

**Postęp medycyny w leczeniu  
i ochronie zdrowia  
Tom I**



**Postęp medycyny w leczeniu  
i ochronie zdrowia  
Tom I**

Redakcja:  
Paweł Kiciński  
Bartłomiej Drop

Lublin 2016

**Recenzenci:**

- dr n. med. Dorota Żołnierczuk-Kieliszek
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:  
Ilona Żuchowska

Projekt okładki:  
Paulina Szymczyk

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o. o.

ISBN 978-83-65598-17-2

Wydawca:  
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o. o.  
Głowackiego 35/341  
20-060 Lublin  
[www.wydawnictwo-tygiel.pl](http://www.wydawnictwo-tygiel.pl)

## Spis treści

<i>Ludwika Wodyk, Aleksandra Waszczuk, Konrad Rejdak</i> Choroby nerwowo-mięśniowe – przegląd systematyczny i diagnostyka różnicowa .....	7
<i>Agata Gąsławska, Aleksandra Waszczuk, Konrad Rejdak</i> Analiza kliniczna i diagnostyczna chorób otępiennych .....	23
<i>Véronique Petit, Aleksandra Marzęda, Joanna Szkatuła, Konrad Rejdak</i> Różnicowanie wybranych zespołów otępiennych w zakresie badań neuropsychologicznych i neurologicznych.....	38
<i>Véronique Petit, Joanna Szkatuła, Aleksandra Marzęda, Konrad Rejdak</i> Otępienie czołowo-skroniowe z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy – opis przypadku .....	51
<i>Oliwia Kopera, Aleksandra Waszczuk, Konrad Rejdak</i> Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych i autoimmunologicznych .....	62
<i>Małgorzata Tomczyńska, Ireneusz Salata, Joanna Saluk</i> Autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej zwiększają ryzyko chorób układu krążenia.....	79
<i>Anna Gal, Kamil Filipek</i> AIDS w kontekście oportunistycznych zakażeń grzybiczych.....	89
<i>Magdalena Amarowicz, Marcin Urbańczuk, Katarzyna Schab</i> Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet ciężarnych .....	101
<i>Aleksandra Wieteska, Aleksandra Waszczuk, Konrad Rejdak</i> Choroba Creutzfeldta-Jacoba jako postępujący proces neurodegeneracyjny	111
<i>Magdalena Amarowicz, Marcin Urbańczuk, Katarzyna Schab</i> Incydentaloma nadnercza – coraz częstszy problem diagnostyczny.....	124
<i>Barbara Cuch, Aleksandra Waszczuk, Paweł Nachulewicz</i> Wewnątrzprzeponowy sekwestr płucny – od pomyłki diagnostycznej do skutecznego leczenia. Opis przypadku .....	134
<i>Aleksandra Waszczuk, Barbara Cuch, Konrad Rejdak</i> Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia wybranych cytopatii mitochondrialnych.....	146
<i>Paweł Gogul, Emilia Karczewska, Paula Szlachta</i> Metody terapii manualnej i kinezyterapii stosowane w leczeniu łokcia tenisisty.....	158

<i>Marcin Urbańczuk, Magdalena Amarowicz, Katarzyna Schab</i> Niefarmakologiczne metody leczenia przewlekłej niewydolności serca .....	166
<i>Arkadiusz Goede, Edyta Simińska, Klaudia Lucius</i> Terapia genowa w chorobie Huntingtona.....	175
<i>Katarzyna Dąbek, Małgorzata Stefańska, Anna Semczuk-Sikora</i> Ocena przydatności MMP-9 w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego.....	191
<i>Katarzyna Dąbek, Agnieszka Malec, Anna Semczuk-Sikora</i> Przydatność oznaczania MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej jako markera porodu przedwczesnego.....	201
<i>Mateusz Stojko, Paulina Musiał, Marta Helka, Jerzy Stojko</i> Badania doświadczalne nad wykorzystaniem nowoczesnych środków hemostatycznych .....	212
<i>Natalia Kopik</i> Stres a układ odpornościowy – rola i wpływ cytokin.....	223
<i>Iga Hołyńska-Iwan, Paulina Panek, Elżbieta Piskorska</i> Przeznabłonkowy transport jonów oraz wody w nabłonku oddechowym ....	235
<i>Marcin Urbańczuk, Magdalena Amarowicz, Katarzyna Schab</i> Hipotermia terapeutyczna .....	245
<i>Marta Orlikowska, Marta Szymczak, Grzegorz Bujacz</i> Poszukiwanie wstępnych warunków krystalizacji białka szoku cieplnego Hsp104.....	254
<i>Emilia Karczevska, Paula Szlachta, Paweł Goguł, Robert Latosiewicz</i> Wpływ aplikacji KinesioTaping na asymetrię tułowia oraz rzut środka ciężkości ciała u kobiet po mastektomii jednostronnej .....	273
<i>Ewa Kotecka, Maja Lemiec, Anna Wilma</i> Wpływ budowy i biomechaniki stawu skokowego dolnego na występowanie ostróg piętowych .....	286
Indeks autorów .....	299

