

lis

ASOCIAȚIILE PATOLOGICE HEPATO-CEREBRALE

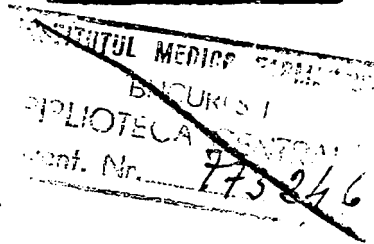
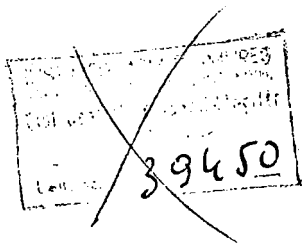
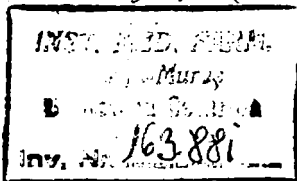
TEZA

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

Prezentată și susținută la 13 Noembrie 1931, ora 12.00

25 MAY 2005

AURELIA V. ȚIȚEI



FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Decan: D-nul Prof. Dr. I. BĂLĂCESCU

PROFESORI TITULARI.

Clinica I-a chirurgicală	D-1	Dr. Angelescu C.
Clinica chirurq. infantilă și ortopedie. : „	„	„ Bălăcescu I.
Clinica III-a medicală	„	„ Bacaloglu C.
Istologia normală și Istogeneza	„	„ Besnea St.
Chimia medicală	„	„ Boivin
Medicina experimentală.	„	„ Cantacuzino I.
Medicina operatorie.	„	„ Constantinescu C.
Patologia chirurgicală	}	„ Daniel C.
Clinica ginecologică.		
Clinica II-a Medicală.	„	„ Danielopol D.
Patologie medicală	„	„ Dobrovici A.
Anatomia topografică	„	„ Gerota D.
Clinica și teoria obstetricală	„	„ Gheorghiu N.
Clinica boalelor căilor urinare	„	„ Hortolomei I.
Bacteriologia	„	„ Ionescu Mihăești C.
Clinica II chirurgicală.	„	„ Juvara E.
Clinica III-a chirurgicală	„	„ Jianu A.
Farmacologia și materia medicală.	„	„ Lalu S.
Fiziologia umană	„	„ (supl.)
Anatomia patologică	„	„ Lupu Gh. N.
Clinica boalelor oto-rino-laringologice	„	„ Meșianu N.
Clinica boalelor nervoase.	„	„ Marinescu G.
Clinica infantilă.	„	„ Manicalide M.
Igiena și poliția sanitară.	„	„ Mezincescu D.
Medicina legală	„	„ Minovici M.
Oftalmologia și clinica oftalmologică	„	„ Manolescu D.
Clinica I medicală	„	„ Nanu-Muscei I.
Clinica dermatologică și sifiligrafică.	„	„ Nicolau St.
Clinica boalelor mintale.	„	„ Obreja A.
Patologia generală.	„	„ Proca G.
Anatomia descriptivă și embriologia	„	„ Rainer Fr.
Clinica terapeutică.	„	„ Theohari A.
Zoologia medicală.	}	„ Zotta Gh.
Parazitologia		

JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președintele tezei: D-1 Prof. Dr. AL. OBREGIA

Membri	{	D-1 Prof. Dr. S. Lalu
		„ Conf. „ P. Tomescu
		„ „ „ S. Drăgănescu
		„ Docent „ O. Pașcanu

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima nici aprobare, nici dezaprobare.

*Părinților mei,
inchin această modestă lucrare în semn
de dragoste.*





*D-lui Prof. Dr. AL. OBREGIA
respectoase mulțumiri pentru deosebita cinste ce mi-a
făcut, primind să prezideze Juriu de Promoție.*

*ONORATULJI JURIU DE PROMOȚIE
respectoase mulțumiri și recunoștință.*

*D-lui Dr. S. Constantinescu, recunoștință și mulțu-
miri pentru bunăvoința arătată, punându-mi la dis-
poziție materialul necesar.*

*Domnilor Doctori T. Demetrescu, I. Constantinescu
și Al. Dimolescu, respectuoase mulțumiri.*



INTRODUCERE

GENERALITAȚI

Voim să arătăm în paginile care urmează, că în unele boale nervoase și mintale, leziunile ficatului pe lângă că sunt de o importanță covârșitoare în tabloul anatomic, dar joacă un rol important în determinismul simptomelor clinice nervoase.

Pentru aceasta, fără să mai facem descrierea, atât de bine cunoscută a sindromelor neurologice caracterizate printr'o dublă leziune a encefalului și a ficatului, vom stăruii ceva mai mult asupra psihozelor prin auto-intoxicație hepatică, insistând însă, în cele două grupe de fapte asupra sinergiei patologice hepato-encefalice.

Ăpropierea pe care o facem între maladiile nervoase cu simptome hepatice și cele mintale prin deficiență a ficatului, din punct de vedere al mecanismului probabil de producere, rezidă în fapte pe care le vom expune mai jos.

Când spunem mecanism probabil, voim să relevăm incertitudinea sau în orice caz disensiunea care există încă între numeroșii autori, care se ocupă cu studiul chestiunii.

În adevăr, deși studiile asupra insuficienței hepatice sunt astăzi foarte înaintate, ne aflăm, în privința explorării precise și a interpretărilor exacte ale semnelor de deficiență a ficatului într'o oarecare dezorientare pe care de

curând a subliniat-o *Gallart-Mones* într'un articol de foarte documentată și instructivă critică. În rezumat, acest autor crede că pentru a cunoaște simptomele insuficienței hepatice și pentru a studia și judeca mijloacele de explorație a ficatului, e necesar înainte de toate, să cunoaștem exact fiziologia organului.

Pentru moment nu putem spera de la explorația funcțională a glandei hepatice, mai mult decât ea ne poate da, deoarece n'avem încă idei clare asupra fiziologiei hepatice, și apoi din cauză că metodele de examen, oricât de numeroase ar fi ele și de complicate, sunt încă insuficiente sau puțin practice.

Tot studiul clinic rămâne, cel puțin pentru moment, mijlocul cel mai important pentru a orienta diagnosticul de insuficiență hepatică. După cum afirmă *Gallart-Mones*, când criteriul clinic e insuficient pentru a stabili un diagnostic de insuficiență hepatică, explorația funcțională nu rezolvă nici ea, această problemă.

Am făcut aceste considerații, în mare parte inspirate de autorul citat mai sus, pentru a arăta că nu e de mirare că până acum n'avem o explicație precisă a corelației patologice între ficat și creier în unele boale neuro-psihiatrice; insuficiența hepatică, prin care se manifestă clinicește leziunile ficatului, nu e ea însăși bine cunoscută în toate amănunțele, pentru a putea fi încriminată fără ezitare în determinismul sindromelor nervoase și mintale sus amintite.

Pe de altă parte, criteriul anatomic, care ar părea cel mai sigur nu e nici el capabil să furnizeze totdeauna, în privința deficienței hepatice, o explicație precisă a mecanismului acestei deficiențe.

Pentru a demonstra această aserțiune, ne vom mărgini să cităm între altele, concluziile la care *Alcobé Noguier* a ajuns, studiind patogenia icterului fenilhidrazinic:

„Injectând — spune autorul — soluții de curând preparate de clorhidrat de fenilhidrazină, se poate provoca ușor la câine o intoxicație gravă; alterațiile încep printr'o hemoglobinemie întovărășită foarte repede de bilirubinurie. Studiul histo-patologic al ficatului, în momente distincte ale

intoxicației, nu arată nici o leziune în celulele parenhimului, nici în capilarele biliare”.

Inexistența leziunilor hepatice în experiențele lui *Aleobé Noguer* se poate atribui fără îndoială unei proveniențe extra-hepato-celulare a icterului provocat de el experimental, dar se poate explica și prin imposibilitatea metodelor histologice actuale de a depista absolut toate leziunile celulei hepatice.

Dacă însă, explorația funcțională și anatomia patologică nu ne pot pune totdeauna pe calea unei insuficiențe hepatice, chiar acolo unde simptomele clinice nervoase sau psihice ne fac să-i bănuim existența, și dacă mecanismul sinergiei hepato-encefalice nu se poate explica încă, el există în mod indubitabil, atât în grupul de maladii nervoase numite degenerescențe hepato-lenticulare, cât și în psihozele acute sau cronice datorite auto-intoxicației hepatice.

Charrin, Klippet, Lévi, Jacobsohn, Cramer, au arătat în lucrările lor, caracterul auto-toxic al psihozelor datorite afecțiunilor hepatice.

Pavloff a observat turburări psihice și nervoase la câinii purtători de fistulă porto-cavă.

Capart admite că pentru ca activitatea cerebrală să fie normală, e necesar ca sângele care irigă creierul să treacă prin ficat.

Ficatul favorizează funcțiunile cerebrale, fie printr'un proces de dezintoxicație, fie printr'o secreție internă specifică. Când funcțiunea hepatică e turburată, se observă în neuronii cerebrali o cromatoliză care dispare odată cu restabilirea funcțiunilor hepatice normale.

Capart merge cu interpretarea interdependenței hepato-cerebrale funcționale până la a crede că efortul psihic și percepția conștientă sunt în relație cu secreția internă a ficatului, care pare să fie necesară formării de substanță cromatofilă în neuroni.

