

## PROBLEMELE ACTUALE ALE PREVENIRII ȘI INFLUENȚĂRII TERAPEUTICE A ENCEFALOMIELITEI ALERGICE EXPERIMENTALE

T. Feszt

Din problematica multilaterală a cercetării encefalomielitei alergice experimentale (EAE), prevenirea și influențarea terapeutică a acestei afecțiuni prezintă din mai multe puncte de vedere un interes deosebit. EAE constituie un model experimental adecvat pentru studiul patologiei și terapiei afecțiunilor neurologice avînd la bază procese de autoimunizare, pentru studiul proceselor inflamatorii neinfecțioase ale sistemului nervos și al encefalomielitelor diseminate acute umane. Prin urmare, cercetarea influențării ei, poate contribui la cunoașterea mecanismului de acțiune al unor procedee terapeutice utilizate în clinică, permițînd și experimentarea pe animale a unor metode noi de tratament. Aceste cercetări, pe lîngă elucidarea posibilităților de prevenire și de suprimare a EAE mai pot contribui și la precizarea unor mecanisme intime ale procesului patologic. Dată fiind importanța deosebită teoretică și practică a influențării EAE și dezbaterea amplă a acestei probleme pe plan mondial, considerăm că este justificată expunerea critică a datelor din literatura de specialitate, completîndu-le cu rezultatele experiențelor personale.

Mecanismul fundamental al producerii EAE constă într-un proces imunologic care generează în nevrax o inflamație hiperergică, alterații vasculare, edeme, necroză, proliferație glială și demielinizare. Aceste leziuni sînt însoțite de un dismetabolism tisular, cuprinzînd vicierea metabolismului protidic, lipidic, glucidic și electrolitic, tulburări energetice și enzimatic. Aceste dereglări metabolice interesează nu numai țesutul nervos, ci întregul organism (*Miskolczy, Feszt și Gyergyay, 1963*); ele fiind însoțite și de leziuni morfologice ale diferitelor organe interne (*Feszt, 1963; Gündisch și colab. 1963*). Căutînd mijloace terapeutice față de EAE se poate acționa asupra proceselor imunologice care stau la baza mecanismului patogenetic, se pot influența reacțiile tisulare, inhibînd leziunile organice și favorizînd procesele de reparație și de regenerare, iar ca o cale terapeutică nouă, se poate încerca influențarea dereglărilor metabolice consecutive.

Pe plan imunobiologic, în scop terapeutic se poate stimula producerea anticorpilor protectori prin imunizare sau se suprimă producerea anticorpilor patogeni, atenuînd astfel starea hiperergică prin paralizia imunologică, prin desensibilizare, sau prin toleranța imunologică. Formarea anticorpilor și reacțiile immuno-

logice pot fi inhibitate prin numeroase substanțe medicamentoase, hormoni și prin radioer pie.

În scopul atenuării fenomenelor exsudative și proliferative, reactivitatea tisulară poate fi deprimată prin diferite medicamente antiinflamatoare și antihistaminice. Acestea servesc și la prevenirea unor reziduuri ale reacțiilor inflamatoare, cum sînt cicatricele gliale.

Pornind de la di-metabolismul tisular, în speță de la anabolismul scăzut și catabolismul accentuat al proteinelor, ne putem aștepta la un efect favorabil din partea steroidilor anabolizanți în EAE. Existența unei dereglări a metabolismului mucopolizaharidelor, accentuarea descompunerii și eliminării lor în cursul bolii (Becu și Feszt, 1967), constituie punctul de plecare al medicației cu acid hialuronic. Leziunile anoxice tisulare cerebrale existente în EAE, sugerează aplicare de substanțe neurologice care diminuează susceptibilitatea țesuturilor față de anoxie. Prezența în EAE a unor tulburări de coagulare a singelui, precum și acțiunea favorizantă a heparinei asupra metabolismului și transportului lipidelor, indică utilitatea studierii tratamentului cu heparină.