## **Choroby nerwowo-mięśniowe – przegląd systematyczny i diagnostyka różnicowa**

### **1. Wstęp**

Powszechnie wiadomo, iż znaczna część chorób neurologicznych prowadzi do zaburzeń w zakresie narządu ruchu. Termin choroby nerwowo-mięśniowe dotyczy wrodzonych lub nabytych jednostek chorobowych, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia strukturalnego lub czynnościowego elementów składających się na jednostkę motoryczną. Zaburzenia te manifestują się osłabieniem i nużliwością mięśni, a w konsekwencji ich zanikiem. Dodatkowo pojawiają się liczne przykurcze mięśniowe, zaburzenia postawy oraz chodu, które prowadzą do częściowego lub całkowitego ograniczenia funkcji ruchowych. W przebiegu postaci najbardziej zaawansowanych choroby nie są w stanie samodzielnie chodzić, co często wiąże się z koniecznością poruszania się na wózku inwalidzkim, a nawet całkowitą immobilizacją pacjenta w łóżku. W wielu przypadkach najprostsze czynności dnia codziennego pozostają niemożliwe do wykonania. Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem niektórych schorzeń nerwowo-mięśniowych jest ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej, rozwijającej się zazwyczaj podstępnie i ujawniającej się w zaawansowanym stadium choroby [1].

Ogólnie przyjęty podział chorób nerwowo-mięśniowych wynika z poziomu uszkodzenia, do którego doszło na drodze mózgowie-mięsień. Proces patologiczny może dotyczyć zarówno komórki ruchowej znajdującej się w pniu mózgu lub w rogach przednich rdzenia kręgowego jak również jej aksonu, który wraz z dendrytami innych komórek nerwowych tworzy nerw obwodowy, płytki nerwowo-mięśniowej lub włókien mięśniowych unerwianych przez jedną komórkę ruchową [2].

Poniżej przedstawiamy skrócony podział chorób nerwowo-mięśniowych [1]:

1. Choroby pierwotnie mięśniowe: miopatie, zależne od procesów toczących się w samym mięśniu (we włóknach mięśniowych, naczyniach, tkance łącznej):

---

<sup>1</sup> ludwikawodyk@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> krejda@europe.com Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