Mahaim a observat la câinele cu leziuni hepatice experimentale, leziuni în scoarța cerebrală și în nucleii de la bază.

După *Batteli* și *Stern*, extractul de ficat de bou, injectat în ventriculii laterali cerebrali ai câinelui, provoacă

contractiuni musculare spontane și exagerarea reflexelor.

Gilbert, Lereboullet și Weil au arătat că injecția de bilă determină o creștere a excitabilității musculare, iar *Lyon-Caen* studiind acțiunea bilei și a sărurilor biliare asupra excitabilității neuro-musculare la broască prin injecții de bilă sau de săruri biliare în sacul limfatic dorsal, găsește o mărire a cronaxiei musculare.

În ce privește relațiunile funcțiunilor hepatice cu sistemul nervos vegetativ, credem interesant să notăm aici că *Claude, Santenoise și Schiff*, studiind *hemocrazia digestivă* pe indivizi cu ficatul normal și cu insuficiență hepatică, găsesc în primul caz, la indivizi cu reflexul oculo-cardiac accentuat o *leucopenie* rapidă urmată de *leucocitoză*. La cei cu reflexul oculo-cardiac slab, reacțiunile leucocitare sunt deosemeni de mică intensitate. În cazurile de reflex oculo-cardiac inversat, autorii observă o leucocitoză digestivă cu atât mai rapidă cu cât inversiunea reflexului e mai mare.

La bolnavii cu *insuficiență hepatică* și cu reflex *oculo-cardiac* accentuat, reacția hemoclastică e rapidă, cu leucopenie mai prelungită și mai intensă decât la normali.

Deasemeni, la aceeași purtători de insuficiență hepatică, însă cu reflexul oculo-cardiac inversat, se observă o leucopenie tardivă și uneori precedată de o ușoară leucocitoză.

În trei cazuri de insuficiență hepatică ușoară cu reflex oculo-cardiac inversat, autorii nu găsesc leucopenie, ci o ușoară leucocitoză de scurtă durată.

Aceste câteva experiențe credem că sunt suficiente ca citațiuni, în favoarea afirmațiilor noastre asupra interdependenței patologice dintre ficat și creier.

Mecanismul intoxicației credem că e cel mai plauzibil pentru a explica leziunile sistemului nervos central și periferic atunci când ficatul e deficient. Fără îndoială, dacă admitem existența unei secreții interne a ficatului pentru sistemul nervos, putem supoza că lipsa acestei secreții interne, care în definitiv nu e demonstrată, ar acționa asupra nutriției țesutului nervos, provocând o slăbire a fenomenelor intime de asimilație și dezasimilație, într'un cuvânt

de metabolism celular, slăbire care duc la apariția fenomenelor clinice pe care le vom vedea.

Cum însă, dintre funcțiunile ficatului, una dintre cele mai bine cunoscute e funcția anti-toxică și cum natura leziunilor, în maladiile nervoase (*Wilson*) și în sindromele psihice auto-toxice (delir acut) exclude posibilitatea intervenției agenților microbiani, credem că slăbirea tocmai a acestei funcțiuni anti-toxice a ficatului ar fi la baza fenomenelor nervoase de care ne vom ocupa.

Știm că ficatul e cel mai important dintre organele care-și exercită acțiunea anti-toxică, transformând substanțele toxice, eliminându-le, în fine menținând constant chimismul mediului interior, atât de necesar pentru o bună funcționare, în primul rând a sistemului nervos central.

Fără să intrăm în descripția tuturor experiențelor și lucrărilor relative la această importantă funcțiune anti-toxică, ne mulțumim să spunem că în grupul de fapte care ne ocupă, lipsa acestei funcțiuni pare să fie aceea care, chiar dacă e asociată și cu deficiența parțială a altor organe (rinichi în special), stă la baza leziunilor din sistemul nervos în boalele nervoase și mintale prin hipofuncțiune hepatică, sau cu această hipofuncțiune predominând tabloul anatomic.

În expunerea care urmează, vom studia pe rând sindromele neurologice (boala lui *Wilson*, pseudo-scleroză), în care leziunile cerebrale se întovărășesc în mod constant de alterațiuni foarte intense, destructive, ale ficatului și vom face un capitol aparte asupra câtorva cazuri, rare în literatură, între care și unul studiat în clinica psihiatrică a Domnului Profesor *Obregia*, împreună cu Domnia-Sa și cu D-nii *Sebastian Constantinescu* și *Alfred Dimolescu*, cazuri în care degenerescența hepato-lenticulară nu era însoțită de leziune hepatică.

După aceea va urma descrierea sindromelor psihice datorite auto-intoxicației hepatice (melancolie și sindrom confuzional), pe care le vom ilustra cu descrierea anatomo-clinică a două cazuri, dintre care unul de delir acut lipic și altul de encefalită psihozică (în sensul descripțiilor re-

cente ale lui Toulouse, Marchand și Schiff), însoțit de leziuni hepatice considerabile.

Aceste ultime două cazuri au fost studiate tot în clinica Domnului Profesor *Obregia* împreună cu Domnia-Sa și cu Domnii Sebastian Constantinescu și Traian Demetrescu.

Degenerescențele hepato-lenticulare,

Grupul acesta de afecțiuni care cuprinde boala lui *Wilson*, pseudo-scleroza lui *Westphal-Strümpell* și distonia lenticulară progresivă sau spasmul de torsiune, constituie în neurologie cel mai bun exemplu de asociații lezionale hepato-cerebrale.

Nu vom face o descriere amănunțită a fiecărui sindrom hepato-lenticular, căci nu particularitățile neurologice ne interesează în ceea ce voim să arătăm; vom insista puțin însă asupra caracterelor alterațiilor ficatului precum și asupra explicațiilor patogenice care s'au propus până astăzi pentru a stabili natura acestor curioase și impresionante maladii nervoase.

Știm că o caracteristică generală a celor trei grupuri de maladii o formează întâi de toate unele simptome nervoase ca: hipertonia, spasmele, astenia, tremurăturile, dizartria, disfagia, crizele de râs sau plâns spasmodic, torsiunea spasmodică, etc.

În ce privește leziunile, ele predomină în creier la nivelul corpului striat iar dintre viscere, ating ficatul cu o predilecție și caractere cu totul deosebite.

Asupra leziunilor nervoase și interpretării lor, ne rezervăm dreptul să revenim când vom relata cazul observat de noi, de pseudo-scleroză. Să vedem în ce constau leziunile hepatice și simptomele clinice de insuficiență organului. Ciroza hepatică wilsoniană constituie, cum am mai spus, una din trăsăturile esențiale ale tabloului anatomic și clinic în degenerescența hepato-lenticulară; nu lipsește niciodată în boala lui *Wilson* sau în spasmul de torsiune și numai în cazuri rarissime în pseudo-scleroză.

E vorba de o ciroză cu totul particulară, care atrofiază ficatul și-i dă un aspect exterior noduros, neregulat, caracteristic.

Deja cu ochiul liber, pe secțiuni se poate vedea că țesutul conjunctiv foarte proliferat formează inele rotunde sau ovalore care strâng parenchimul hepatic alterat și decolorat.

La microscop, parenchimul hepatic apare în zone de degenerescență grasă sau necrozat, alternând cu zone în care celulele hepatice sunt normale sau chiar hipertrofiate. Țesutul conjunctiv sclerosat emană din spațiile porte și cuprinde sau fragmentează lobulii hepatici, constituind astfel un tip de ciroză intra și extra-lobulară. În acest țesut conjunctiv infiltrat uneori de elemente rotunde și de fibroblaste (*Hall*) se observă canalicule biliare de neoformație.

Hall, care s'a ocupat în mod deosebit de chastiunea degenerescenței hepato-lenticulare insistă asupra unui alt caracter anatomic al cirozei wilsoniene: abundența extremă a vascularizației atât în parenchimul ficatului cât și în interiorul zonelor de scleroză. Probabil că acestei abundențe de vase se datorește lipsa de stază venoasă abdominală și deci de ascită în ciroza de acest fel precum și nodulilor de regenerare a cordoanelor celulare hepatice li se datorește tabloul relativ restrâns al insuficienței hepatice clinice.

Afară de splenomegalie, care uneori coexistă cu atrofia și ciroza ficatului, leziunile celorlalte viscere sunt neînsemnate în degenerescențele hepato-lenticulare.

Prin urmare, din punct de vedere clinic, coexistența de simptome care indică o funcționare defectuoasă a *corpului striat* (nucleul lenticular și putamen-ul) și chiar a *scoarței cerebrale* (în special în pseudo-scleroză), pe de o parte, cu simptome mai mult ori mai puțin accentuate de deficiență hepatică, pe de alta formează o caracteristică a maladiilor de care ne ocupăm.

În adevăr, după ce Wilson a demonstrat importanța alterațiile hepatice în boala care-i poartă numele, unii autori au făcut proba deja în timpul vieții bolnavului de existența leziunii hepatice.

Wilson, Hamilton și Jones deși la început au fost

intrigați de liniștea relativă cu care evoluiază ciroza care totuși anatomiceste e atât de accentuată, au reușit în urmă, prin examene minuțioase să depiteze semnele clinice de insuficiență hepatică chiar înainte de ecloziunea maladiei și aceasta e un semn important pentru cei cari, împreună cu Wilson cred că maladia creerului s'ar datori unei toxine fabricată de ficatul bolnav.