Față de momentul influențării evoluției EAE se pot distinge următoarele trei forme de intervenții: a) intervenția preventivă, adică o medicație aplicată înaintea inoculării agentului encefalitogen; b) tratamentul supresiv, început o dată sau ceva mai târziu după provocarea EAE; c) medicația curativă propriu-zisă aplicată după apariția simptomelor clinice în vederea combaterii acestora.

În cele ce urmează vom trece în revistă datele din literatură, care se referă la împiedicarea EAE prin influențarea stării imunologice a organismului. Intervențiile de ordin imunologic constituie mijloacele principale ale prevenirii și suprimării EAE. Acestea urmăresc crearea rezistenței organismului prin administrare de țesut nervos sau de adjuvant, adică prin aceleași substanțe care sînt folosite și la declanșarea bolii.

În anul 1949 Alford a publicat observația, că animalele vindecate din EAE și după un an rămîn susceptibile față de această boală. Cu zece ani mai târziu, Svet-Moldasovkaya și Svet-Moldavsky (1958—59) relatează faptul că acei cobai care s-au înălțat complet după EAE, devin rezistenți față de ea la o provocare cu o lură mai târziu. În cursul acestor zece ani, pe baza cercetărilor lui Ferraro, Lumsden, Waksman numeroși autori au reușit să inducă protecție față de EAE la diferite specii de animale prin administrare prealabilă de extracte cerebrale.

Waksman și Morrison (1951) au observat că acele animale la care administrarea de emulsie de creier și adjuvant Freund nu produc EAE, ulterior prezintă în mod regulat rezistență față de apariția bolii. Ferraro, Roizin și Cazzullo (1949—50) au observat că la cobaii tratați timp de 15 zile cu o suspensie de creier de mamulă, EAE declanșată ulterior are o incidență și gravitate redusă. După datele lui Condie, Cool și colab. (1957—59), iepurii pretratați cu omogenizat apos din măduva spinării și inculajați apoi cu o emulsie encefalitogenă omologă sau eterologă, prezintă un număr mai mic de îmbolnăviri și o mortalitate nulă. Ei nu au ajuns însă la efect protectiv, dacă aceeași cantitate de țesut nervos au administrat-o concomitent cu declanșarea EAE sub formă de depozit. Waksman (1959) a indus rezistență față de EAE la șobolanii tineri injectându-le în repetate rânduri țesut nervos omolog sau eterolog.

Dimpotrivă, tratind iepuri adulți cu o suspensie de măduvă de bovine sau cu un extract lipidic al măduvei spinării Waksman (1959) nu a reușit să realizeze protecție față de EAE. În serul acestor animale s-a găsit un titru mare de anticorpi față de țesutul nervos, iar la locul de injectare s-a remarcat o reacție inflamatoare considerabilă. Nici Lumsden și Blight (1962) nu au putut induce rezistență față de EAE la animalele pretratate cu doze crescînde de emulsie encefalitogenă. De asemenea, a fost inefficient administrarea pe cale orală a unor cantități mari de țesut nervos împreună cu adjuvant Freund complet.

După datele lui Alford, Kies, Shaw și colaboratorilor lor (1960—64) protecția

cea mai sigură față de EAE poate fi realizată prin administrare de țesut nervos encefalotogen asociat cu adjuvant incomplet, inoculat înaintea provocării bolii. Acești autori și al tras atenția și asupra condițiilor care influențează eficacitatea preventivă a emulsiilor de creier ca momentul administrării, mărimea dozei, modul de administrare, rolul vehiculului, ca și importanța diferitelor fracțiuni ale extractelor cerebrale. În condiții optime s-a putut pune în evidență efectul protector chiar și a unei cantități de 0.0018 mg de proteine cerebrale. S-a observat că este avantajoasă fracționarea dozelor în timp, administrarea emulsiei pe cale intradermică și folosirea emulsiei de tipul ulei în apă. După observațiile acestor autori omogenizatele cerebrale neencefalitogene sînt lipsite și de proprietăți protectoare.

