

CONTRIBUȚII LA STUDIUL ELECTROENCEFALOGRAFIC AL INSUFICIENȚEI HEPATICE

T. Spîrchez, S. Stoichița, E. Broșteanu, S. Tacorian, M. Russu, C. Bușneag

Dezvoltarea unor tulburări neuro-psiheice în insuficiența hepatică este cunoscută de multă vreme. La sfîrșitul secolului trecut cercetători din laboratoarele lui I. P. Pavlov, au legat apariția tulburărilor activității nervoase superioare la cîinii cu fistula lui Eck, supuși unui regim carnat, de o tulburare a metabolismului proteic.

Mult mai tîrziu, odată cu intrarea în practică a determinărilor cantitative ale amoniului prin sînge, această observație a fost confirmată: cîinii cu fistula lui Eck, intoxicați cu proteine, prezintă creșteri ale valorilor de amoniemie.

În ultimul deceniu, clinicienii au pus într-o nouă lumină tulburările nervoase din insuficiența hepatică, aprofundînd encefalopatia portocavă. Cercetările de EEG și de biochimie (dozarea amoniemiei, acidului alfacetoglutaric, acidului piruvic, magneziemiei, studiul enzimelor etc.) au reactualizat acest domeniu ca și cercetările cu acid glutamic, arginină, acid tioctic, etc.

Metodă:

În cadrul temei „Fiziopatologia insuficienței hepatice” am studiat bolnavi cu forme variate de insuficiență hepatică, confruntînd examenul clinic medical, examenul neurologic cu electroencefalograma și examinările de laborator: amoniemie, electroliți în ser (Na, K, Cl) teste de disproteinemie. B.S.P., colesterolemie, bilirubinemie, teste de coagulare sanguină, electroforeză, uree și radioscopie gastro-intestinală.

Scopul cercetării a fost acela de a ne edifica asupra valorii EEG în diagnosticul, fiziopatologia și prognosticul insuficienței hepatice.

Au fost studiați din punct de vedere clinic, neurologic, electroencefalografic și de laborator, 34 de bolnavi, iar electroencefalografic și clinic încă 18 bolnavi, cu un număr total de 62 electroencefalograme.

Rezultate:

În cele ce urmează ne vom mărgini la prezentarea cîtorva rezultate.

Din punct de vedere clinic bolnavii au fost împărțiți în 3 categorii:

1. Bolnavi cu hepatită cronică fără semne de hipertensiune portală; 2. bolnavi cu ciroză hepatică, ascită, edeme și varice esofagiene, deci cu hipertensiune

portală; 3. ciroză cu insuficiență hepatică foarte avansată. Examinarea neuro-psihiatrică a permis de asemenea împărțirea bolnavilor în 3 categorii: a) fără tulburări neuropsihice; b) cu tulburări neuropsihice și cu mici tulburări de conștiință; c) cu mari tulburări de conștiință — comatoși.

Electroencefalografic s-a putut face o clasificare mai fină a bolnavilor în 4 categorii. Vom da mai jos cite o observație clinică tipică fiecărui grup encefalografic, reieșind pînă la sfîrșit, că există o strictă corelație între aspectul electroencefalogramei, starea clinică și sindromul neuropsihic.

Grupa I. Bolnavul M. V., în vîrstă de 44 ani, se internează în Clinica medicală V. Roaită pentru balonări postprandiale, arsuri, eructații, dureri epigastrice, dureri în ipocondrul drept. Tulburările au început din 1944 după o hepatită epidemică, fiind întreținute și de un abuz de condimente și alcool.

La examenul obiectiv se pune în evidență o colorație icterică a tegumentelor, rare steluțe vasculare, hepato-splenomegalie. Varicele esofagiene, circulația colaterală, edemele și ascita lipseau. Stare marcată de astenie și mialgii; bolnavul nu prezenta tulburări neuro-psihice. Probele de laborator arătau glicemie 0,94 g%, uree 0,22 g%, probe de disproteinemie pozitive, hipocoagulabilitate sanguină, bilirubinemie 2,21 g, colesterolemie 2,7 g, lipemie 570 mg., BSP retenție 29,6%. Amonemia era de 86 μ g.

