de demielinizare, adică după 20 de zile de la înocularea animalelor. Modificările histochemice ale constituenților lipidici (lipoizi, glicolipide, grăsimi neutre) apar odată cu leziunile demielinizante, fiind precedate de procesul de proteoliză. Eficacitatea lecitinei în tratamentul proceselor demielinizante nu vine în sprijinul ipotezei alterării metabolismului lipidic, ci *Benetato* o explică prin influența pe care această substanță o are asupra metabolismului proteic (*Benetato*).

Cercetările histochemice în unele E.M. demielinizante primitive umane ale lui *Duma, Papiian, Șerban* și *Popoviciu* au remarcat însă că în procesul de demielinizare se produc modificări concomitente ale lipidelor, proteinelor și hidraților de carbon.

În sfârșit *Adams, Harper, Gordon, Hutchin* și *Bentick* au remarcat în S.P. scăderea puterii de combinare amoniacală a acidului glutamic (*Cordier J.*).

Cercetările electroforetice ale proteinelor serice și lichidiene au arătat creșterea netă și uneori masivă a gama-globulinelor, însoțită de hipoalbuminemie (*Danielzyk* și *Krivanec, Van Sande, Seifer, Volk, Rabiner, Jones* și colab., *Vlad, Caba* și *Guguianu, Wymersch* și *Löwenthal, Duma, Popoviciu* și colab., *Schapira* și *Park, Benetato, Clausen Jorgen, Cumings, Thomson, Löwenthal* și *Schapira, Denker, Latte* consideră creșterea gama-globulinelor ca fiind o constantă foarte caracteristică pentru S.P. (în special în L.C.R.). Majoritatea autorilor (*Bauer, Knapp, Roboz van Sande, Schapira* și *Park, Clausen* și colab., *Denker*) au arătat că gama-globulinele cresc mult mai mult în L.C.R. decât în ser. Semnificația patogenică a acestor modificări ale protidogramei încă nu este clară, dar se pare că este o manifestare a unei tulburări imunologice (*Field* și *Ridley, 1960*). Ni se par interesante cercetările făcute de *Vlad, Caba* și *Guguianu* în S.P. mai ales că ele sînt valabile pentru observațiile efectuate anterior de unul dintre noi (*Duma* și colab.). Astfel ei remarcă faptul că ridicarea valorilor alfa-2 și beta-globulinelor este de scurtă durată, în timp ce creșterea gama-globulinelor se produce mai tardiv și are o durată mai lungă. Hipergamaglobulinemia apare mai ales în faza de instalare a imunității, în faza reparatorie și de scleroză productivă, cu sechele ireversibile de obicei și reclamă continuarea unui tratament (*Duma* și colab., *Vlad* și colab.).

În sfârșit *Swank*, a remarcat în procesele evolutive creșterea fibrinogenului (*Cordier J.*).

c) Unii autori susțin că bolnavii cu S.P. manifestă unele semne biochimice care indică un metabolism anormal al hidraților de carbon.

Jones, Jones și Bunch, precum și *Mc Ardle (Thomson)* au descris o toleranță scăzută la glucoză. Ei au arătat de asemenea că nivelul piruvatului sanguin este crescut la bolnavii cu S.P. și că în urma administrării bucale a glucozei, are loc o acumulare excesivă a piruvatului în sînge (*Ardle, Thomson*).

Sercl, Sperry și Waelsch au susținut alterarea metabolismului acidului piruvic în timpul sintezei lipidelor și întreținerii mielinei.

Hanneman, Altschule, Gonez și Alexander, precum și *Mc Ardle* au studiat metabolismul cetoacid, folosind o metodă cromatografică pentru determinarea acidului piruvic și a acidului alfa-cetoglutaric, studiind paralel și nivelul sanguin al lactatului (*Ardle, Thomson*). După administrare de glucoză, au obținut niveluri anormal de ridicate de alfa-cetoglutarat și de citrat.

Orientarea acestor cercetări spre metabolismul hidrocarbonat derivă din faptul că acesta este socotit ca o sursă de energie celulară principală în creier (*Edgar*). În acest sens, este foarte important ciclul tricarbolic sau ciclul acidului citric al lui *Krebs*. Aceste reacții intervin în creier pentru oxidarea acidului piruvic (*Peters, Elliot Page și Quastel*). Multe interreacții ale metabolismului acidului piruvic sînt catalizate de coenzime, care derivă din unele vitamine ale complexului B (schema lui *Tower*, cit. de *Edgar*). În acest ciclu un rol important l-ar avea și coenzima A precum și acidul pantotenic, care intră în compoziția acestei enzime. *Victor și Adams* (1956) au constatat la maimuță apariția de leziuni demielinizante în deficiențele de vitamina B₆.