Pe de altă parte *Hamilton* și *Jones*, *Higier*, *Hall*, *Pollock*, *Strümpell* și *Handmann* au arătat că existentă în degenerescenta hepato-lenticulară o *glicozurie* alimentară provocată și chiar independentă de diminuarea pragului renal și o *levulozurie* experimentală.

Hall, *Halloway*, *Higier*, au observat existența *fosfatūrii*.

Din punct de vedere anatomic, coexistența leziunilor foarte importante și caracteristice din creer, la nivelul nucleului lenticular și caudat și uneori la nivelul formațiunilor mai jos plasate și scoarței, pe de o parte, cu ciroza hepatică de care am vorbit, pe de altă parte, constituie o a doua caracteristică a maladiilor hepato-lenticulare.

Odată stabilit faptul, în definitiv admis de toți autorii, că maladia hepatică evoluiază paralel cu degenerarea corpului ștriat atât în boala lui Wilson cât și în pseudo-scleroză sau în spasmul de torsione, rămâne să vedem care sunt explicațiile patogenice ale relațiilor care unesc cele două leziuni.

Am spus deja că comprehensiunea noastră actuală a acestor relații e foarte vagă și hipotetică. Să vedem care sunt părerile desbătute în această interesantă problemă.

După *Wilson*, degenerarea corpului ștriat ar fi datorită unei toxine pusă în torentul circulator de ficatul deficient; impregnația electivă cu pigmenți biliari a nucleilor de la bază, în varietatea de icter al noilor născuți descrisă de *Schmorl* și *Beneke* sub numele de *Kernikterus* ar sprijini acest mod de a vedea al lui *Wilson*.

Klippel, *Lhermitte* și alții obiectează părerii lui *Wilson* că nu știm nimic despre precesiunea leziunilor hepatice asupra celor cerebrale.

Pe de altă parte ei afirmă că nici o varietate de ciroză

hepatică alta de cât cea obicinuită în degenerescentă hepato-lenticulară, nu se întovărășește de leziuni degenerative ale corpului striat.

După *Bostroem*, *Stöcker*, *von Economo*, *Sjövall* și *Söderbergh*, leziunea cerebrală și ciroza sunt datorite unei toxine *enterogene* care ar acționa asupra unui creier și unui ficat deja predispuse la această influență endogenă.

Klippel și *Lhermitte* cred că e vorba de un proces *disembrioplastic* care atinge deodată ficatul și anumite regiuni ale encefalului; caracterul familiar al afecțiunilor ar pleda în favoarea ipotezei lor însă autorii recunosc că ea se împiedică de aceleași dificultăți care se întâlnesc în interpretarea patogenică a maladiilor familiale sau ereditare.

Wimmer crede că dat fiind caracterul de afecțiune pur ectodermică (degenerescentă parenhimotoasă și glioză poli-morfă, fără cel mai mic amestec de fenomene mezodermice de inflamație) în degenerescentă hepato-lenticulară luată sub cele trei aspecte ale ei de boala lui Wilson, pseudo-scleroza și spasmul de torsionare, constatările histo-patologice ale creierului s'ar putea acorda cu ipoteza unei auto-intoxicații.

Nayrac nu crede, în sfârșit, că leziunile ficatului ar putea da leziuni cerebrale. El nu atribuie leziunile cerebrale nici factorilor toxici nici celor infecțioși, ci crede că leziunile sunt expresia unui factor constituțional de evoluție defectuoasă a nevroglii.

După cum vedem, acordul e departe de a fi făcut între autori asupra relațiilor intime între ficat și creier în stările morbide numite degenerescente hepato-striate, deși cei mai mulți dintre ei înclină să creadă că e vorba în ultimă analiză de o intoxicație sau de o auto-intoxicație.

Pentru moment adevărul ne scapă și teoriile nu pot da satisfacții prea mari.

Ceeace rămâne cert e conexiunea în timp a leziunilor din creier cu ciroza hepatică atât în boala lui Wilson cât și în celelalte tipuri de degenerescentă hepato-lenticulară, care nu sunt dealtfel decât variante clinice ale primei.

După cum am spus, dela această regulă fac o excepție

aparentă câteva cazuri de pseudo-scleroză fără leziune hepatică.

Vom căuta să arătăm că această excepție e datorită unor atipii evolutive și că nu reușește să infirme întru nimic cele stabilite mai sus.

Pseudo-Scleroza fără leziune hepatică.

Știm că în boala lui Wilson, ciroza ficatului nu lipsește niciodată, ea făcând parte integrantă din caracteristica anatomică și clinică a acestei boale.

Acelaș lucru de altfel și în celelalte varietăți de degenerescență hepato-lenticulară, adică în spasmul de torsionare al lui *Ziehen-Oppenheim* și în pseudoscleroză. După cum am arătat mai sus, majoritatea autorilor sunt de acord în a stabili că ciroza hepatică în toate aceste cazuri, prezintă simptome clinice de insuficiență hepatică sau în orice caz, explorarea cu diversele metode funcționale arată net, că ficatul e în hipofuncțiune.

S'au descris totuși în literatură câteva cazuri de pseudo-scleroză a lui *Westphal-Strümpell*, în care, la necropsie, *ficatul era intact*, deși leziunile sistemului nervos erau tipice și corespundeau descrițiilor făcute de autori ca *Alzheimer*, *Stocker*, *Westphal*, *Spielmeyer*, *Wimmer*, etc.

Cazurile cele mai tipice de acest gen aparțin lui *Maas*, lui *Spielmeyer* și *Stertz*, lui *Wimmer*.

Noi am observat în clinica psihiatrică a domnului profesor *Obregia* un caz de acelaș fel pe care îl vom relata mai jos din punct de vedere clinic și anatomic.

Înainte, însă, de a intra în studiul cazului nostru ne vom permite să rezumăm pe acela al lui *Wimmer*, din cauza multor puncte de asemănare pe care le-am găsit între descrierea acestui autor și aceea făcută de noi. (Extrasă din *Revue neurologique*, Decembrie 1921).

Observație. — „E vorba de un tânăr de 20 ani care în cursul celor 18 ultime luni ale vieții a prezentat în mod progresiv următoarele simptome:

- 1) Turburări ale mersului, caracterizate prin incerti-

tudine și titubație, precum și printr'o redoare progresivă a mușchilor membrelor inferioare;

2) tremurături ale mâinilor;

3) turburări de vorbire cu mișcări involuntare ale limbii;

4) grimaze ale feței și crize incoercibile de râs;

5) turburări psihice: depresiune, anxietate, halucinații, agitație nocturnă.

Bolnavul acesta n'a prezentat niciodată fenomene paralitice propriu zise.

Deasemeni nu s'au observat la el fenomene de deficiență piramidală.

Din punct de vedere hepatic, acest bolnav prezintă un grad de *icter*.

Necropsia a arătat că *ficatul* era de dimensiuni normale și nu prezenta nici cel mai mic semn de ciroză.

Leziunile sistemului nervos au constat în alterații intense și difuze ale celulelor ganglionare din: corpul striat, thalamus, regiunea hipotalamică, nucleul dințat al cerebelului, protuberanță, bulb și substanța corticală a regiunilor frontale, parietale și occipitale, precum și într'o proliferație nevroglică excesivă și polimorfă".

Am redat aici, foarte pe scurt, esența interesantei observații a lui Wimmer și ne dispensăm de relatarea celorlalte, ale autorilor sus-menționați, deoarece ele corespund cu ale lui Wimmer în trăsăturile lor generale.

Dăm mai jos protocolul anatomo-clinic rezumat al cazului nostru 1).

Observație. — Pacientul S. St. de 40 ani, a fost internat în clinica psihiatrică a domnului profesor *Obregia* pentru accese comițiale și mișcări anormale ale membrelor superioare.

1) Acest caz a constituit obiectul unui studiu clinic interesant publicat de Prof. *Obregia*, Dr. *Paulian* și Dr. *Dimolescu* în „La Semaine des hôpitaux de Paris” din 31 Iulie 1930.

Examenul anatomic întreprins de Prof. *Obregia* și D-rii *S. Constantinescu* și *A. Dimolescu* e în curs de publicare în „Revue médicale roumaine”.

Antecedentele heredo-colaterale și personale ne lipsesc; bolnavul nu ni le poate furniza deoarece, pe lângă că are turburări psihice accentuate, vorbește un dialect ucrainian al limbei ruse pe care nu l'am putut înțelege.

Prezintă pe tegumentele corpului și membrilor câteva cicatrice rezultate din plăgile provocate cu ocazia acceseilor comițiale anterioare.

Tegumentele sunt net icterice și icterul se accentuează când bolnavul nu respectă regimul alimentar prescris.

Ficatul e de volum normal. Splina e ușor hipertrofiată. Icterul evoluează fără temperatură, iar materiile sunt decolorate.

Volumul urinelor e normal. Se face proba *glicozuriei alimentare* care dă în prima oră urini conținând 1 gr. de glicoză la litru.

Examenul neurologic arată că pupilele sunt egale dar reacționează lent la lumină.

Foarte slab cerc peri-corneean.

Vorba e nazonată, scindată și găngăvită.

Pacientul pronunță de mai multe ori prima silabă și termină cuvântul în mod *explosiv*.

