ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA · LUBLIN POLSKA · ΠΟΛЬШΑ · POLAND

VOL. XXIX, 8

SECTIO DD

1974

Instytut Anatomii Zwierząt AR w Lublinie

Mirosław ŁAKOMY

Zmiany neuropatologiczne przy tężcu

Невропатологические изменения при столбняке

Neuropathological Changes in Tetanus

Mechanizm działania toksyny tężcowej stanowi do dnia dzisiejszego przedmiot intensywnych badań, ponieważ istnieją tu pewne niejasności. Powszechnie uważa się, że toksyna ta nie uszkadza bezpośrednio struktury mózgowia. Blackwood i wsp. (3) piszą, że objawom nerwowym stwierdzanym w przypadku teżca nie towarzyszą zmiany neuropatologiczne w centralnym systemie nerwowym. Innes i Saunders (7) stwierdzają że brak jest prac dotyczacych zmian neuropatologicznych przy tężcu. Mimo tak jednoznacznych wypowiedzi ci sami autorzy (3) piszą dalej, że czasami obserwuje się przy teżcu chromatolize w neuronach motorycznych oraz małe krwotoki w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, a Innes i Saunders (7) wspominaja o możliwości powstawania neuronów chromatolitycznych w rogach brzusznych rdzenia kręgowego w przebiegu tej choroby. Baker (cyt. za 3) stwierdza okołonaczyniowe strefy demielinizacji w substancji szarej i białej półkul mózgowych w przypadkach tężca, którego objawy trwają dłużej niż 5 dni. Biggart (2) przypuszcza, że toksyna tężcowa uszkadza strukturę centralnego układu nerwowego, czego dowodem ma być chromatoliza neuronów rdzenia kręgowego, ale autor ten zastrzega sie, iż chromatoliza ta nie jest objawem typowym. Kostrzewski (10) wspomina o możliwości bezpośredniego wpływu toksyny na ośrodkowy układ nerwowy i że śmierć przy tej chorobie może być wynikiem porażenia ośrodka oddechowego. Tarlovi wsp. (12) wywoływali u królików teżec podając im domieśniowo toksyne teżcowa i stwierdzali chromatolizę w małej ilości neuronów rogu brzusznego rdzenia kręgowego oraz przekrwienie i krwotoki w substancji szarej tego rdzenia, głównie w odcinku lędźwiowym.

Istnieją dowody, że toksyna tężcowa powoduje przedsynaptyczny blok połączeń nerwowo-mięśniowych i funkcjonalne odnerwienie mięśni (5, 8, 11), wywiera wpływ na synaptyczne połączenia pomiędzy specyficznymi interneuronami dróg hamujących a motoneuronami oraz zmniejsza lub znosi 5 form hamowania rdzeniowego (4), działa podobnie jak strychnina (13), znajduje się w krwi i limfie w trakcie trwania procesu chorobowego (1, 2, 3), a także powodować ma nadczynność sympatycznego układu nerwowego (9). Jak wynika z powyższego, istnieją właściwie tylko wzmianki o tym, że przy tężcu mogą powstawać jakieś typowe zmiany neuropatologiczne. Postanowiono zatem w niniejszej pracy przebadać neuropatologicznie mózgowie konia padłego na tężec.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do badań stanowiło mózgowie klaczy padłej w wieku około 11 lat. Klacz została doprowadzona do Kliniki Chirurgicznej AR w Lublinie przez właściciela, który stwierdził, że kulała ona od dłuższego czasu na lewą tylną kończynę, nie mogła pracować i pociła się. Badaniem klinicznym stwierdzono kulawiznę lewej tylnej kończyny, gnicie strzałki, sztywność tułowia, podwyższoną temperaturę, utratę apetytu oraz duszność oddechową. U badanego zwierzęcia rozpoznano tężec. Mimo zastosowanego leczenia zwierzę padło. Po wyjęciu mózgowia utrwalono je w formalinie, odwodniono w alkoholu, zatopiono w parafinie oraz cięto mikrotomem na skrawki czołowe i strzałkowe o grubości około 7 mikronów. Do badań neuropatologicznych pobrano skrawki z poziomu jąder podstawy, przedniej części zawoju pławikonika, międzymózgowia, śródmózgowia, rdzenia przedłużonego i z móżdżku. Skrawki barwiono hematoksyliną i eozyną.

