

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie (cond.: prof. T. Maros, doctor-docent) a I.M.F. Tg.-Mureș

## O POSIBILITATE DE REPRODUCERE PE CALE EXPERIMENTALĂ A SINDROMULUI HEMORAGIC SIRINGOMIELIFORM

T. Maros, L. Lázár, Virginia V. Kovács

Printre metodele de cercetare folosite în scopul reproducerii experimentale a proceselor demielinizante se enumără și metoda demielinizării marginale cu substanțe chimice, introduse în lichidul cefalo-rachidian (l.c.r.).

Întrucât acest procedeu, preconizat de *Majnár* (1958), ni se părușe sub multe aspecte mai avantajos, decât metoda demielinizării chimice pe cale venoasă, am întreprins cercetări pentru aprecierea utilității sale ca model experimental. Dintre leziunile nervoase obținute cu ajutorul acestui model experimental, mai interesante ni s-au părut tulburările de circulație, mai ales hemoragiile siringomieliforme de la nivelul măduvei spinării. Având în vedere că acest aspect poate interesa mai îndeaproape domeniul medicinei experimentale, mai jos vom insista mai pe larg asupra acestor leziuni.

### Metoda de lucru

La 10 ciini de vîrstă și sex diferit am efectuat în anestezie i. v. cu evipan sodic puncția suboccipitală, urmate de extragerea a 2—8 ml de l.c.r. și injectarea în cisterna cerebello-medulară a aceleași cantități de tampon fosfat cu pH = 6.4. Procedura a fost repetată la intervale de 3—5 zile. Tamponul fosfat fusese preparat dintr-o soluție primară de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (M/15) și una secundară de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

După primele 3—4 injecții de cite 2 ml, doza unică a fost mărită la 4 ml, iar dacă tulburările de locomoție întîrziu să apară după alte 3—4 administrări, procedam la administrarea a 6—8 ml de tampon fosfat.

Sindromul meningeal, care se manifesta imediat după injectarea soluției de fosfat sodic, ceda de obicei după citeva ore. Unul dintre ciini a succumbat după a 4-a, doi după a 6-a iar alți doi după a 7-a injecție cisternală. Restul animalelor au fost sacrificate după 15—20 de injecții.

Exceptînd două cazuri, ataxia s-a instalat după 4—5 injecții suboccipitale. O completă paralizie motorie s-a înregistrat la 4 ciini, după a 10-a injecție, care însă a dispărut după suspendarea temporară a tratamentului. Reluarea acestuia determină reparația sindromului de ataxie, de astă dată mai anevoios, numai după doze de 6—8 ml.

Socotînd de la ultima injecție, 6 ciini au succumbat între 1—2 ore, iar 1 ciine la 24 ore după executarea puncției suboccipitale. Celelalte 3 animale au fost sacrificate la 2—5 zile de la injectarea ultimei doze de tampon fosfat.

Fragmentele din creier și măduvă au fost fixate în formol (1:9) și prelucrate histologic cu metoda de colorare pentru mielină, impregnație argentică și HeEo.

### Rezultate

*Examenul macroscopic* La ciini care au pierit spontan la 1—2 ore după ultima injecție, am observat o hiperemie meningo-cerebrală extrem de pronunțată, dila-

tarea și fragilitatea plexurilor venoase intrarachidiene, tendința la hemoragie și fenomene de hipocoagulabilitate (singlele revărsat la autopsie nu coagula nici după 30 de minute). La un singur animal din această serie — mort la două ore după a 20-a injecție suboccipitală — am găsit o anemie meningo-cerebrală evidentă. Datorită unei fleboscleroze avansate; la acest ciine venele și-au pierdut elasticitatea. spațiul peridural reducându-se mult din cauza aderenței întinse a durei mater la peretele intern al canalului rahidian.

Trunchiul cerebral era consistent la palpate, fenomen prezent de altfel la toate animalele care primiseră mai mult de 10 doze de tampon fosfat.

La ciinii care au trăit 2—3 luni de la începerea tratamentului, am remarcat aderențe arahnoidale cu formarea de chisturi în jurul cisternelor. Acest proces aderențial poate explica greutatea ce s-au ivit în privința declanșării simptomelor neurologice, când după o întrerupere temporară, tratamentul a fost reluat.

După 18—20 de injecții de tampon fosfat, spațiul subarahnoidal dispărea pe alocuri complet și — ca expresie a tulburării de scurgere a l.c.r. consecutivă aderențelor — în unele cazuri apăreau semne de hidrocefalie internă (dilatarea ventriculilor cerebrali și a apeductului mezencefalic).

La ciinii care au supraviețuit intervenția cu 2 luni, la nivelul măduvei prelungite și a măduvei spinării am găsit o serie de lacune orientate în axul longitudinal al s.n.c., ca expresie a unui proces cavitătar asemănător siringomieliei.

*Examenu microscopic.* După primele 3—4 injecții de tampon fosfat, în partea inferioară a trunchiului cerebral și în cea superioară a măduvei cervicale — corespunzător unui briu marginal de 1 mm — se observă semnele intumescenței și disocierii lamelare a mielinei, precum și dezagregarea acesteia în sferule mielinice de dimensiuni mari.