*Svet-Moldavsky, Svet-Moldavskaya și Raffkina* (1958—60) la imunizarea cobailor față de EAE au utilizat creierul de iepuri nou-născuți și adjuvant Freund complet. Acest amestec, deși nu are efect encefalotogen, a indus protecție față de boală; nu au apărut simptomele paralitice, cu toate că prelucrarea histologică a pus în evidență leziuni patologice în creier. După ipoteza autorilor, țesutul cerebral conține un factor imunizant care este prezent și în embrion, precum și un factor encefalotogen aparte, care se găsește numai în encefalul animalelor adulte. Aceste cercetări au fost confirmate de către *Lumsden și Blight* (1962) folosind țesut cerebral embrionar uman, de cobai și de iepuri. Ei au obținut rezultate asemănătoare și în cazul în care premedicația au făcut-o cu un extract proteo-lipidic de creier. Aceste date, ca și cele care urmează, sugerează că realizarea efectului protector față de EAE se datorește adjuvantului Freund și nu țesutului cerebral embrionar.

*Lumsden* a observat încă în anul 1949 că administrînd cobailor adulți adjuvant Freund amestecat cu țesut de glandă suprarenală sau cu extract cerebral neencefalotogen, animalele au devenit rezistente față de EAE. El a presupus că apariția rezistenței se datorește adjuvantului Freund. Ulterior *Waksman* (1957—59), *Kies și Alvord* (1958), *Svet-Moldavsky și colab.* (1959—60) au dovedit că adjuvantul Freund în sine, administrat înaintea declanșării EAE la iepuri și la cobai, previne simptomele bolii și leziunile cerebrale. După autorii sovietici, tipul rezistenței față de EAE produsă de adjuvantul Freund diferă de tipul protecției realizate prin imunizarea animalelor cu emulsii conținînd și țesut nervos.

Acțiunea protectoare a medicației cu adjuvant a fost studiată recent de *Lumsden și Blight* (1962—64). Ei au constatat că efectul protector depinde de componentele adjuvantului Freund, de proporția acestora, de doză, de momentul inoculării și de locul injectării. *Kies și Alvord* (1958) susțin că în acțiunea protectivă a adjuvantului rolul hotărîtor îl au bacili tuberculoși omorîți, îndeosebi dacă aceștia sînt suspendați în ulei. Administrarea unui adjuvant incomplet, lipsit de bacterii, nu are efect protector față de EAE, nepunîndu-se obține rezistență nici după folosirea unor substanțe adjuvante mai simple ca: alginat de sodiu sau oxid de beriliu. Administrarea de ulei de parafină sau de vaccin BCG în sine nu previne producerea EAE chiar administrate în prealabil, fie concomitent cu emulsia encefalotogenă (*Constantinescu și colab.*, 1958); *Svet-Moldavsky și colab.* (1959—60). În realizarea efectului protector intervin deci deopotrivă uleiul și micobacteriile, dar este necesar să fie administrați în aceeași emulsie.

Acțiunea protectoare a adjuvantului Freund se poate realiza prin mai multe mecanisme. O cale posibilă ar fi provocarea fenomenului Koch, împiedicînd prin acesta diseminarea antigenelor cerebrale din vaccinul encefalotogen în organism (*Waksman*, 1957—59). Față de această interpretare se poate însă obiecta că vaccinul BCG singur nu are efect protector; că adjuvantul Freund induce protecție și în cazul în care emulsia encefalotogenă conține vaccin pertussis; și că s-a reușit prevenirea EAE cu un adjuvant conținînd bacili de *Salmonella typhosa*. Doza mare de antigen inoculat ar putea determina o paralizie imunologică. Împotriva acestei interpretări pledează faptul că splina și ganglionii limfatici ai cobailor tratați cu

adjuvant Freund complet, cu oxid de beriliu, respectiv cu oxid de beriliu plus țesut cerebral, prezintă un aspect histologic asemănător (Lumsden 1964). Majoritatea autorilor susțin că efectul protector al adjuvanților s-ar produce printr-o competiție de atingene, adjuvantul Freund ar acționa deci ca sursa antigenului care blochează suprafața receptivă a celulelor imunocompetente (Janković, 1962; Kind și Roffler, 1961).