Vorbirea provoacă mișcări *coreo-atetozice* în membrele superioare și *grimaze* foarte pronunțate și durabile ale mușchilor mimici; deasemeni se produce în timpul vorbirii o torsionare și o flexiune a capului urmată de ocluziunea foarte puternică, spasmodică, a pleoapelor.

Aceste fenomene pot apărea de altfel și când îi deșteptăm atenția sau îi adresăm o întrebare.

În timpul mișcărilor pasive se observă la membrele superioare un grad de *hipertonie*.

Când e în picioare, bolnavul e animat de mișcări de oscilație în bloc.

Mersul e precipitat, nesigur, cu lărgirea bazei de susținere și cu deviații la stânga sau la dreapta.

Reflexele și sensibilitatea sunt normale.

Se observă contracția paradoxală a lui *Westphal*.

Nu se observă fenomene paralitice.

Plâns impulsiv din când în când.

Din punct de vedere psihic pacientul prezintă o diminuție globală a facultăților intelectuale. Amnezia, dezorientarea în timp și în spațiu și turburările simțului critic sunt foarte accentuate. Emotivitatea e foarte exagerată. Umoarea e în general posacă și cu iritabilitate foarte ușoară. Activitatea e nulă. În serviciu, acest pacient a prezentat două accese comițiale tipice.

La necropsia acestui bolnav care a sucombat printr'o tuberculoză pulmonară intercurrentă, s'a observat că sistemul nervos central nu prezenta decât neînsemnate leziuni macroscopice în sensul unei ușoare atrofii a circumvoluțiilor cerebrale, frontale și parietale și că *ficatul era de volum normal* însă prezenta pe secțiuni un aspect grăsos. În orice caz nu se observă macroscopiceste nici un semn de ciroză.

Examenul histo-patologic a arătat în creier leziuni tipice de pseudo-scleroză, adică o degenerare difuză a celulelor corticale caracterizată prin cromatoliză accentuată, figuri de atrofie celulară, etc. și o proliferare a nevroglii.

Leziunile predominante ale celulelor nervoase s'au găsit la nivelul corpului striat și în special în *pallidum* și în *putamen*.

Celulele palidale erau diminuate la număr și profund alterate. Celulele mici din *striatum*, în număr mult mai restrâns decât în stare normală, aveau o formă ovoidă sau rotundă, cu cromatoliză și excentrarea nucleului.

Neuronii mari din *striatum*, în loc de forma lor poligonală obicinuită au luat un contur piriform și prelungirile lor nu se mai puteau urmări. Numărul celulelor satelite era considerabil crescut și pe alocuri se observau adevărate figuri de *necrofagie*.

Leziuni accentuate s'au mai observat și în *locus niger*, unde celulele, deși în număr normal și cu conturul păstrat, au pierdut cu totul pigmentul melanic așa de abundent și de caracteristic al lor în stare normală.

În sfârșit, în afară de alterațiile celulare găsite în regiunea sub-optică precum și în formațiunile cenușii din protuberanță și bulb trebuie să notăm o stare de turgescență, cromatoliză și chiar pe alocuri atrofie celulară în *nucleul dințat* al cerebelului.

Pe de altă parte, leziunea nevrogliciei era extrem de accentuată și de caracteristică, așa cum se întâlnește în cazurile de pseudo-scleroză studiate de toți autorii. Maximum de proliferație nevroglică era la nivelul corpului striat, corespunzând astfel cu topografia intensității alterațiilor neuronice.

Pe scurt, am observat prezența de *nuclei veziculoși*, foarte mari, cu cromatină puțină și cu 2—3 granule cromatice, înconjurați câteodată de grămezi mici de sferule pigmentare. Apoi prezența de *celule nevroglice gigante* cu protoplasmă aproape incoloră și cu mai mulți nuclei.

În sfârșit figurile de satelitoză peri-neuronală erau extrem de intense și de răspândite.

Vasele, în toate segmentele nervoase studiate erau de aspect normal.

Aceasta este, expusă pe scurt, fizionomia clinică și anatomică a cazului nostru și repetăm că ea se aseamănă cu aceea a cazului lui *Wimmer*.

Fără să insistăm asupra discuției cazurilor de felul celui prezentat aici, ne mulțumim să observăm că ele prezintă aceasată particularitate, de a nu fi însoțite de ciroză hepatică. Ficatul pacientului nostru care la examenul macroscopic părea normal s'a adevărit ca atare și la studiul histo-patologic. În adevăr, secțiunile colorate cu metodele uzuale n'au putut pune în evidență decât o infiltrație grăsoasă a unora din celulele hepatice, infiltrație datorită fără îndoială tuberculozei pulmonare. Tesutul conjunctiv nu era proliferat, spațiile porte erau normale iar trabeculele hepatice nu ofereau nimic deosebit în dispoziția lor.

Diagnosticul clinic de *pseudo-scleroză* nu poate fi pus la îndoială, iar leziunile găsite în sistemul nervos confirmă pe deplin, prin caracterele lor, eticheta de degenerescență lenticulară sau striată.

În plus, bolnavul nostru a prezentat câteva simptome neîndoelnice de insuficiență hepatică (icter, glicozurie alimentară).

Lipsa leziunilor caracteristice în ficat nu se poate

explica atât de ușor; se poate presupune că metodele noastre actuale de investigație a leziunilor celulare să fie insuficiente. Să mai poate spune, împreună cu *Wimmer* că dacă bolnavul ar fi mai trăit, și-ar fi putut constitui ciroza.

În sfârșit ca ultimă supoziție, am putea crede că în unele cazuri de degenerescențe hepato-lenticulare, insuficiența hepatică indubitabilă de altfel, ca existență, ar putea avea și alt substrat anatomic decât ciroza.

Am introdus în lucrarea noastră acest capitol al pseudo-sclerozelor fără leziune hepatică, pentru a arăta că pe de o parte numărul cazurilor e foarte restrâns și pe de alta că absența aparentă a cirozei ficatului nu constituie un motiv pentru a exclude insuficiența lui funcțională, care după cum am văzut se manifestă în absolut toate cazurile de degenerescențe hepato-lenticulare.

Știm că în toate aceste degenerescențe, natural în mod variabil, se observă turburări psihice.

Aceste turburări nu sunt prea mult deosebite de cele pe care le cunoaștem în cazurile obicinuite de insuficiență hepatică.

În adevăr torpoarea, tristețea, inactivitatea, se întâlnesc de cele mai multe ori în ambele grupuri de maladii și noi credem că ele recunosc același mecanism de producție adică intoxicația scoarței cerebrale.

Cum în pseudo-scleroza fără leziune hepatică accidentele psihice nu lipsesc ci sunt din contră destul de accentuate, așa cum rezultă din cazul lui *Wimmer* și din al nostru, găsim în acest fapt un ultim argument pentru a demonstra că insuficiența și deci auto-intoxicația hepatică există în aceste cazuri și deci absența leziunilor ficatului nu e echivalentă cu absența de alterații funcționale. Sinergia patologică hepato-cerebrală se regăsește deci și în acest grup restrâns de cazuri și nu poate contrazice, din cauza atipiei tabloului anatomic, coexistența în timp a leziunilor hepatice și cerebrale și interdependența lor.

Psihozele prin auto-intoxicație.

Se admite de foarte mult timp că insuficiența hepatică joacă un rol important în determinismul unor psihoze acute și lucrările cele mai vechi care statuează acest determinism se datoresc lui *Charrin* și *Klippel*.

După ei, numeroși autori, dintre cari vom cita pe *Lévi*, *Jacobson*, *Cramer*, *Cullerre*, *Joffroy*, *Jaccoud*, *Ballet*, *Maurice Faure*, *Vigouroux*, *Juquier*, s'au ocupat de studiul chestiunii iar în ultimul timp *Laignel-Lavastine*, *Luigi Mongeri*, *Anglade*, *Redalié*, *Lhermitte*, *Claude* și *Cuel*, *Obregia*, *Demetrescu* și *S. Constantinescu*, etc., au adus contribuții interesante și au lărgit enorm cadrul studiilor asupra auto-intoxicației hepatice de formă psihică, prin cercetări anatomo-patologice, bacteriologice și bio-chimice.

Din nenorocire, aceste cercetări, dacă au îmbogățit capitolele descriptive și semiologice ale chestiunii n'au adus decât licăriri slabe în ce privește elucidarea mecanismului acestor psihoze.

După cum am spus în prima parte a acestei lucrări, vom insista întru câtva asupra descripției formelor clinice de psihoze prin auto-intoxicație hepatică.

Turburările psihice de origină hepatică se împart în turburări elementare și psihoze. (*Régis*).

Turburările psihice elementare. — Accidentele datorite unei afecțiuni hepatice se pot mărgini la fenomene nervoase ca cele din neurastenie, așa cum au fost observate de *Lévi* și *Massalongho*.

Însă foarte adesea se observă turburări psihice propriu zise, în special tendința la *tristețe* și *melancolie*.

Această tendință se observă mai ales în maladiile cu icter, cu litiază biliară, cu obstrucție cronică.

Odată icterul trecut, totul reintră în ordine uneori până la al doilea icter care readuce turburările psihice.