Dacă tratamentul se prelungeste, zona demielinizată se colorează palid, lărgindu-se pînă la 2 mm.

Demielinizarea zonei periferice se evidențiază pregnant la ciinii care au primit 15—20 de injecții suboccipitale, interesînd fasciculele lui Goll și Burdach. Flechsig și Gowers, respectiv căile extrapiramidale situate în zona superficială a cordonului anterior. Această localizare a leziunilor fundamentează morfologic cauzele ataxiei, prezentă la toate animalele. Dispariția tulburărilor de locomoție, la cel mult o săptămîină după întreruperea tratamentului se datorește remielinizării ce se produce între timp.

La ciinii tratați timp mai îndelungat cu tamponul fosfat (20 de injecții, pînă la finele lunii a treia) demielinizarea circumferinței nevraxului cuprinde trunchiul cerebral în întregime, coborînd în jos pînă la nivelul segmentelor dorsale, dar fără să depășească în profunzime zona de 2 mm.

Posibilitatea refacerii tecii de mielină este păstrată pe întreaga perioadă, semne evidente de remielinizare manifestîndu-se chiar și în zona marginală complet demielinizată a ciinelui care primise 20 de injecții intracisternale (la 5 zile după ultima doză).

Integritatea axonilor contrastează cu alterarea mielinică, explicînd posibilitățile de regenerare a tecii mielinice. Degenerescența axonilor se observă sporadic, în special la ciinii care au primit un număr mai mare de injecții suboccipitale.

Cît privește localizarea leziunilor mielinice incipiente, subliniem faptul că acestea se situează de obicei în zonele limitrofe ale teritoriilor de vascularizație.

La toți ciinii am înregistrat pe toată întinderea măduvei spinării (de la măduva prelungită, pînă la nivelul segmentelor sacrate ale măduvei spinării) hemoragii microscopice sau urmele lor. La mai multe animale au apărut „hemoragii tubulare“ care interesau cîteva segmente medulare, sau hemoragii lamelare, în special la înălțimea măduvei prelungite.

Deși tabloul microscopic se aseamăna mielitei traumatice, originea mecanică (traumatică) a acestor focare poate fi exclusă cu toată certitudinea, chiar și în privința leziunilor situate la nivelul măduvei prelungite sub raportul cărora posibili-

T. MAROS ȘI COLAB.: O POSIBILITATE DE REPRODUCERE PE CALE EXPERIMENTALĂ  
A SINDROMULUI HEMORAGIC SIRINGOMIELIFORM



Fig. nr. 1: Maduva spinării — segmentul cervical  
VIII Colorația pentru mielină. Mărire: 6 X.



Fig. nr. 3: Maduva prelungită — formația reticulară  
Colorația pentru mielină. Mărire: Oc 6 X. Ob. 6/0, 16.



Fig. nr. 2: Măduva prelungită — decusația lemnisală.  
Colorația pentru mielină. Mărire: 6 X.



Fig. nr. 4: Maduva spinării — rădăcina cornului von-  
tral. Colorația pentru mielină + supracolorarea cu eozin.  
Mărire: Oc 6 X. Ob. 94/0, 49.



tatea unei leziuni bulbare, provocată cu ocazia puncțiilor suboccipitale, ar putea veni în considerație. Faptul că microhemoragiile se situau de regulă la limita teritoriilor de vascularizație, denotă că acestea sînt generate de mecanisme vasculare (tulburări circulatorii). Cît privește topografia focarelor hemoragice, se constată o netă predilecție pentru zonele situate în jurul canalului central și la baza coarnelor anterioare și posterioare ale substanței cenușii din măduvă.

Lacunele cu dispoziție axială, despre care s-a vorbit mai sus, se situau în coarnele laterale, anterioare și posterioare ale măduvei, adică în raza anastomozelor longitudinale ale vaselor care hrănesc măduva. Ele corespund hemoragiilor tubulare resorbite.

Localizarea capricioasă a hemoragiilor din substanța cenușie explică simptomele neurologice cu caracter segmentar, evidențiabile la unii din ciinii observați, asemănătoare celor întîlnite la om în procesele mielitice.

La majoritatea animalelor simptomele clinice aminteau de mielozele funiculare.

### Discuții

Din cele relatate mai sus rezultă că tamponul fosfat introdus în l.c.r. provoacă dezintegrarea tecilor mielinice în stratul periferic de la circumferința trunchiului cerebral și a măduvei spinării. Acest tip de demielinizare „marginală” poate fi reprodus cu o serie de substanțe chimice injectate în spațiul subarahnoidian.

Unii compuși fosforici administrați parenteral (cum este ortocrezil-fosfatul) pot cauza în mod electiv mielinoopatii toxice cu demielinizări difuze (*Caavanagh*) reversibile. Însoțite de pareze și paralizii tranzitorii (*Smith și Lillie*).