O altă modalitate de prevenire a EAE constă în producerea toleranței imunologice la animalele de experiență, realizată de Paterson (1958), și Waksman (1959). Cercetările lor au arătat că administrarea de țesut nervos omolog sau heterolog la puii de șobolan în perioada perinatală, începând cu o zi după naștere, previne parțial sau complet dezvoltarea EAE pe care au încercat să o declanșeze la vîrstă adultă. La prelucrarea histologică a encefalului nu s-au găsit leziuni morfologice. În serul animalelor Waksman (1959) a constatat scăderea titrului de anticorpi, iar Paterson (1958) a pus în evidență prezența anticorpilor anticerebrali fixatori de complement. Autorii au reușit să prevină boala cu condiția, ca țesutul nervos să fie administrat în timp, în doze suficiente. Injecțiile repetate dînd un rezultat mai sigur decît o doză unitară. Ei au constatat că tratamentul început la 9 zile după naștere, dă o toleranță mult mai slabă, iar cel aplicat după 14 zile de la naștere nu dezvoltă rezistență față de EAE. Zeman (1958—59) a studiat producerea toleranței imunologice față de EAE la puii de soareci, constatînd micșorarea semnificativă a incidenței bolii la vîrstă adultă. Kies și Alvard (1958), Zeman (1958) au obținut toleranță față de EAE la șobolani și la cobai adulți în urma tratamentului și numai cu adjuvant Freund aplicat la o zi după naștere. Dacă autorii au înlocuit însă țesutul nervos cu țesut renal sau testicular, tratamentul n-a mai produs toleranță.

După cum reiese din cele expuse, EAE poate fi prevenită prin administrare de țesut nervos sau de adjuvant Freund, injectate înainte de declanșarea bolii. Se pune problema, dacă aceste substanțe realizează protecție față de îmbolnăvire și în cazul cînd sînt administrate după inocularea agentului encefalitogen, adică poate fi oare suprimată dezvoltarea maladiei o dată pornită? În experiențele de acest gen Svet-Moldavsky și colab. (1958—1962) au reușit să suprimă dezvoltarea EAE, administrînd cobailor pe cale intraperitoneală doze masive de suspensie de creier de iepure adult cu 5 zile după inocularea emulsiei encefalitogene. Condie, Monson și Gooz (1959) au obținut rezultate asemănătoare la iepuri, administrîndu-le intravenos o suspensie apasă de creier cu 7 zile după tratamentul declanșator al EAE. Condie și colab. (1957—59) experimentînd pe iepuri, iar Constantinescu și colab. (1958) pe cobai n-au putut suprima evoluția EAE prin injectarea de țesut cerebral sub formă de desensibilizare, începută concomitent cu administrarea emulsiei encefalitogene. Din contră, Shaw și colab. (1960), Kies și colab. (1950) au reușit să suprimă EAE prin extracte acide de creier, injectate intradermic în zilele a 9-a, a 14-a și a 21-a după declanșarea EAE. Gradul de protecție astfel realizat a prezentat o proporționalitate cu cantitatea de țesut cerebral administrat și s-a manifestat nu numai prin suprimarea simptomelor clinice, ci și prin atenuarea considerabilă a alterărilor histologice la nivelul creierului. Faptul că injectarea intradermică de alcool 20% n-a avut nici un efect favorabil și că administrarea de tuberculină a dat un efect incostant, demonstrează că suprafața se datorește desensibilizării față de țesutul cerebral și nu poate a fi atribuită unei reacții de stress.

În ceea ce privește mecanismul acțiunii preventive sau supresive a administrării de țesut cerebral sau de adjuvant în lumina celor expuse ni se pare foarte plauzibilă ipoteza că rezistența față de EAE se produce pe aceleași căi prin care se dezvoltă boala însăși. La cobaii deosebit de receptivi este deopotrivă de ușoară provocarea EAE sau inducerea rezistenței față de ea; rezultatul depinde de felul adjuvantului asociat antigenului cerebral, complet sau incomplet. Se poate presupune că dezvoltarea EAE sau apariția rezistenței față de ea, adică virajul

În direcția reacțiilor protectoare sau producătoare de boală depinde de prezența sau absența bacteriilor în adjuvant. Adjuvantul, deci pare să fie capabil de a activa plii la formarea selectivă a limfocitelor sensibilizate și a anticorpilor demielinizanți  $\gamma_5$  cit și producerea anticorpilor protectivi  $\gamma_5$  față de EAE (Alvord, 1966).