Gilbert și *Lereboullet* ale căror lucrări asupra cholemiei familiale sunt astăzi clasice au insistat mult asupra frecvenței neurasteniei biliare și asupra psihologiei cholemicilor, cu umoare melancolică, abulie, nehotărâre. Ei atribue

împreună cu *Cololian* o origină biliară melancolică bazându-se pe antecedentele biliare frecvente ale melancolicilor, pe simptomele și semnele fizice de cholemie, care întovărășesc foarte adesea melancolia și pe tratamentul afecțiunii biliare care face să dispară melancolia.

Pe lângă această dispoziție la melancolie se observă o afectuozitate exagerată sau indiferență, *torpoane*, *hebetudine*. *Hanot* a observat aceste din urmă simptome în cancerul ficatului. De aceste ultime semne ale insuficienței hepatice se poate alătura *somnolența*, care poate merge până la *narcolepsia*. *Somnolența* e frecventă în cursul afecțiunilor ficatului, mai ales în perioada avansată a cirozei (*Murchison*). Ea se întâlnește la începutul stărilor grave și se poate transforma în comă.

Ballet și *Lévi* au citat exemple de acest fel de narcolepsie hepatică care coincide adesea cu o hipotermie foarte pronunțată.

Castaigne a făcut un studiu special al *somnolenței* hepatice.

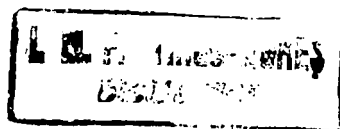
Insomnia la rândul ei se observă tot așa de des.

În timpul somnului se pot observa *coșmaruri*, *halucinații vizuale*, *excitație*, etc. O parte din bolnavii care prezintă aceste turburări ale somnului sunt în același timp și alcoolici așa că interpretarea naturii intoxicației lor poate fi uneori dificilă; însă *Klippel* și *Laignel-Lavastine* cred că la alcoolici, mecanismul accidentelor cerebrale se explică tot prin acțiunea turburărilor hepatice.

Psihoze. După cum, în turburările psihice elementare ale auto-intoxicației hepatice, ceace domină sunt: tendința la melancolie pe de o parte și fenomenele confuzionale pe de alta, în cazurile unde procesul toxic e grav, psihozele se caracterizează, în auto-intoxicația hepatică, fie printr'un acces de melancolie, fie printr'un sindrom confuzional.

Accesul de melancolie se traduce printr'o stare depresivă cu conștiință și cu anxietate, cu hipochondrie, sentiment de impotență, descurajare.

În unele cazuri mai intense se observă și delir sub



formă de idei de ruină, de indignitate, culpabilitate și chiar tendință la sinucidere.

ȚAceste accese de melancolie durează în general cât și starea de disfuncțiune a ficatului, dispându-se odată ce intoxicația hepatică a luat sfârșit.

Confuzia mintală deține un loc de frunte printre psihozele hepatice. Ea a fost bine studiată în lucrările unor autori ca: *Klippel, Cullerre, Vigouroux și Juquelier, Maurice Faure*.

Onirismul acompaniază foarte frecvent sindromul confuzional hepatic.

Confuzia mintală simplă, caracterizată prin obtuziune, dezorientare psihică, se observă de obicei în boalele cronice ale ficatului (hepatită, ciroză, cancer). Ea poate apărea totuși și în afecțiuni acute cu insuficiență hepatică și atunci e întovărășită mai des de *delir oniric* cu *halucinații terifiante și delir panofobic*.

Confuzia mintală acută de origină hepatică se caracterizează de varietatea precedentă prin intensitatea extraordinară a fenomenelor de excitație confuzională ajungând să realizeze tabloul tipic de *delir acut* sau se poate traduce printr'o suspensiune completă a oricărei activități mintale constituind forma *stuporoasă*.

În sfârșit, după *Klippel, Joffroy, Faure, Vigouroux și Laignel-Lavastine*, toxemia hepatică se mai poate manifesta printr'un tablou psihic de *pseudo-paralizie generală*.

Doarece vom să relatăm aici descrierea anatomo-clinică a unui caz de delir acut prin insuficiență hepatică, ne vom permite, în prealabil să spunem câteva cuvinte despre această formă psihică gravă de intoxicație.

Se știe că delirul acut a fost individualizat de *Fodéré* (1817) și bine descris de *Calmeil*. Este un sindrom caracterizat printr'o stare de confuzie halucinatoare foarte intensă însoțită de agitație motorie violentă, precum și de o stare generală rea cu febră, la care se adaugă o sitiofobie absolută, simptome care conduc foarte repede bolnavul la cașexie și moarte.

În urma descrierilor autorilor sus-menționați, etio-

logia, patogenia și histologia patologică a delirului acut au făcut obiectul a numeroase cercetări întreprinse între alții de *Lèlut, Brierre de Boismont, Falret, Baillarger, Ball, Briand, Gilbert Ballet, Schule, Anglade, Griesenger, Fürstner, Jensen, Bianchi și Piccinino, Rédzlié, Ladame, Klippel, Lhermitte, Claude și Czel.*

Cu totul numărul impozant de lucrări, delirul acut a rămas un sindrom a cărui patogenie și etiologie sunt încă departe de a fi rezolvate în întregime. Interpretarea lui nozografică e deasemeni neclară deoarece unii îl consideră ca pe o maladie aparte iar alții ca pe o complicație finală a unei boale preexistente. Cercetările bacteriologice, conduse de ideea că ar fi vorba de un proces infecțios, au dat rezultate dubioase.

Bianchi și Piccinino ar fi găsit un bacil specific, a cărui existență însă n'a fost confirmată de nici un alt cercetător.

Raportăm mai jos istoria anatomo-clinică a unei bolnave care prin tabloul psihic prezentat corespunde descripției delirului acut a cărui patogenie, date fiind leziunile ficatului e, cu certitudine, o toxemie hepatică.

Observație. — Pacienta S., de 31 ani, a fost internată în clinica psihiatrică la 12 Octombrie 1930 pentru turburări psihice accentuate survenite brusc cu patru zile înainte.

Antecedentele heredo-colaterale nu prezintă mare importanță, iar în ce privește trecutul bolnavei se pare că ar fi prezentat, din când în când mici turburări psihice (depresiune, stare neurasteniformă), care nu necesitau internarea. N'ar fi uzat de alcool, n'ar fi prezentat nici un semn de specificitate. Maladia actuală a debutat cu agitație psihomotorie intensă, incoerențe în vorbire, impulsuni, *sitiofobie, insomnie.* La intrarea în serviciu, examenul somatic a arătat o ușoară mărire de volum a ficatului, iar din punct de vedere neurologic, se observă o stare de hiper-reflectivitate osteotendinoasă, ușoară hiperestezie generalizată pe toată suprafața cutanată și o diminuare a reflexului foto-motor cu midriază la ambele pupile. Mersul bolnavei era încet și nesigur. Examenul biologic al lichidului cefalo-ra-

chidian și al sângelui a dat un rezultat negativ. Incepând dela 16 Octombrie, adică a cincea zi, dela internare, paciența a prezentat, până în preziua obducției, o stare febrilă, care a ajuns până la 38°, afară de seara zilei de 27 Octombrie, când curba termică s'a ridicat la 39°.4. Examenul psihic a arătat că bolnava era în prada unei agitații psihomotorii intense. Prezintă incoerențe în vorbire, fugă de idei, câteva idei delirante, mistice și persecutorii relativ la familie. Turburările de percepție constau în numeroase iluzii și în halucinații terifiante vizuale și auditive. Dezorientarea în timp și spațiu era completă, iar atenția spontană și provocată, aproape dispărute.

Paciența prezintă turburări mari de memorie, în special ale celei anterograde, o afectivitate și emotivitate exagerată, care uneori mergeau până la delir panofobic, cu strigăte, gemete și plânsete. Toate actele ei erau dezordonate și era violentă și impulsivă cu anturajul. Din când în când însă, avea scurte perioade de *acalmie*, când era ceva mai docilă și se lasă condusă. Bolnava refuză orice alimentație și avea o *insomnie* nocturnă, foarte rebelă la hipnoticele administrate. La 27 Octombrie, a prezentat o ascensiune termică, până la 39°,4 și un puls de 120 pe minut.

Halucinațiile au devenit din ce în ce mai intense iar starea generală s'a înrăutățit și paciența mergea spre *cașecsie*. In cele din urmă sitiofobia și insomnia au devenit absolute deși fenomenele psihice păreau că se mai calmează. Bolnava prezintă însă tendințe la colapsus, iar în ziua de 2 Noembrie, la orele 7 dimineața, a succumbat.