Electroencefalografic prezenta un traseu de tip excitație cu un ritm de fond normal în banda alfa, de amplitudine scăzută, reactiv la lumină, dar cu o discretă tendință la hipsincronie manifestată printr-o modulație paroxistică a ritmului alfa.

În afară de aceasta, la toți bolnavii din această grupă (8 bolnavi, 5 bărbați și 3 femei), cu vîrstă medie 45,6 ani, am mai găsit EEG, tulburări de reactivitate (prelungirea timpilor de adaptare și perseverație la reacția de oprire), apariția de mici virfuri spontane pe vertex, discrete unde lente difuze nesistemate în banda teta și în 50% din cazuri o antrenare în benzile joase de frecvență la stimulația luminoasă intermitentă.

Diagnosticul clinic a fost de hepatită cronică cu insuficiență hepatică.

Grupa II. Bolnavul B. C., în vîrstă de 39 ani, a suferit în 1952 de o hepatită epidemică care a trecut, aparent, fără urme. Rapid, în 1956, se instalează un accentuat meteorism, scăderea apetitului, epistaxis-uri, steluțe vasculare, tendință la echimoze, ameteți, slăbire, cădere a părului axilar și pubian, edeme ale membrelor inferioare; internat în spital, fenomenele se amendează.

Tulburările reapărînd după circa 2 ani, se internează în clinica noastră. La examenul obiectiv se pun în evidență un subicter, mici edeme maleolare, discretă ascită și o redusă circulație colaterală, hepato-spleno-megalie, oligurie.

Neurologic, în afara unei tremurături discrete a extremităților distale ale membrelor superioare în dorsoflexie, cu degetele deslăcute, nu găsim nimic deosebit. Din punct de vedere psihic, prezintă o scădere a memoriei și atenției, o stare de iritabilitate crescută care apare oarecum în crize pe un fond de apatie și somnolență. Bolnavul se mai plînge de asemenea de insomnii, (greutate la adormire) iar după adormire de visuri terifiante, rare. Bolnavul este bine orientat în timp și spațiu.

Probele de disproteinemie sînt pozitive. Metabolismul electroliților este tulburat, iar amonemia în momentul electroencefalogramei era de 142 μ g%.

Electroencefalograma acestui bolnav, ca de altfel a tuturor bolnavilor din acest grup, prezintă anomalii de tip iritativ, comițial. Pe un ritm de fond în banda alfa ascuțit (spiky-alpha) de amplitudine medie, apar cu mare incidență descărcări hipsincrone paroxistice cu aspect de unde „prin recrutare”.

Proporția de unde lente în banda teta este net mai mare decît în grupul precedent, undele lente aparînd în scurte salve organizate dar neparoxistice. Bolnavii adorm spontan în timpul examenului și sînt treziți de zgomote provocate. În acest grup am încadrat 12 bolnavi, 8 bărbați și 4 femei în vîrstă medie de 55,5 ani.

Grupa III. Bolnavul P. I. inginer agronom în vîrstă de 67 ani. Acum 6 ani a început să se simtă astenic indispus, neliniștit. De 5 ani prezintă balonări postprandiale, inapetență, epistaxuri și urticarie. În ultima vreme instalindu-se și o mărire de volum a

abdomenului, edeme maleolare și subicter se internează. La examenul obiectiv se găsește în plus fetor, circulație colaterală periombilicală accentuată și radiologic, varice esofagiene.

Probele de laborator pun în evidență o marcată insuficiență hepatică, o amoniemie la 162 micrograme la sută și o importantă tulburare a echilibrului electrolic (Na 145, 6; K 4, 46; clor 116) B.S.P. retenție 16%, probe de disproteinemie pozitive. }

La examenul neuropsihic, ceea ce a impresionat în primul rînd a fost starea de somnolență și de ignorare a mediului înconjurător: răspundea greu, uneori inexact recăzînd rapid în somnolență. Obiectiv prezenta tremurături ample la membrele superioare, un facies imobil semnul roșii dințate precum și tulburări cerebeloase, (proba indice nas, călcîi genunchi pozitive, ataxie etc.). Electroencefalografia prezintă în mod tipic pentru acești bolnavi un ritm dominant lent și întins pe toți calculii. Nu mai există diferențierea regională a ritmurilor. Ritmul de fond este monomorf, nemodulat. Pe acest fond înțetinit apar, cu incidență mai redusă decît pe traseele din grupa precedentă, descărcări hipersincrone supravoltate.