În continuare vom relata date privind metodele de imunizare pasivă, o problemă la fel de controversată ca și aceea a transmiterii pasivă a EAE prin serul animalelor bolnave. Condiș și Good (1959) au supus iepurii normali unui tratament i. v. cu serul iepurilor imunizate față de EAE. Iară s-a obținut viciu efect protector. Nici Alvord și colab. (1964) n-au realizat efect protector prin injectarea fracțiunii globulinice izolate din serul cobailor imunizate. Waksman, Arboys și Arnason (1961) utilizând ser anti-linfocitar specific, deși au inhibat reacția hipersensibilă de tip întârziat, n-au putut împiedica dezvoltarea EAE.

În contradicție cu aceste date, Florey și Vulpă (1959) administrând cobailor serul animalelor imunizate cu emulsie encefalitogenă au reușit să obțină o protecție, statistic apreciabilă, față de EAE, atât în ceea ce privește simptomele neurologice, cit și a leziunilor histologice ale sistemului nervos. Folosind însă ser de cobai tratați cu albuș de ou asociat cu adjuvant Freund ei nu au obținut efect protector. Cerceările lui Paterson și colab. (1961—62) au arătat de asemenea că serul imun conținând un titru înalt de anticorpi anticerebrali, fixatori de complement, previne sau suprimă dezvoltarea EAE la șobolani. Efectul este în dependență directă de titrul acestor anticorpi; 2-mercaptolanolul, o substanță care anihilează fixarea complementului, înlătură și capacitatea serului imun de a induce protecție față de EAE (Paterson și Harwin, 1963).

Prevenirea EAE s-a încercat și prin îndepărtarea unei anumite porțiuni a sistemului limfatic pe cale chirurgicală. Freund și Lipton (1955) n-au putut proteja cobaii față de EAE prin excizia locului în care fusese injectat intradermic vaccinul encefalitogen. Acest fapt arată că în patogeniza EAE ganglionii limfatici regionali au un rol mai mare, decât pielea (Feszt și Gyergyay, 1962—63). Din cerceările lui Condiș și colab. (1957—58), Arnason și Janković (1962) efectuate pe iepuri și șobolani după excizia ganglionilor limfatici regionali, sau după limectomie reiese că nu se produce EAE decât într-un procent foarte redus. Splenectomia, care în general reduce formarea anticorpilor, nu interferează cu producerea EAE (Alvord și colab. 1964).

Allegranza (1959), Field (1961), Allegretti și Matosić (1961), Condiș și Nicholas (1962) supunând cobaii sau șobolani unei doze de 150—300 r de rază X înainte sau după inocularea emulsiei encefalitogene nu au putut preveni dezvoltarea EAE, ba chiar iradierea a accentuat morbiditatea și mortalitatea animalelor, precum și leziunile histologice ale creierului. Autorii susțin că reacția imunologică responsabilă pentru producerea EAE este relativ radiorezistentă. În contradicție cu aceste rezultate, Beisaw și Paterson (1962), Paterson și colab. (1963) au constatat că la șobolani iradierea corpului cu 400—600 r înainte de inocularea emulsiei encefalitogene, suprimă dezvoltarea EAE. Cercetările subliniază și importanța momentului iradierii, aplicarea pe timpuriu înainte provocării EAE sau prea târziu după provocarea ei fiind deopotrivă ineficace. Deosebirile constatate pe de altă parte se datoresc radiosensibilității variate a diferitelor specii de animale.