Necropsia. Meningele cerebrale nu prezintă nici o alterație macroscopică pe convexitate. La baza creierului se observă o ușoară meningită seroasă. Vasele dela bază și cele hemisferice sunt turgescențe, iar circumvoluțiile lobilor frontali prezintă un început de atrofie cu subțiere și turtire și cu lărgirea șanțurilor intercircumvoluționale. Substanța cenușie corticală e congestionată, ventriculii cerebrali sunt dilatați, plexurile coroide congestionate. Nici o leziune în focar, nimic de semnalat, în substanța albă și nucleii de la bază. Cerebelul, protuberanța și bulbul au un aspect nor-

mal. La pulmoni nu se constată decât un ușor edem agonic. Miocardul e puțin decolorat, iar intima aortei prezintă câteva puncte discrete ateromatoase. Tubul digestiv e foarte retrac-tat pe toată întinderea, iar mucoasa e intens congestionată. Rinichii prezintă leziuni macroscopice de nefrită parenhima-toasă; substanța corticală e ușor atrofică și străbătută de striațiuni gălbui. *Ficatul e mărit de volum, capsula lui Glis-son puțin îngroșată, parenhimul hepatic de consistență friabilă. Pe secțiune, ficatul prezintă un aspect tipic de degenerescență grasă totală. Intreaga suprafață de secțiune e de culoare galbenă lucitoare, cu părțile consistente, con-fuze, dar vizibile, cu vasele turgescențe și cu o ușoară hiperplazie a țesutului conjunctiv. Celelalte organe sunt de aspect normal.*

Examenul microscopic. Secțiunile colorate după metoda lui Nissl ne arată că în scoarța cerebrală și în special în regiunile frontale și parietale, celulele nervoase prezintă al-terațiuni importante. Se observă o cromatoliză generalizată a celulei al cărei contur e diform și ale cărei prelungiri sunt greu sau deloc colorabile. Protoplasma celulară apare ca o masă omogenă, de un albastru violet foarte pal, în care nu se mai distinge structura grăunțelor cromatofile, carac-teristică celulei normale cu substanța tigroidă intactă. În multe celule se observă chiar o acumulare importantă de pigment galben. Însă alterația predominantă e formată de turgescența nucleului, care ocupă în majoritatea neuronilor o mare parte din corpul celular, protoplasma fiind redusă la o bandă subțire, la periferia celulei nervoase. Nucleul ia o formă ovoidă sau rotundă, veziculoasă, membrana nucleară se distinge cu oarecare greutate, rețeaua de cromatină e aproape dispărută, sau se prezintă ca o masă slab colo-rată și omogenă, (carioliză) pe când nucleolul e dispărut sau e abia vizibil, făcând hernie sub membrana nucleară. Unele celule nervoase au o formă ovoidă, fără prelungiri, iar nucleul veziculos sau nu, e împins la periferie cu tendința de a fi expulzat.

În jurul tuturor neuronilor corticali se observă figuri de satelitoză nevroglică. Se observă pe alocuri celule ner-

voase atrofice slab colorate sau chiar fragmente celulare pe cale de dispariție. Vasele se prezintă cu un aspect normal, fără urme de elemente inflamatorii, cu tecile lui His și Virchow-Robin destinse și pline cu sânge. Metoda lui Bielschowski arată pe lângă turgescența nucleară descrisă mai sus, o îngroșare sau o stare moniliformă a neuro-fibrilelor extracelulare și a axonilor, precum și o alterație manifestă a rețelei neurofibrilare intracelulare, care în unele regiuni celulare e complet invizibilă, iar în altele e confundată într'un bloc argentofil, fără structură aparentă, chiar cu cele mai mari grosismente. Metodele pentru nevroglie (Ramon y Cajal, Hortega) și microglie (Hortega), arată că aceasta din urmă e ușor proliferată, iar nevroglia protoplasmică prezintă un nucleu mare, veziculos, care conține granulații lipidice argentofile, vizibile și în protoplasmă. Nevroglia fibroasă e în ușoară hiperplazie și prezintă o leziune foarte curioasă, care probabil n'a mai fost încă semnalată în cazuri similare și anume: pe traectul majorității fibrelor nevroglice se observă granulații argentofile, care însă iau și aspectul de apendice înserate pe fibrile. În celelalte regiuni ale encefalului, alterațiunile descrise în scoarță se întâlnesc cu o egală frecvență, însă cu o intensitate mai mică; numai în celulele palidale, depozitele de pigment, par mult mai bogate.

Trebuie să menționăm însă că în nucleii infundibulo-tuberieni și anume, în nucleul ventral, nucleul bandetei, nucleul peri-ventricular, juxta-trigonal, precum și în substanța nenumită a lui Reichert am observat leziuni foarte avansate. Colorația lui Nissl pune în evidență leziuni degenerative importante.

Acromatoza peri-nucleară caracteristică acestor formațiuni celulare e transformată într'o acromatoză aproape totală, căci nu se mai observă decât o bandă subțire, slab colorată, dispusă la periferia corpului celular, care are un contur neprecis, zdrențuit cu prelungiri fragmentate, cu nucleu periferic, sau cu tendința la exod. O mare parte din neuro-fibrilele acestor celule prezintă alterațiuni cari constau în inegalități de calibru și în spirilații sau aspecte fragmentare. Celulele nucleului difuz parvo-celular, prezintă

și ele alterațiuni degenerative. Nevroglia regiunii e net proliferată, în special nevroglia fibroasă, iar incluziunile granulare de pe traectul fibrelor nevroglice sunt foarte numeroase. Fibrele de mielină subcorticale, colorate cu metodele de elecție, nu prezintă alterațiuni manifeste. Teaca de mielină e pe alocuri inegală, dar leziuni de dezintegrație mielinică propriu zise nu se observă decât foarte rar. În mezocefac, cerebel și bulb, leziunile neuronale sunt foarte reduse și se mărginesc la o ușoară cromatoliză.

Secțiunile din ficat colorate după metodele curente arată că cordoanele celulare hepatice prezintă dispoziția și direcția normale însă prezintă între ele spații largi în care se observă prezența de numeroase hematii și de produse de dezintegrație amorfe; celulele hepatice sunt în parte *atrofiate și pline cu granulații grăsoase* care nu lipsesc nici în celulele care și-au păstrat volumul și conturul normale. Colorația cu *Sudan* și în special cu *acid osmic*, pune în evidență foarte bine aceste *granulații grase* care în unele celule ating *mărimi considerabile* astfel că toată celula hepatică se prezintă în secțiunile cu acid osmic ca un bloc negru și rotund. Nucleii celulelor nu prezintă nici un fel de leziune.

Se mai observă o ușoară hiperplazie a țesutului conjunctiv hepatic, caracterizată prin proliferarea fibrelor conjunctive în spațiile porte și în spațiile lui Kiernan.

Vasele sunt dilatate și turgescențe, cu oarecare îngroșare a peretelui, fără elemente infiltrative.

Examenul microscopic al rinichilor a demonstrat leziuni de nefrită subacută ușoară care constau într'o descuamație moderată a epiteliului tubilor lui Henle și a tubilor colectorii. Lumenul tubilor uriniferi conține pe alocuri cilindrii granuloși. Nu se observă leziuni inflamatorii, țesutul conjunctiv nu e proliferat iar glomerulii lui Malpighi nu prezintă decât rareori o îngroșare a capsulei lui Bowman.

În fine în tubii dreپți se remarcă prezența în lumen, a câtorva rare leucocite încărcate cu granulații grăsoase.

La examenul istologic al miocardului am observat unele fibre musculare în degenerescență grasă sau cu discrete infiltrații granuloase.

Celelalte organe și glandele endocrine nu prezintă la microscop leziuni demne de semnalat.

În rezumat, e vorba de o pacientă care după o lungă perioadă de instabilitate psihică, face brusc un acces de confuzie mintală agitată care degenerază repede în delir acut cu evoluție de 20 zile și care se termină prin deces.

Influența predispoziției pentru ecloziunea delirului acut a fost notată de mulți autori și cazul nostru arată net că bolnava a avut mai înainte unele turburări cerebrale.

Sensibilitatea specială a sexului feminin a fost notată de toți autorii. Observațiile de delir acut sunt în majoritate referitoare la femei iar în cazul nostru e vorba tot de o femeie.

În ce privește relațiile între afecțiunea hepatică și leziunile cerebrale în cazul descris mai sus, credem că ele sunt evidente deși noi nu le-am pus în evidență prin mijloace clinice sau prin explorări funcționale, starea bolnavei nepermițând.

Regretăm în special de a nu fi practicat proba cu roz-bengal, metodă imaginată în America de *Delprat, Ebstein și Kerr* și aplicată în Franța de *Fiessinger și Walter*¹⁾ și de *Laignel-Lavastine*. Acest din urmă autor consideră ca stabilit faptul că deficiența celulei hepatice poate prin ea însăși să creeze stări confuzionale și că tot ea intervine și în unele psihoze alcoolice; în unele cazuri, spune el, toxinele de origine hepatică joacă rolul principal în patogenia turburărilor mintale ale alcoolicii cronici; în stările maniace sau melancolice, auto-intoxicația hepatică ar favoriza și ar exagera crizele de excitație, de depresiune și mai ales de anxietate.

Această deficiență, mai mult sau mai puțin accentuată a celulei hepatice e ușor de recunoscut când se manifestă prin semne clinice evidente ca: sub-icter, hepatomegalie dureroasă, turburări gastro-intestinale intense. Cum însă ea rămâne de cele mai dese ori greu de depistat, cu mijloace

1) *Revue médico-chirurgicales des maladies du foie, du pancréas et de la rate. Juillet 1926.*

clinice, *Laignel-Lavastine* studiază valoarea funcțională a ficatului prin proba cu roz-bengal mai sus amintită și afirmă că a găsit grație ei un grad de insuficiență hepatică pe care examenul clinic singur nu-l putea pune în evidență.

Nu putem insista aici asupra interesantelor detalii în legătură cu proba aceasta de funcționare a ficatului la psiho-pați; articolul lui Fiessinger¹⁾ și al lui Laignel-Lavastine publicat la Soc. de psihiatrie din Paris (26 Aprilie 1928) conțin toate datele necesare unei bune documentări.