Deregări metabolice ale glucidelor și deficiențe vitaminice ale complexului B în S.P. au remarcat și *Dvornikov* (cit. de *Manta și colab.*), *Edgar, Huszák, Széchenyi și Heiner* (cit. de *Manta și colab.*) și alții (*Elliot și colab.*), *Manta, Gorun și Popoviciu* au studiat în S.P. tiamina și esterii ei: tiaminmonofosfatul (TMP), tiaminpirofosfatul (TPP) și tiamintrifosfatul (TTP) prin cromatografia pe coloană. Autorii au remarcat o scădere a esterilor tiaminei față de martori, în special a cocarboxilazei (TPP), valorile fiind în limite normale, de unde se poate presupune un defect de fosforilare.

Cercetarea glicoproteinelor serice a permis unor autori (*Lang și colab.*, *Warecka*) să constate în S.P. creșterea glicoproteinelor, îndeosebi a fracțiunilor albuminice și beta-globulinice în ser (*Warecka*) sau chiar în L.C.R. (*Lang și colab.*).

Finean și Sjöstrand arătasera că mielina conține și unele mucopolizaharide și acestea sînt reprezentate de cantitatea de hexozamine. După *Szliwowski și Cummings*, diferitele forme de demielinizare (reacții inflamatorii, S.P.) pot să dea rezultate chimice diferite. În encefalomielitele subacute, una din consecințele inflamației cu distrucția mielinei este prezența de cantități crescute de hexozamine totale. Hexozaminele totale crescute în aceste cazuri ar putea să fie reflectarea reacției inflamatorii și nu o consecință a distrucției mielinei (*Szliwowski și colab.*). *Lumsden, Wyckoff și Young* (1956) cred că substanța care conține mucopolizaharide ar fi legată în S.N. de mecanismul barierei hemato-encefalice și o alterare a acestui mecanism a fost invocată în patogenia demielinizării (*Van Bogaert*, cit. de *Edgar*). O permeabilitate anormală a barierei hemato-encefalice a fost admisă și în E.A.E. de *Gozzano și Barlow* (1956). Faptul că bariera hemato-encefalică are raporturi cu procesul de demielinizare și că între bariera și mucopolizaharidele decelate histo-chimic în S.N. există relații, justifică importanța lor în demielinizare (*Edgar*). Prezența mucopolizaharidelor în tesutul conjunctiv poate fi de asemenea un fir conducător în această problemă.

d) În ultimul timp o serie de cercetări în S.P. s-au orientat spre surprinderea unor *deregări enzimatică*. Se știe că ipoteza unei „lize” enzimatică a mielinei a fost susținută încă din 1906 de *Marburg și Brickner*, care au constatat că plasma bolnavilor cu S.P. produce o „mielinoliză” a segmentelor de măduvă de șobolan in vitro. Această ipoteză a fost ulterior reluată de *Minea, Weil, Claveland, Crandall și Cherry*, care susțin că este vorba de o lipază, cu activitate crescută în serul bolnavilor cu S.P. Ulterior însă *Richard și Wolff* (1940) nu au reușit să stabilească o creștere a activității lipazei sau esterazei serice la bolnavii cu S.P. (*Thomson și*

colab.) Totuși, în anii din urmă, (poteza activității lipolitice a serului este reluată de *Lesny și Polacek*, de *Jordanoff*, precum și de *Birkmayer și Neumaner* (*Cordier, Thomson și colab.*) care surprind o activitate lipolitică crescută a serului doar în fazele acute ale bolii.

Vogel a obținut demielinizări la iepuri prin injecții de lipază purificată, trip-sină, chimiotripsină sau lipază pancreatică (*Cummings și colab.*). *Wolffgram și Rose* cred că acest factor lipolitic face parte din grupul acidului benzoic (*Cordier*), iar după *Elliot* este o lizolecitină. *Plum și Fog* se referă la nivelul ridicat al colinesterazei serice (*Miskolczy și colab., Thomson și colab.*). *Kovács și colab.* determinând activitatea proteolitică a I.C.R. pe substrat de caseină, au constatat-o considerabil crescută la cazurile cu S.P.