O altă posibilitate de influențare terapeutică a EAE și a proceselor autoimune constă în inhibarea reacțiilor imunologice prin agenți farmacologici, în primul rând prin medicamentele citostatice. Mai mulți autori au semnalat împiedicarea EAE cu azotiperită (Kolb și colab. 1952), clorambucil (Thomson și colab. 1963), methotrexat (Brandriss, 1963), ciclofosamidă (Calne și Leibowitz, 1963; Paterson și colab. 1967), imuran (Field, 1967). Hoyer, Condiș și Good, 1930—62) au constatat că și 6-mercaptipurina este capabilă să prevină EAE la iepuri. Această observație nu a fost însă confirmată de către Field și Miller (1951), Thomson și

Austin (1962), care au constatat chiar agravarea afecțiunii în urma 6—MP. Georgi și colab. (1963) au pus în evidență că administrarea unui derivat de metilhidrazină după inocularea emulsiei encefalitogene mărește incidența îmbolnăvirii la iepuri; dar administrarea aceleiași citostatice au început-o însă cu o săptămână înaintea vaccinării emulsiei encefalitogene, continuând-o și după aceea, boala s-a prezentat într-o formă mai ușoară.

În scopul prevenirii sau suprimării EAE au fost utilizate diferite substanțe medicamentoase care interferează cu feronele alergice, acționând atât asupra producerii anticorpilor, cât și asupra reactivității tisulare, prin inhibarea fazii exsudative a reacției inflamatorii sau prin descărcarea de hormoni corticosteroizi.

Good și colab. (1949), Kolb și colab. (1952) au observat că salicilatul de sodiu administrat în doze mari, și mai ales în combinație cu acid p-aminobenzoic sau p-aminosalicilic, previne într-o proporție însemnată dezvoltarea EAE la cobai. Field și Miller (1961) au precizat că salicilatul sodic exercită un efect protector față de EAE numai în cazul dacă este administrat concomitent cu emulsia encefalitogenă sau după inocularea acesteia. De menționat că, în tratamentul sclerozei în plăci Kreindler și colab. (1951—1956) au obținut rezultate satisfăcătoare printr-o medicație desensibilizantă compusă din piramidon, salicilat de sodiu, hipotifit de sodiu și histamină în doze mici. Cu privire la mecanismul acțiunii antiinflamatoare și anti alergice a salicilaților, trebuie luat în considerare efectul asupra proceselor imunobiologice, asupra metabolismului tisular și asupra sistemului hipofizocorticosuprarenal (Sullivan, 1948; van Cauwenberge, 1951; Friend, 1953; Pászti și Pászti, 1956; Kelemen, 1960).

Cunoscând rolul histaminei în reacțiile alergice, unii autori (Alvord și colab. 1948; Lumsden, 1949; Finger, 1961) au cercetat influența medicamentelor antihistaminice asupra dezvoltării EAE, fără să obțină însă vreun efect terapeutic. Ei ajung la concluzia că histamina nu are rol primordial în declanșarea EAE. În anii din urmă au apărut mai multe date în literatură cu privire la acțiunea antiinflamatoare și anti alergică a reserpinei (Polak, 1955; Lélek și Szabó 1960; Heilmeyer și Kähler, 1962). Pe baza acestora Janković și colab. (1964) au studiat influența reserpinei asupra EAE la șobolani, constatănd un scădere a efectului supresiv. Acțiunea epsilon-aminocaproic, o substanță antifibrinolitice și antiproteolitice de sinteză, diminuează permeabilitate vasculară și are un efect antiserotoninic (Lefebvre și colab. 1962; Konopka și Pakszys, 1967). Dar fiind că această substanță deprimă reacțiile imunologice, Wüthrich și colab. (1963) au utilizat-o și în EAE. Ei au constatat că acidul epsilon-aminocaproic în doză mare are un efect protector față de EAE, inhibează formarea granulomului inflamator la locul injecției cu antigen, deși nu modifică greutatea splinei și titrul anticorpilor anticerebrali în ser.

Cazzullo și Allegrezza au încercat încă în anul 1952 pe câini prevenirea EAE prin hormoni; lobului anterior și posterior ai hipofizei. Benetato și colab. (1964) au constatat că administrarea vasopresinei timp mai îndelungat reduce îmbolnăvirea an micilor în EAE. Rezultatele obținute autorii le explică prin acțiunea stimulatorie a vasopresinei asupra activității și biochimismului cerebral, probabil prin intermediul centrilor organovegetativi. Efectul ACTH și al hormonilor corticosteroizi asupra dezvoltării EAE a fost studiat de mai mulți cercetători obținându-se rezultate mai mult sau mai puțin favorabile în EAE provocată pe maimuțe, iepuri și cobai (Kabat și colab. 1947; Moyer și colab. 1959; Saper și Gausmanov (1957). Surda și colab. (1960) prin administrarea cortizonului au prevenit la câini complicațiile neuroparalactice apărute în urma vaccinării antirabice. Menționăm, că după Gammon și Dilworth, (1953) ACTH este singurul medicament care în EAE are efect terapeutic și după dezvoltarea paralizilor. Allegrezza (1959) a semnalat