Revenind la cazul nostru credem suficient să adăugăm că dacă n'am avut decât slabe semne clinice de insuficiență hepatică în timpul evoluției boalei, examenul histologic ne-a demonstrat, după cum am arătat, că ficatul pacientei noastre era profund atins, degenerescența grasă fiind foarte avansată și figurile de atrofiere celulară foarte numeroase.

Alterarea hepatică, ea însăși, e greu de explicat deoarece nu poate fi raportată nici alcoolismului nici tuberculozei pulmonare; pentru moment însă aceasta nu interesează.

Discuția logică este aici aceea care consideră precesivitatea unuia din leziuni asupra celeilalte.

Noi avem toată certitudinea dat fiind caracterul leziunilor encefalice că ne aflăm, în cazul acesta, în fața unei intoxicații hepatice nete, deși unele simptome prezentate de bolnavă, cum ar fi febra, nu figurează în observațiile de confuzie mintală prin intoxicație hepatică.

Această febră credem că se poate explica totuși prin leziunile centrilor infundibulo-tuberieni pe care le-am văzut foarte accentuate și care interesează centrul termic.

Ar mai rămâne un singur punct de atins. Psihozele auto-toxice se aseamănă între ele într'un anumit grad și s'a spus că e greu de raportat clinicește o auto-intoxicație, unui singur organ.

În cazul nostru, ca și în altele, dacă pe lângă ficat se observă leziuni și ale rinichilor de ex., aceste leziuni nu pot explica, prin intensitatea lor o colaborare la auto-intoxicație.

1) Loco citato.

xicație. În general viscerul care a produs prin leziunile lui toxemia, este cel mai profund atins.

Anatomia patologică, cuprinsă într'o privire generală, a cazurilor de psihoze hepatice, se caracterizează prin leziuni ale ficatului și prin leziuni cerebrale.

Leziunile ficatului constau în alterațiile cunoscute în diversele afecțiuni grave, ele se traduc de cele mai dese ori printr'o degenerescență grasă a organului, caracterizată, așa cum am văzut și în cazul nostru, prin prezența, în locul protoplasmei celulare, a unui bloc sau unei aglomerări de granulații de grăsime, ușor colorabile prin *Sudan* sau *Scharlach*.

În ce privește leziunile cerebrale, ele sunt aceleași ca în procesele generale toxice sau infecțioase, cu alte cuvinte alterații parenchimotoase ale celulelor nervoase și uneori ale elementului nevroglic, care suferă, fie un proces de *degenerescență*, fie unul de *hiperplazie*, în special *microglia*.

Pentru a termina, ne-ar rămâne să considerăm, în câteva cuvinte, capitoul foarte important al *diagnosticului* psihozelor prin auto-intoxicație hepatică.

Trebuie să spunem dela început, că singura dificultate serioasă în diagnosticul acestor psihoze stă în stabilirea naturii *hepatice* a toxemiei care a produs, fie sindromul melancolic, fie sindromul confuzional.

Cu această ocazie, credem nimerit să spunem aici că părerea noastră e că *deficiența hepatică joacă un rol important în mult mai multe feluri de confuzie mintală decât se crede de obicei* și dacă ea n'a fost relevată ori de câte ori a fost în cauză, aceasta se datorește faptului că simptomele clinice de insuficiență hepatică sunt prea puțin aparente, pentru a deștepta bănuiala prezenței lor, iar pe de altă parte, explorația funcțională a glandei hepatice se practică prea rar în cazuri de acest fel. Și după cum am văzut, așa cum afirmă cu drept cuvânt și *Laignel-Lavastine*, e nevoie de multe ori, de examene funcționale amănunțite, pentru a depista o insuficiență hepatică ocultă, adică fără simptome apreciable clinicește.

Régis crede că cele mai bune elemente de apreciere

pe care ne putem baza în diagnosticul psihozelor prin insuficiență hepatică sunt: torpoarea, hebetudinea, somnolența și hipotermia pe de o parte, și predominanța semnelor urologice luate în totalitate, pe de alta. Știm că între altele semne de interpretare precisă a toxemiei hepatice, *Laignel-Lavastine* și *Rosanoff* au insistat asupra valorii glicozuriei alimentare.

Am spus mai sus, că dificultatea adevărată în diagnosticul de natură, a psihozelor hepatice, stă tocmai în determinarea rolului ficatului în procesul toxic; aceasta cu atât mai mult, cu cât auto-intoxicația hepatică se poate întovărăși adesea cu una de natură renală, realizând ceea ce s'a numit auto-intoxicația hepato-renală.

Deaceea probele funcționale care se adresează ficatului sunt cu atât mai importante.

În plus, se întâmplă des, ca intoxicația alcoolică să corespundă cu cea hepatică, mai ales că prima poate determina pe a doua.

În aceste cazuri e greu de depistat una de cealaltă. *Klippel* crede, de altfel, că delirul alcoolic n'ar fi decât un delir hepatic.

Maurice Faure crede că se poate spune acelaș lucru despre mecanismul delirurilor în infecțiuni.

Insuficiența hepatică și encefalită psihozică

În ultimul timp *Toulouse*, *Marchand* și *Schiff* au descris sub numele de encefalită psihozică o serie de psihopatii acute, polimorfe ca simptomatologie, însoțite de unele fenomene generale ca febră și denutriție și datorite probabil unor virusuri neurotrope necunoscute.

Multe din aceste cazuri au o evoluție letală și studiul anatomic a permis autorilor de mai sus să stabilească în sistemul nervos, trei grupe de alterații caracteristice, anume:

- a) leziuni celulare acute;
- b) leziuni inflamatorii;
- c) noduli infecțioși.

Din punct de vedere clinic, *Toulouse* și colaboratorii lui au descris în mai multe articole, forme clinice de confuzie mintală, delir acut, sindrom hebefreno-catatonie, sindrom de influență cu stare meningeă terminală, etc., etc., manifestări variabile care răspund unui proces toxi-infecțios și care pot fi primare sau secundare, adică datorite unei infecțiuni cunoscute (erizipel, reumatism, infecție puerperală).

În privința leziunilor viscerale și mai ales a ficatului, autorii nu fac mențiuni speciale, sau le consideră fără însemnătate.

Ei insistă mult însă, asupra proceselor lezionale ale encefalului și arată că pe când aspectul macroscopic nu arată, la creier, decât o congestie generalizată și sufuziuni sanguine, microscopul pune în evidență leziuni profunde, brutale, ale neuronilor din corticalitate, nucleii de la bază și bulb, precum și inflamații care se traduc printr'un proces relativ discret de capilarită și prin prezența de noduli infecțioși în nucleii de la bază și în bulb.

Noi am putut observa, în clinica domnului profesor *Obregia* două cazuri de *encefalită psihotică* al căror aspect clinic și anatomic corespunde perfect descripției lui *Toulouse*.

În primul caz e vorba de o pacientă de 19 ani care după o fază de excitație euforică, cu erotism accentuat, intră într'o stare de torpoare profundă, fără fenomene neurologice de localizare, însă cu simptome generale grave și hipertermie, care au condus repede la sfârșitul letal.

În al doilea caz, cam aceleași fenomene au evoluat, tot cu deces, după o scurtă evoluție, la o bolnavă atinsă de debilitate mintală și schizofrenie.

Ceeace ne-a frapat la examenul anatomic al acestor două cazuri a fost întâi de toate *degenerescența grasă* totală, și în aparență primitivă, a ficatului, și apoi leziunea nucleilor din celulele nervoase, asupra căreia vom reveni imediat.

Leziunile hepatice erau identice acelorora pe care le-am întâlnit în cazul de delir acut studiat la capitolul psihozelor prin auto-intoxicație hepatică așa că nu mai insistăm asupra lor.

Cât despre alterația caracteristică pe care am observat-o în aceste cazuri, în nucleii celulelor din scoarța cerebrală, ea se aseamănă tot cu ceea ce am văzut în cazul nostru de delir acut hepatic însă pare aici mult mai intensă și mai difuză.

Nucleul celulei nervoase e excesiv de tumefiat, ocupând aproape toată suprafața de secțiune a celulei; cromatina lui e aproape incoloră sau se prezintă sub forma de granulații fine pulverulente; în marea majoritate nucleolul e invizibil. Bine înțeles, în aceste două cazuri leziunea nucleară coexistă cu alterațiile inflamatorii și cu cele celulare care fac caracteristica histologică a encefalitei psihozice.

Am relatat cele de mai sus pentru interesul pe care-l prezintă pentru noi leziunea hepatică, alături de leziunile toxi-infecțioase ale sistemului nervos în aceste două cazuri, precum și pentru asemănarea dintre unele leziuni ale lor cu cele din cazul de auto-intoxicație hepatică.

Pe de altă parte, cum în ambele aceste cazuri, tabloul psihic era acela de torpoare profundă, așa cum știm că se întâmplă în cazurile de auto-intoxicație hepatică, vedem în această identitate lezională și simptomatologică relevată mai sus, influența netă, în cazurile noastre de encefalită psihozică, a deficienței hepatice.

Această influență o afirmăm, bine înțeles, fără să putem avea o explicație plauzibilă a determinismului primar al alterațiilor hepatice.