Earl și Thompson, Thompson și Debster, Bernes, Bekett, Iones au constatat diminuarea activității pseudocolinesterazei (*Edgar*). În schimb *Cummings și Koelle* au remarcat scăderea colinesterazei și creșterea activității pseudocolinesterazei *Burgen, Ord, Thompson și Koelle* au arătat că activitatea pseudocolinesterazică este situată în substanța albă și în astrocitele fibrilare.

După *Tass* (1956), *Könyves și Kolonic*, cantitatea de antihialuronidază a serului ar fi coborâtă în faza acută a S.P. (*Cordier, Edgar*).

Huszák a remarcat de asemenea o scădere a puterii antihialuronidazice a serului în cursul puseelor. El a demonstrat că aceste variații ale puterii antihialuronidazice țin de o diminuare a magneziului seric (cit. de *Cordier*).

Bernsohn, Barron și Hess au remarcat modificări ale nucleolidaiei în S.P.

Green, Oldewurtel și O'Doherty au remarcat creșterea dehidrogenazei lactice în L.C.R. (*Cordier*).

Molander și colab., Karmen și colab., Schloss, Wroblewski, Plum și Fog au găsit în ser și în L.C.R. creșterea transaminazei glutamino-oxalacetice (GOT). Creșterea transaminazelor în ser a fost crescută și în cazurile studiate de *D. Duma, J. Manta, L. Popoviciu și colab.* precum și de *Jensen și Osterman* (cit. de *Maros și colab.*). GOT a fost constatată crescută și în alte afecțiuni neurologice, inclusiv în accidentele vasculare cerebrale (*Plum și Fog, V. Ionășescu, D. Duma, L. Popoviciu și colab.*).

Lesny, Polacek și Zelenka au constatat creșterea tributirinaiei în S.P.

Richard, Mc Coman și Eli Robins au remarcat creșterea betagalactozidaiei și a fosfatazei acide, paralel cu scăderea aldolazei și a dehidrogenazei lactice (*Popoviciu și colab.*). Creșterea fosfatazei acide în ser sau în plăcile de scleroză a fost remarcată și de *Clausen și colab.* precum și de *Cendrowski, Löwenthal, Van Sande și Karcher* au semnalat creșterea dehidrogenazei acidului lactic și acidului malic în substanța albă în bolile demielinizante. *Horney* a remarcat scăderea fosfatazei alcaline perivascularare în E.A.E. (*Benetato și colab.*).

S-a mai susținut în patologia S.P. tulburări ale citocromoxidazei și din partea unor vitamine din grupul B. (*Cordier, Edgar*). Amintim pe scurt că în patologia S.P. s-a mai invocat lipsa de acid pantotenic, scăderea vitaminei A, a vitaminei E, a tiaminei, a riboflavinei, a acidului nicotinic, scăderea biotinei (*Philips, Engel, Moris, Elliot*) precum și a vitaminei B₁₂ sau deficitul de vitamina B₆ (*Victor și Adams*).

Unii autori acordă un rol și coproporfirinelor, pe care *Kluver* (1955) le consideră ca un element structural al tecilor de mielină și le pune în legătură, probabil cu activitatea oligodendroglii. *Gibson* (1956) a găsit demielinizări la un bolnav decedat cu porfirie acută (*Edgar*). *Blumenfeld și Grasovička* au arătat la animale că substanța albă cerebrală și medulară conține copro- și uroporfirină, în aceste teritorii citocromii fiind în concentrație foarte mică. După acești autori, porfirinele din aceste structuri ar alcătui un sistem oxidoreductor care înlocuiește citocromul și citocromoxidaze. Aceste constatări sînt foarte importante pentru explicarea leziunilor nervoase în porfirie și probabil că explică și unele demielinizări prin intervenția unor toxice, știindu-se că de ex. plumbul acționează și prin interferență cu porfirinele.

Din cele expuse rezultă deosebitul interes care se acordă astăzi bolilor demielinizante, în special S.P. și că pentru elucidarea etio-patogeniei acestor afecțiuni sînt necesare studii sistematice și perseverente.

Cert este că nu există o scleroză în plăci, ci scleroze în plăci, deci această afecțiune demielinizantă umană este pluripatogenică, în determinismul său intervenind factori variați (anoxici, toxici, metabolici, infecțioși și alergici), avînd ca rezultat procesul de demielinizare. De fapt este logic să admitem că indiferent care factor intervine inițial, el antrenează în lanț, dereglări metabolice complexe și procese de autoagresiune, validate prin tablourile clinice mai mult sau mai puțin unitare, dar prin aspecte biochimice intricate, variate.

Sosit la redacție: 4 mai 1967.

Bibliografia la autori.