\* Saraga și Vlăduțiu (1965) au obținut un efect favorabil în EAE prin administrarea de mialamidă, o substanță inhibitorie a enzimei monoaminoxidază.

că administrarea prednisolonului în doză mică accentuează evoluția la cobai. În cerceările noastre cu hidrocortizon efectuate pe iepuri am confirmat această observație, arătând totodată prevenirea devierilor proteicice, glico- și lipoproteicice din ser.

Schneider și Lee (1962) au semnalat că la o sușă de șoareci susceptibili 100% față de EAE, receptivitatea scade la 50%, dacă animalele sînt expuse zilnic timp de 20 ore acțiunii unei iluminări fluorescente puternice. Levine și colab. (1962) au demonstrat că diferitele condiții stresoare pot exercita un efect protector față de EAE, toate aceste fenomene putîndu-se pune în legătură cu hipersecreția de ACTH și corticosteroidi.

Stările carentiale nutritive pot afecta producerea EAE la șoarecii susceptibili. Astfel după Schneider și colab. (1957—58) șoarecii ținuți la un regim lipsit de vitamine din grupa B, prezintă o receptivitate mult mai mică față de EAE. Adău-gînd teramină la apa de băut a șoarecilor s-a constatat de asemenea scăderea sensibilității animalelor. Mueller și colab. (1961—62) au arătat că la cobai se ajunge la suprimarea EAE prin lipsa vitaminei C din rația alimentară; dar EAE se dezvoltă dacă animalelor scorbutice li se administrează vitamina C concomitent cu emulsia encefalitogenă. Tratamentul cu țesut nervos sau cu adjuvant, aplicat înaintea declanșării EAE, la cobaii scorbutici își pierde acțiunea protectivă (Kies și colab. 1964).

Fiind că tulburările metabolice au un rol important în procesul patologic în EAE, se pune și problema influențării acestor dereglări în scopuri terapeutice. Constatarea unui dismetabolism prolic în EAE, manifestat printr-un catabolism crescut și prin scăderea anabolismului, ne-a condus la studierea acțiunii steroidilor anabolizanți. La iepurii cu EAE Steranabolul nu a influențat leziunile morfologice ale creierului, nici vicierea metabolismului proteic în țesutul nervos, fapt semnalat și de Benetato și colab. (1964). În schimb, Steranabolul a exercitat un efect favorabil asupra disproteinemiei care este o rezultată reacției generale a organismului, precum și asupra tulburărilor secundare ale metabolismului proteic în miocard. Existența unei dereglări a mucopolizaharidelor, accentuarea descompunerii și eliminării lor în cursul bolii, ne-a sugerat aplicarea acidului hialuronic și al hialuronidazei. Studiind efectul acidului hialuronic asupra dezvoltării EAE la iepuri (Fesz și colab. 1963) am constatat creșterea frecvenței îmbolnăvirii, nemodificîndu-se devierile metabolismului proteic și enzimatic în creier. Acidul hialuronic a moderat însă depozitarea lipidelor în creier, scăderea potasiului cerebral și leziunile nervilor periferici (Maros și colab. 1963), atenuînd semnificativ și disproteinemă animalelor cu EAE. Administrarea hialuronidazei a dus la agravarea bolii, neavînd nici-o influență asupra modificărilor metabolice cerebrale și nici asupra disproteinemiei. Leziunile anoxice ale creierului în EAE ne-au sugerat aplicarea medicamentelor neuroplegice, care diminuează susceptibilitatea țesuturilor față de anoxie. Administrînd cobailor cu EAE clor-promazină asociată cu promezazină am constatat scăderea marcată a incidenței leziunilor anoxice-vasculare și a reacțiilor gliale, fără să scadă incidența bolii. Prin urmare, cu toate că tulburările metabolice sînt componente semnificative ale procesului patologic în EAE, influențarea lor nu are repercursiuni favorabile asupra evoluției EAE.