INCHEIERE

Am crezut interesant, ca studiu nozologic, să facem în paginile care preced, o apropiere între asociațiile morbide hepato-encefalice, care se observă în două categorii atât de deosebite de afecțiuni: degenerescenta hepato-striată în prima și psihozele prin auto-intoxicație hepatică în a doua categorie.

Fără îndoială că deosebirea nu rezidă numai în aspectul clinic general ci și în acel al evoluției, căci pe când primele durează foarte mult, secundele se caracterizează între altele printr'un mers acut care de multe ori nu depășește două sau trei săptămâni. Diferența celor două grupe de fapte însă, devine mai puțin remarcabilă dacă ne gândim că fenomenele de insuficiență hepatică le sunt comune și că leziunile sistemului nervos central, atât în pseudo-scleroză cât și în confuzia mintală prin hipo-hepatism, îmbracă în ansamblu caracterul de *leziuni de natură toxică*.

Aceste considerații ne fac să credem că asociația între leziunile hepatice și encefalice e mai mult decât o simplă coincidență; constanța ei și caracterele generale pe care le prezintă în toate cazurile ne îndreptățesc să credem într'o *sinergie patogenică* dacă putem spune astfel, care dacă până acum nu e admisă și verificată în profunzimea mecanismului ei, presupunem că va putea fi pusă în lumină prin noi cercetări experimentale și fapte anatomo-clinice.

CONCLUZIUNI

1) În sindromele neurologice caracterizate sub numele de degenerescențe hepato-lenticulare, precum și în sindromele psihice datorite unei auto-intoxicații hepatice, există o concomitență de leziuni cerebrale și hepatice.

2) Deficiența hepatică, în ambele grupuri de maladii, se poate pune în evidență clinică și se traduce, la examenul histologic, prin leziuni accentuate.

3) S'au descris în literatura neurologică unele cazuri de pseudo-scleroză, fără leziuni anatomice ale ficatului, deși din punct de vedere clinic se observau unele simptome de insuficiență hepatică. Aceste cazuri atipice nu pot infirma regula generală, deoarece este posibil ca insuficiența hepatică să nu corespundă unor leziuni evidente, sau aceste leziuni să se sistematizeze mai târziu dacă bolnavul n'ar sucomba în urma unei maladii intercurrente.

4) Natura leziunilor sistemului nervos central, atât în degenerescențele hepato-lenticulare cât și în psihozele prin auto-intoxicație hepatică, exclude posibilitatea unui proces inflamator și prezintă toate caracterele unei intoxicații grave a elementului nervos și nevroglic, datorită deficienței ficatului.

5) E probabil că insuficiența hepatică latentă are un rol hotărâtor în patogenia multor psihoze numite endotoxice sau toxi-infecțioase.

Această insuficiență hepatică nu este totdeauna însoțită de leziuni hepatice profunde decelabile la examenul histopatologic cel puțin prin tehnica actuală.

Văzută și bună de imprimat.

Președintele Tezei,
Prof. Dr. Al. Obregia

Decanul Facultății,
Prof. Dr. I. Bălăcescu



CONCLUSIONS

1) Dans les syndromes neurologiques caractérisés sous le nom de dégénérescences hépato-lenticulaires, ainsi que dans les syndromes psychiques dus à l'auto-intoxication hépatique, il existe une concomitance de lésions cérébrales et hépatiques.

2) La déficience hépatique, dans les deux groupes de maladies, peut être mise en évidence par des moyens cliniques et se traduit, à l'examen histologique, par des lésions accentuées.

3) On a décrit, dans la littérature neurologique quelques cas de pseudo-sclérose sans lésions anatomiques du foie, quoique au point de vue clinique quelques signes d'insuffisance hépatique aient été observés. Ces cas atypiques ne peuvent pas infirmer la régie générale, parcequ'il est possible que l'insuffisance hépatique ne corresponde pas à des lésions évidentes ou que ces lésions se systématisent plus tard, si le malade ne succombait à la suite d'une maladie intercurrente.

4) La nature des lésions du système nerveux central aussi bien dans les dégénérescences hépato-lenticulaire, que dans les psychoses par auto-intoxication hépatique, exclut la possibilité d'un processus inflammatoire et présente tous les caractères d'une intoxication grave de l'élément nerveux et névroglique, intoxication due à la déficience du foie.

5) Il est probable que l'insuffisance hépatique latente a un rôle décisif dans la pathogénie de beaucoup de psychoses toxi-inféctieuses. Cette insuffisance hépatique n'est pas toujours accompagnée de lésions hépatiques profondes décelables par l'examen histo-pathologique, du moins par la technique actuelle.

Vue et bonne à imprimer.

Le Président de la Thèse,

Prof. Dr. Al. Obregia

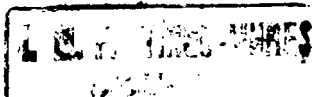
Le Doyen de la Faculté,

Prof. Dr. I. Balacesco



BIBLIOGRAFIE

- Ballet.* — Traité de pathologie mentale.
- Buscaino.* — Altérations du foie et de l'intestin grêle chez les malades confus, déments précoces, etc. *Revista di patologia nervosa e mentale.* Janv. 1924.
- Claude et Cuel.* — Notes anatomo-cliniques sur trois cas de délire aigu. *L'Encéphale* 1927.
- Dziembowski.* — Zur Kenntnis der Pseudo-sklerose und der wilsonschen Krankheit. *Zeit. f. Nervenheilk.* vol. 57, p. 295, 1917.
- Gallart-Mones et Fontcuberta Cassas.* — Etude sur l'insuffisance hépatique. *Presse médicale*, No. 76, 1931.
- Guiraud.* — Syndrome hépato-encéphalique. *L'Encéphale.* Avril 1928.
- Gulotta.* — Exploration du fonctionnement hépatique chez les confus et les déments précoces. *L'Encéphale*, Avril 1931.
- Hall.* — La dégénérescence hépato-lenticulaire. 1 vol. *Masson*, 1921.
- Jappelli.* — La dégénérescence hépato-lenticulaire de Hall. *Riforma medica.* 12 Nov. 1928.
- Klippel et Lhermitte.* — Les dégénération hépato-striées. In: *Nouveau traité de médecine de Roger, Widal, Teissier.* Fasc. XIX. *Masson* 1925.



Laignel-Lavastine et Bourgeois. — L'insuffisance hépatique dans les psychopathies aiguës, révélée par l'épreuve du rose-bengale. Soc. de psychiatrie de Paris. L'Encéphale Avril 1928.

Laignel-Lavastine et Rosanoff. — Valeur de la glycosurie alimentaire dans le pronostic des délires. L'Encéphale. Février 1909.

Laruelle. — Un cas de maladie de Wilson frusté. X-ème réunion neurol-internat. ann. Paris 1929.

Lisi (De). — Sur la maladie de Wilson. Riv. di patol. nerv. e ment. Janvier 1929.

Kurt Mendel. — Torsionsdystonie. Dystonia musculorum deformans. Monats. f. Psych. und Neurol. Déc. 1919, vol. 4, p. 309.

Nayrac. — Sur certaines synergies pathologiques entre le foie et l'encéphale. Revista argentina de neurologia, psiquiatria y medicina legal. Nov. 1928.

Obregia, Paulian et Dimolescu. — Dégénérescence hépatolenticulaire associée avec une épilepsie. La semaine des hôpitaux de Paris. 31 Juillet 1930. p. 436.

Obregia, Demetresco et Seb. Constantinesco. — Contributions anatomo-cliniques et pathogéniques à l'étude du délire aigu. Rev. Științ. med. August 1931.

Paulian et Dimolescu. — Syndromes amiostatiques variés. Contrib. à l'étude de la dégénéresc. hépatolenticulaire et des troubles mentaux surajoutés. L'Encéphale No. 3, 1930.

Régis. — Précis de psychiatrie.

Sjövall et Söderbergh. — Acta medica Scandinavica. t. LIV, 1921, p. 195.

Spielmeyer. — Die histologische Zusammenhörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudsklerose. Zeitschr. f. die ges. Neur. u. Psy. 1920, vol. 57, p. 312.

Ștefanescu A. et Constance Parhon Ștefanescu. — Le foie au point de vue endocrinologique. Rapport d'endocrinologie au congrès de Cernăuți. Bull. de la soc. roumaine de N. P. P. E. No. 2, 1931, p. 3.

- Stertz.* — Der extrapyramidale Symptomenkomplex. Beitrag Z. Mon. f. Psy. und Neur. fasc. II, Berlin, Springer. 1921.
- Thomalla.* — Ein Fal von Torsionsspasmus mit Sektionsbefund und seine Beziehung Zur Athétose double, Wilsonsche Krankheit und Pseudosklerose. Zeitschr. f. die ges. Neur. u. Psy. 1918 vol. 41, p. 3.11.
- Toulouse, Marchand et Schiff.* — Les encéphalites psychosiques. L'encéphale, Mai 1929.
- Wilson.* — Progressive lenticular degeneration; a familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain vol. 34, 1912, p. 295.
- Wilson.* — Etudes sur la maladie de Wilson. Questions neurologiques d'actualité, 1921.
- Wimmer.* — Etude sur les syndromes extra-pyramidaux. Pseudo-sclérose sans affection hépatique. Revue neurologique, Décembre 1921, p. 1206.