WYNIKI

Makroskopowo stwierdzono wyraźne poszerzenie rowków międzyzawojowych w półkulach mózgowych oraz wypełnienie bardzo ciemną krwią naczyń krwionośnych leżących pod oponą miękką.

Charakterystycznym obrazem stwierdzonym mikroskopowo było zblednięcie warstwy korowej półkul mózgowych, brzeżnych części jądra ogoniastego sąsiadujących z ependymą komór bocznych oraz zblednięcia niektórych pól rogu Ammona. Najbardziej intensywnym zmianom uległy jednak obszary kory mózgowej przyległe bezpośrednio do naczyń krwionośnych leżących pod oponą miękką mózgowia. Okołonaczyniowe obszary zmienionej tkanki mózgowej stwierdzono również na terenie żawoju pławikonika, rdzenia przedłużonego i kory móżdżku. W obszarach tych zaobserwowano demielinizację i martwicę o różnym stopniu nasilenia (fot. 1). Na terenie pól martwiczych widoczne były pojedyncze, progresywnie zmienione astrocyty, głównie w głębszych warstwach kory mózgu (fot. 2). Podobnie zmienione astrocyty spotykało się w innych warstwach kory mózgu, a także w warstwach drobinowej i rdzennej móżdżku. Na terenie móżdżku stwierdzono także progresywnie zmienione komórki Bergmana (fot. 3). W obrębie opisanych obszarów martwiczych widniały zawsze naczynia krwionośne o poszerzonym świetle, wypełnione masa czerwonych krwinek. W ścianach tych naczyń stwierdzało się progresywnie zmienione komórki endotelialne (fot. 4). W bezpośrednim sąsiedztwie tych naczyń krwionośnych widoczne były pojedyncze makrofagi (fot. 5). Komórki te znajdowały się także w oponie miękkiej, a ich skupiska (po 3—10 sztuk) występowały na różnej głębokości kory mózgu (fot. 6).

Na terenie głównie rdzenia przedłużonego obserwowano liczne wynaczynienia krwi otoczone małymi polami martwiczymi (fot. 7). W brzeżnych obszarach jądra ogoniastego były małe pola obrzęku, na których terenie stwierdzono glejozę (fot. 8). Substancja biała półkul mózgowych wykazywała zmiany ischemiczne, wyrażające się przede wszystkim istnieniem regresywnych oligodendrocytów. Zmiany neuropatologiczne dotyczyły również neuronów i wyrażały się obecnością neuronów ischemicznych w korze mózgu (fot. 9), ischemicznych komórek Purkinjego (fot. 10), a także schromatolizowanych neuronów w rdzeniu przedłużonym (fot. 11).

OMÓWIENIE

Najbardziej charakterystyczne zmiany tkanki mózgowej w badanym przypadku tężca umiejscowione były dokoła naczyń krwionośnych leżących pomiędzy oponą miękką a powierzchnią mózgu. Demielinizacja i martwica stwierdzane w tych obszarach świadczyły o tym, iż czynnik patologiczny działał na tkankę mózgowa ze znaczną intensywnością. Można przyjąć hipotetycznie, że czynnikiem tym była toksyna tężcowa. Jak wynika z danych Abella (1) i Biggarta (2), toksyna tężcowa znajduje się w trakcie trwania choroby zarówno we krwi, jak i w limfie, co sugeruje, że może się ona przedostać na teren centralnego układu nerwowego z naczyń krwionośnych, badź działać bezpośrednio na tkankę mózgową z przestrzeni Virchowa-Robina. Krążąc w limfie i we krwi, toksyna powinna się również znajdować w płynie mózgowo--rdzeniowym, w związku z czym może działać niszcząco na tkankę przyległą do ependymy komór mózgowych. Na taka ewentualność wskazywałyby zmiany w brzeżnych regionach jądra ogoniastego, stwierdzone w materiale badanym w niniejszej pracy. Z drugiej jednak strony podobnych zmian nie stwierdzono w innych okolicach sąsiadujących z ependymą komory III, IV5 i wodociągu Sylwiusza. Zaobserwowane małe wynaczynienia krwi, szczególnie na terenie rdzenia przedłużonego, oraz martwica dookoła tych naczyń były bardzo podobne do zmian neuropatologicznych, o których pisał Blackwood i wsp. (3). Wspomniane wynaczynienia krwi powodować mogły mechaniczny ucisk na ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym, czym można by tłumaczyć niektóre zejścia śmiertelne przy teżcu (Kostrzewski, 10).