Diagnosticul clinic a fost de ciroză cu mare insuficiență hepatică.

În această grupă au intrat 9 bolnavi, 5 bărbați și 4 femei, cu vîrstă medie 60,7 ani.

Grupa IV. Bolnava L. M. în vîrstă de 49 ani suferă în 1954 de o criză acută reumatică în timpul căreia i se descoperă un subiecter cu probe hepatice pozitive: cu regim fenomenele cedează, iar din 1957 începe să prezinte tulburări dispeptice, astenie, prurit, edem al membrelor inferioare, mărire de volum a abdomenului, epistaxisuri, oligurie mare, circulație colaterală tip cavocavă, hepatosplenomegalie pentru care se internează. Ameliorată, pleacă din spital dar în timpul edemiei se îmbolnăvește de gripă și intră într-o comă din ce în ce mai profundă în care este reinternată și care are un sfîrșit letal. La examenele de laborator se găsește o amoniemie de 275 micrograme la sută și probe hepatice intens pozitive. Electroencefalografic prezintă o disritmie lentă formată dintr-un ritm delta amplu polimorf difuz pe toate derivațiile, nereactiv la excitație. Clinic prezenta o comă nereactivă cu respirație stertoroasă și reflex corneean dispărut.

Din toate acestea reiese limpede strînsa corelație care există între aspectul electroencefalografic, starea clinică și starea neuropsihică a bolnavului.

Discuții :

Cercetările noastre arată că examenul EEG, confruntat cu examenul clinic medical, neurologic și cu probele de laborator are o valoare în edificarea diagnosticului, în aprofundarea fiziopatologiei și conturarea prognosticului insuficienței hepatice.

Din punct de vedere *diagnostic* traseele EEG prezintă modificări în toate grupele clinice de insuficiență hepatică, mai ales în formele majore, ciroze, decompensate, în precomă și comă. Traseele EEG, din insuficiența hepatică nu au un aspect specific, atrăgînd însă atenția asupra naturii metabolice a tulburărilor. Ele marchează caracterul evolutiv al insuficienței hepatice, confirmînd etapele clinice. Aceste electroencefalograme se caracterizează prin reversibilitatea anomaliilor electrice: un traseu de comă poate regresa paralel cu ameliorarea acestei complicații redutabile.

Din punct de vedere *fiziopatologic* și pe măsură ce insuficiența hepatică se agravează, cresc valorile amoniemiei, se conturează modificările fundamentale ale EEG, confirmînd teza principală a encefalopatiei portocave. Corelația dintre substratul biochimic și cel EEG e foarte complexă și alterațiile EEG nu pot fi atribuite numai creșterii amoniemiei, în grupele noastre de bolnavi corelația relativă între EEG și amoniemia putînd fi făcută numai pentru valorile medii.

Teza lui *Bessman* (conform căreia combinarea amoniacului cu acidul alfa-cetoglutaric determină o depleție a creierului generînd coma hepatică) își găsește o confirmare în succesele terapeutice obținute prin administrarea intravenoasă de acid glutamic: ieșirea bolnavilor din comă și reversibilitatea traseului EEG grav alterat.

În același timp aceste date sînt contrazise de cercetările lui *Sepper* care a arătat că în marile insuficiențe hepatice există un exces de acid alfa-cetoglutaric în sînge și că la baza manifestărilor neuropsihice stă o perturbare a procesului de decarboxilare oxidativă a acizilor alfa-cetoglutaric și piruvic: aceasta duce la un deficit în producerea de energie (ATP). Coma hepatică este deci interpretată ca o comă anergică.