Demn de menționat este faptul că soluția de fosfat injectată în l.c.r., care pătrunde ușor în stratul superficial al trunchiului cerebral și al măduvei spinării, provocînd alterarea toxică a mielinei, nu afectează filetele radiculare, nici cînd se dozează timp de mai multe luni.

Păstrarea integrității tecii mielinice a filetelor radiculare este menționată ca un fenomen particular și de *Sträussler*, în demielinizările marginale de natură sifilitică.

Un fenomen asemănător se remarcă și în cazul siderozei marginale a măduvei spinării, realizată prin introducerea unei soluții feroase în l.c.r., mielina filetelor radiculare rămînd și în acest caz neatinsă (*Jänisch și Weiss*). Faptul se datorește impermeabilității sistemelor de membrane lipoproteice care alcătuiesc tecile firisoarelor radiculare (*Clara și Özer*). În schimb dacă în l.c.r. se introduc substanțe liposolubile (cum sînt derivații fenolici) se produce o demielinizare electivă a filetelor radiculare, fără ca celelalte elemente tisulare să sufere modificări esențiale (*André-Balisaur și Gonslette*).

Cît privește mecanismul prin care tamponul fosfat acționează asupra mielinei, se poate presupune că la baza acestuia stă un dezechilibru ionic local și general, produs de tulburarea raportului Ca/P, care modifică permeabilitatea sistemelor de membrană, ducînd la intumescența și dezagregarea în lamele sau sferule, a mielinei.

Pe baza mecanismului arătat, poate fi explicată și coagulabilitatea sanguină scăzută, cît și tendința la hemoragii spontane.

Apariția tulburărilor circulatorii credem că se datorește în schimb următorilor factori:

Circulația singelui în plexurile intrarahidiene și presiunea sanguină în rețeaua vasculară din întregul corp este influențată de condițiile hidrodinamice din spațiul subarahnoidian. Astfel pompajul lichidului c. r. determină oscilații de presiune sanguină în sistemul arterial (*Száva, Maros, Csiky, Seres-Szurm și Márkus*), iar introducerea unor soluții în spațiul subarahnoidian provoacă consecvent o vasodilație în rețeaua vasculară extramedulară. Astfel

1 ml dintr-o soluție fenolică cu glicerină (5%) este de ajuns să declanșeze o puternică vasodilatație a rețelei peri- și intrafasciculare a măduvei.

Vasodilatarea, mai accentuată la nivelul teritoriilor anastomotice (*André-Balisaur* și *Gonsëtte*), se declanșează fără alterarea pereților vasculari și fără fenomene inflamatorii. Aceeași vasodilatație stă la baza stazei și a hemoragiilor evidenteabile pe materialul nostru în zonele de limită ale teritoriilor vasculare.

### Concluzii

Studiind efectele demielinizante ale tamponului fosfat injectat în cisterna cerebello-medulară, s-a constatat că soluția provoacă în trunchiul cerebral și în măduva spinării o vasoplegie, ce se asociază cu fenomene de stază și hemoragice. Datorită hipocoagulabilității sanguine, la majoritatea cîinilor apar de-a lungul măduvei hemoragii în formă de țevă „tubulare”, care dau naștere mai târziu unor lacune alungite, asemănătoare celor întilnite în siringomieli. Cel care inițiasse acest procedeu de demielinizare „marginală” (*Majnár*) nu pomenește despre aceste leziuni. Metoda este adecvată pentru studiul demielinizării toxice și pentru cercetarea experimentală a siringomieliei.

### Bibliografie

1. ANDRÉ-BALISAUX G., GONSËTTE R.: *Acta Neurol. et Psychiat. Belg.* (1963), 63, 489; 2. CAVANAGH J. B.: *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.* (1954), 17, 163; 3. CLARA M., ÖZER N.: *Acta Neuroveget.* (1959), 20/1, 1; 4. JÄNISCH W., WEISS F.: *Zbl. Allg. Pathol. u. Path. Anat.* (1964), 105/9—11, 537; 5. LÄZAR L.: Cercetări cu privire la interpretarea morfofuncțională a elementelor de structură aparținînd tecii de mielină a fibrelor nervoase periferice, Teză de doctorat, București, 1965; 6. MAJNÁR R.: *Ideggyógy. Szle.* (1958), 11, 87; 7. NOETZEL H., OHLMEIER R.: *Acta Neuropath.* (Berlin), (1963), 3/2, 164; 8. SMITH M. I., LILLIE R. D.: *Arch. Neurol. Psychiat.* (1931), 26, 976; 9. STEWART W. A., LOURIE H.: *J. Neurosurg.* (1963), XX/1, 64; 10. STRÄUSSLER E.: *Die Syphilis des Zentralnervensystems und die progressive Paralyse (quartäre Syphilis) in: LUBARSCH O., HENKE F., RÖSSLE R.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/2A, S. 982. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg*; 11. SZÁVA J., MAROS T., CSIKY M., SERES-STURM L.: Efectele creșterii presiunii lichidului cefalorahidian asupra hipotensiei olighemice și a șocului traumatic. Conf. Naț. de Fiziologie. București, 5—8 iulie 1960. p. 151.