În cele expuse, reiese că există numeroase posibilități în vederea influențării terapeutice a EAE, după cum sînt numeroase și condițiile de care depinde rezultatul acestor intervenții. Eficacitatea tratamentului, în afară de substanțele administrate, depinde de modul și momentul administrării, de dozele utilizate, precum și de indicatorii preconizăți pentru evaluarea efectului terapeutic. Varietatea acestor condiții explică în bună parte contradicțiile din literatură.

În legătură cu imunizarea activă se pune problema: care sînt substanțele responsabile pentru realizarea efectului protector? Pentru aceasta există două păreri contradictorii. După opinia Alzord (1965—66) cea mai eficace este imunizarea animalelor cu țesut cerebral, îndeosebi cu țesut nervos encefalitogen. În

schimb *Lumsden* (1964) susține că adjuvantul Freund complet, administrat în prealabil, realizează protecția cea mai eficientă față de EAE, și chiar în cazul asocierii cu țesut nervos efectul preventiv se datorește adjuvantului. Experiențele efectuate pe cobai ne arată că prezența sau absența bacteriilor în adjuvant, determină dacă se va dezvolta EAE sau se va produce rezistență, determinând deci virajul reacțiilor imunologice.

În ce privește importanța momentului în care începe tratamentul subliniem că medicația trebuie să fie adaptată la fazele evolutive ale bolii, în faza de debut având mai multe șanse, decât ulterior, în perioada leziunilor ireversibile. De multe ori, tratamentul efectuat înaintea inoculării emulsiei encefalitogene este mai eficient; administrarea substanțelor, concomitent sau după declanșarea EAE, duce uneori chiar la agravarea bolii. În general, tratamentul prelungit în timp este mai eficient decât administrarea unor doze mai mari în timp mai scurt.

Rezultatele tuturor metodelor de tratament depind de dozele utilizate. Este interesantă inversarea efectului corticosteroizilor în funcție de doze: în cantități mari au efect protector, în doze mici agravează boala. Sînt oarecum asemănătoare datele cu ale efectului protector al razelor X.

În privința formei de administrare, a substanțelor protectoare, în cazul vaccinărilor cu țesut nervos calea intradermică pare a fi cea mai favorabilă, în timp ce administrarea adjuvanților este mai eficientă pe cale hipodermică. S-au obținut rezultate cu medicația aplicată intravenos sau intraperitoneal, dar nici dozele mari de țesut cerebral sau de adjuvant nu sînt eficiente pe cale orală.

Evaluarea eficacității procedeeleor terapeutice este îngreunată prin împrejurarea că diferiții cercetători nu aleg indicatori și parametri unitari. Lipsa unui test standard îngreunează compararea eficienței diferitelor metode de tratament. Astfel, se pot constata de multe ori neconcordanțe în privința influențării unor indicatori ca: mortalitatea animalelor, simptomele neurologice, leziunile histologice ale creierului, devierile biochimice sau imunologice, modificările sanguine și cele ale organelor interne. De aceea la studiul influențării terapeutice a EAE este indicată efectuarea unor cercetări complexe, adoptînd metode adecvate în funcție de efectul medicației aplicate. Numai astfel pot fi puse în evidență acele acțiuni care, chiar dacă nu inhibează dezvoltarea îmbolnăvirii în întregime, pot influența favorabil unele procese patologice parțiale, acțiuni care pot fi valorificate în cursul unor tratamente combinate. În legătură cu prevenirea și terapia EAE, trebuie luat în considerare faptul că procesele autoimune devin ușor ireversibile (*Burns*, 1952). De aceea trebuie să fie apreciat favorabil orice pas care deschide posibilități pozitive, sau care pune în evidență consecințele dăunătoare ale unor tratamente mai vechi, indicînd evitarea acestora.

Sosit la redacție: 29 iulie 1967.

Bibliografia la autor.