Există diferențe apreciabile între amoniemia arterială și cea venoasă. Amoniemia arterială (ca și amoniorahia) este cea reală și corelația ar trebui făcută cu ea (*Stall* și colab.), dar traseele EEG evoluează oarecum paralel și cu amoniemia venoasă, așa cum arată de altfel și cercetările noastre.

În fine, argininei i se acordă un rol însemnat în reducerea amoniemiei prin rolul ei activ de precursor al ornitinei (în ciclul lui Krebs): de aici derivă rolul terapeutic al argininei în insuficiența hepatică. Dar această calitate de precursor al ornitinei este dependentă de eficacitatea enzimatică a arginazei hepatice.

Tulburările hidroelectrolitice se caracterizează prin hipernatremie extracelulară, hiponatremie intracelulară, hipokaliemie și hipercloremie extracelulară. Acest dezechilibru este condiționat de un cerc vicios în care hipertensiunea portală, precum și zestrea deficitară de albumine plasmatică constituie primul movens al hiperaldosteronismului (secreției mărite de ADH). Această tulburare merge oarecum paralel cu gradul de insuficiență hepatică.

În concluzie, deși datele noastre nu diferă de cele citate în literatură, ceea ce face interesul lucrării noastre este faptul că atragem primii atenția asupra existenței a două tipuri de trasee EEG în cursul insuficienței hepatice: trasee de excitație și hiperexcitație în primele două grupe de bolnavi, trasee de inhibiție progresivă pînă la comă în următoarele două grupe.

Aspectul de excitație îl socotim legat de acțiunea directă a ionului de amoniu asupra celulelor cerebrale, așa cum arată și cercetările lui *Pagni* la om: injecțiile i. v. de clorură de amoniu provoacă pe EEG descărcări bilaterale sincronice paroxistice de tip iritativ, iar clinic crize comițiale de tip psihomotor.

Faptul că în următoarele grupe apar trasee de inhibiție reprezintă un al doilea efect al insuficienței hepatice — hipoxia celulară progresivă (așa cum arată lucrările lui *Fazakas* și colab.) cu scăderea consumului cerebral de oxigen, ceea ce împiedică dezvoltarea crizelor comițiale (care se întîlnesc totuși foarte rar în cursul insuficienței hepatice grave).

Aceste cercetări atrag atenția asupra caracterului parțial al cunoștințelor noastre și ne invită la noi cercetări. Studiul insuficienței hepatice ca insuficiență enzimatică ne apare obligatoriu.

Sosit la redacție: 12 martie 1960.

Bibliografia la autori.

К ВОПРОСУ ЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Т. Спыркез, С. Стойкяце, С. Такорян, Е. Броштеану, М. Руссу, К. Бушняк

На основании электроэнцефалографических наблюдений 54 случаев печеночной недостаточности, авторы полученные трассы классифицируют на 4 категории: трассы типа возбуждения, трассы аномалиями эпилептического типа, брадикардические и морморфенные трассы, трассы дезорганизованной комы. Исследуется корреляция между электроэнцефалограммой, клиническим состоянием и невропсихическим синдромом.

Оказывается что изменения амонемии не могут полностью объяснить глубоких расстройств высшей нервной деятельности, наблюдаемой при печеночной недостаточности. Приводятся соображения о значении электроэнцефалографии для диагноза, прогноза и патофизиологии печеночной недостаточности.

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE ENCÉPHALOGRAPHIQUE DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

T. Spîrchez, S. Stoicbița, S. Tăcorian, E. Broșteanu, M. Rusu, C. Bușneag

Basés sur leurs observations encéphalographiques concernant 54 cas d'insuffisance hépatique, les auteurs ont divisé les tracés obtenus en 4 catégories : tracés de type excitation, tracés avec anomalies du type comitiale, tracés bradyrythmiques, monomorphes-et tracés désorganisés de coma. On étudie la corrélation entre l'électroencéphalogramme, l'état clinique et le syndrome neuropsychique. On souligne que les modifications de l'ammonémie ne peuvent pas complètement expliquer les désordres profonds de l'activité nerveuse supérieure dans l'insuffisance hépatique. A la fin on fait des considérations sur la valeur de l'électroencephalographie dans le diagnostic, le pronostic et la physiopathologie de l'insuffisance hépatique.