Ischemiczne komórki kory mózgu czy też inne zmiany ischemiczne to najprawdopodobniej wynik systematycznego i długiego niedotlenienia mózgowia. Zaobserwowana w badanym materiale chromatoliza neuronów w rdzeniu przedłużonym wydaje się być cechą typową dla zmian w centralnym układzie nerwowym przy tężcu. Tarlov i wsp. (12) stwierdzili chromatolizę w neuronach rogów brzusznych rdzenia kręgowego po domięśniowym podaniu toksyny tężcowej, inni autorzy opisywali tak zmienione neurony w naturalnych przypadkach tężca (2, 3, 7).

Na podstawie przeprowadzonych badań nie można rozstrzygnąć, czy toksyna tężcowa wywiera bezpośredni niszczący wpływ na tkankę mózgową, czy też nie. Przytoczony wyżej opis zmian zdawałby się świadczyć za tym, iż wpływ tej toksyny może być niszczący, ale zmiany te mogą być równie dobrze wynikiem działania innych procesów patologicznych spowodowanych infekcją laseczki tężcowej. Pewne jest tylko, że niektóre opisane zmiany neuropatologiczne stwierdzone w mózgowiu konia padłego na tężec są identyczne ze zmianami, o których tylko wspominają inni autorzy zajmujący się tym problemem (2, 3, 7, 12). Jak się wydaje, problem zmian neuropatologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym przy tężcu wymaga dalszych badań obejmujących obszerniejszy materiał.

PIŚMIENNICTWO

- 1. A bell J. J.: On Poisons and Disease and some Experiments with the Toxin of the Bacillus Tetani. Science, 79, 121, 1934.
- 2. Biggart J. H.: Pathology of the Nervous System. Livingstone LTD, Edinburgh 1949.
- Blackwood W., Mc Menemey W. H., Meyer A., Norman R. M., Russel D. S.: Greenfield's Neuropathology. Arnold LTD, London 1967.

Miros	law	Łakomy
-------	-----	--------

- Brooks V. B., Curtis D. R., Eccles J. C.: The Action of Tetanus Toxin on the Inhibition of Motoneurones. J. Physiol., 135, 655, 1957.
- Duchen L. W., Tonque D. A.: The Effects of Tetanus Toxin on Neuromuscular Transmission and on the Morphology of Motor Plates in Slow and Fast Skeletal Muscle of the Mouse. J. Physiol., 228, 157, 1973.
- 6. Illis L. S., Mitchell J.: Effect of Tetanus Toxin on Boutons Terminaux. Brain Res., 18, 283, 1963.
- 7. Innes J. R. M., Saunders L. Z.: Comparative Neuropathology. Academic Press. New York-London 1962.
- 8. Kaeser H. E., Saner A.: Tetanus Toxin a Neuromuscular Blocking Agent. Nature, 223, 842, 1969.
- Kerr J. H., Corbett J. L., Prys-Roberts C., Crampton Smith A., Spalding J. M. K.: Involvement of the Sympathetic Nervous System in Tetanus. Lancet, 2, 236, 1968.
- 10. Kostrzewski J.: Choroby zakaźne w Polsce i ich zwalczanie. PZWL, Warszawa 1964.
- 11. Parsons R. L., Hoffman W. W., Feigen G. A.: Mode of Action of Tetanus on the Neuromuscular Junction. Am. J. Physiol., 210, 84, 1966.
- 12. Tarlov J. M., Ling H., Yamada H.: Neuronal Pathology in Experimental Local Tetanus. Clinical Implications. Neurology, 23, 580, 1973.
- 13. Yates J. C., Yates R. D.: An Electron Microscopic Study of the Effects of Tetanus Toxin on Motoneurons of the Rat Spinal Cord. J. Ultrastruct. Res., 16, 382, 1966.

Wpł. 21 III 74.

OBJAŚNIENIE FOTOGRAFII

Fot. 1. Okołonaczyniowa demielinizacja i martwica w korze mózgu. Pow. ok. $30 \times$.

Fot. 2. Progresywnie zmienione astrocyty. Pow. ok. 750×.

Fot. 3. Progresywnie zmieniona komórka Bergmana w móżdżku. Pow. ok. 750×.

Fot. 4. Progresywnie zmieniona komórka endotelialna. Pow. ok. 750×.

- Fot. 5. Pojedynczy makrofag w sąsiedztwie naczyń krwionośnych. Pow. ok. 750×.
- Fot. 6. Skupisko makrofagów w korze mózgu. Pow. ok. 750×.
- Fot. 7. Martwica obok ogniska wynaczynienia krwi. Pow. ok. $30 \times$.

Fot. 8. Glejoza na terenie jądra ogoniastego. Pow. ok. $60 \times$.

Fot. 9. Ischemiczny neuron w korze mózgu. Pow. ok. $750 \times$.

Fot. 10. Ischemiczna komórka Purkinjego. Pow. ok. 750×.

Fot. 11. Schromatolizowany neuron w rdzeniu przedłużonym. Pow. ok. 750×.

PESIOME

В данной работе представлено результаты исследований головного мозга коня (в возрасте 11 лет), который подох от столбняка. Головной мозг зафиксировали в формалине, затопили в парафин и порезали микротомом на лобные и сагиттальные срезы толщиной 7 микронов. Срезы окрашено гематоксилином и эозином.

В головном мозге обнаружено демиэлинизационные и некрозные зоны вокруг кровоносных сосудов, которые проходят под мягкой оболочкой, а также побледнение коркового слоя полушария головного мозга, небольшой экстравазат крови в продолговатом мозге, отек и глееза в береговых слоях хвостатого тела, прогрессивно измененные астроциты, эндотеальные клетки и клетки Бергмана в мозжечке, регрессивно измененная олигодендроглия в белом веществе полушарий головного мозга, исхемические нейроны в мозговой коре, исхемические клетки Пуркинье в мозжечке, а закже хроматолизованные нейроны в продолговатом мозге.

Обсуждено возможность непосредственного действия столбнякового токсина на структуру центральной нервной системы.

SUMMARY

Neuropathological changes in the encephalon of a case of tetanus in 11-yearold horse are described. The encephalon of the horse was fixed in formalin, de-

72



Fot. 1





Fot. 3





Mirosław Łakomy

Fot. 7



Fot. 6









Fot. 9



Fot. 10

Fot. 11

Mirosław Łakomy

hydrated in alcohol, mounted in paraffin and cut in the frontal and sagittal plane into sections about 7 microns thick. The sections were stained with haematoxylin and eosin. Examination of the encephalon of the horse with tetanus revealed demyelization and necrotic zones around the blood vessels lying under the pia matter, paleness of cortical layers of the cerebral hemispheres, small haemorrhages in the myelencephalon, oedema and gliosis in marginal parts of *nucleus caudatus*, progressive astrocytes, progressive endothelial cells and Bergman cells, regressive oligodendrocytes in the white matter of the hemispheres, ischemic neurones in cortical layers of the hemispheres, ischemic Purkinje cells and chromatolytic neurons in the myelencephalon. The possibility of a direct influence of the tetanus toxin on the structure of the central nervous system is discussed.

EXPLANATIONS OF PHOTOGRAPHS

- Phot. 1. Perivascular demyelization and necrosis in cortex cerebri. Magn. ca. 30X.
- Phot. 2. Astrocytes progressively changed. Magn. ca. 750×.
- Phot. 3. Bergman's cell progressively changed in cerebellum, Magn. ca. 750×.
- Phot. 4. Endothelial cell progressively changed. Magn. ca. 750×.
- Phot. 5. Single macrophage in the proximity of blood vessels. Magn. ca. $750\times$.
- Phot. 6. An agglomeration of macrophages in cortex cerebri, Magn. ca. 750×.
- Phot. 7. Necrosis beside haemorrhages infiltrations. Magn. ca. 30x.
- Phot. 8. Gliosis in nucleus caudatus area. Magn. ca. 60×.
- Phot. 9. Ischemical neuron in cortex cerebri. Magn. ca. 750×.
- Phot. 10. Ischemical Purkinje's cell. Magn. ca. 750×.
- Phot. 11. Chromatolised neuron in the medulla oblongata. Magn. ca. 750×.