- Dystrofie mięśniowe (Duchenne'a, Beckera, Emery'ego-Dreifussa, twarzowo-łopatkowo-ramienna, obręczowo-kończynowa, oczno-gardłowa);
  - Zespoły miotoniczne (dystrofia miotoniczna, proksymalna miopatia miotoniczna, miotonie bez dystrofii, porażenie okresowe);
  - Wrodzone zespoły charakterystyczne pod względem strukturalnym;
  - Wrodzone defekty metaboliczne: zaburzenia przemiany glikogenu (glikogenozy), zaburzenia mitochondrialne, porażenia okresowe, hipertermia złośliwa, miopatie lipidowe;
  - Miopatie nabyte: hormonalne, toksyczne i polekowe, niedoborowe w przebiegu chorób narządowych, w przebiegu choroby nowotworowej, zapalne, autoimmunologiczne, urazowe
2. Procesy neurogenne toczące się w mięśniu wtórnie jako wynik uszkodzenia obwodowego neuronu ruchowego.
- 2.1. Uszkodzenie neuronu ruchowego (na poziomie komórki rogu przedniego):
- Zanik rdzeniowy mięśni (różne postacie zaniku dorosłych, młodzieńczy i dziecięcy);
  - Stwardnienie zanikowe boczne (ALS);
  - Postępujący zanik opuszkowy;
  - Zespół postpolio.
- 2.2. Uszkodzenie nerwu ruchowego (na poziomie nerwu obwodowego) neuropatie: genetyczne, metaboliczne, w przebiegu genetycznych chorób ośrodkowego układu nerwowego, nabyte: toksyczne, zapalne, autoimmunologiczne, w przebiegu chorób ogólnych, np. nerek, wątroby, infekcyjnych oraz w przebiegu zaburzeń hormonalnych.
3. Procesy uszkadzające płytkę nerwowo-mięśniową:
- Miastenia;
  - Zespoły miasteniczne (zespół Lamberta-Eatona, wrodzony zespół miasteniczny);
  - Wrodzone zmiany płytki nerwowo-mięśniowej;
  - Toksyczne;
  - W przebiegu innych chorób.
4. Zespoły niesklasyfikowane.

## 2. Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki oraz diagnostyki różnicowej wybranych chorób nerwowo-mięśniowych z uwzględnieniem stwardnienia zanikowego bocznego, miastenii oraz dystrofii mięśniowych.



### **3. Materiał**

Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed oraz innych źródeł.

### **4. Omówienie**

#### **4.1. Stwardnienie zanikowe boczne (łac. *Sclerosis Lateralis Amyotrophica* – SLA, ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* – ALS)**

##### **4.1.1. Epidemiologia**

SLA należy do chorób nerwowo-mięśniowych obejmujących swym zakresem patologię komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego, charakteryzującą się postępującym zwyrodnieniem zarówno górnego jak i dolnego neuronu ruchowego [3]. W przebiegu choroby dochodzi do powolnego i systematycznego pogarszania się sprawności ruchowej pacjentów, a w zaawansowanych stadiach nawet do całkowitego porażenia i ostatecznie śmierci poprzez zahamowanie pracy mięśni oddechowych [4]. Szacuje się, iż zapadalność na SLA dotyczy ok. 2 osób na 100 000 mieszkańców w przeciągu roku, natomiast chorobowość jest nieco wyższa i obejmuje ok. 6 osób na 100 000. Mężczyźni chorują około dwukrotnie częściej niż kobiety. Schorzenie to najczęściej rozpoczyna się między 40 a 65 rokiem życia, z kolei średni czas przeżycia wynosi 3 lata. Osoby młode oraz dzieci chorują rzadziej niż dorośli i osoby w starszym wieku [3].

##### **4.1.2. Etiologia**

Pomimo długoletnich badań przyczyna choroby neuronu ruchowego pozostaje nieznana. Zaobserwowano, iż postać dziedziczna SLA występuje sto razy częściej wśród mieszkańców wyspy Guam na archipelagu Marianów w porównaniu z klimatem umiarkowanym, co nasuwa podejrzenie etiologii toksycznej choroby. Poza typowymi objawami charakterystycznymi dla SLA w postaci tej dołączają się również objawy zespołu parkinsonowskiego oraz demencji [5].

Istnieje kilka hipotez dotyczących patogenezы SLA:

- genetyczna: wśród 20% rodzinnych przypadków choroby wykryto mutację genu SOD1 odpowiedzialnego za wytwarzanie enzymu dysmutazy nadtlencowej, która pełni ważną rolę w usuwaniu toksycznych wolnych rodników nadtlencowych i ich przemianie w nieszkodliwe związki. Defekt enzymu prowadzi do akumulacji wolnych rodników i śmierci komórek rogów przednich rdzenia;
- wirusowa: przewlekłe zakażenie uszkodzające komórki rogów przednich rdzenia (np. wirus polio);
- toksyczna;

- mineralna: podobieństwo obrazu klinicznego SLA i objawów neurologicznych spotykanych w nadczynności przytarczyc i niedoborze fosforanów sugeruje związek z przewlekłym niedoborem wapnia.

Jednakże bez względu na mechanizm inicjujący chorobę ostatecznie dochodzi do śmierci komórek rogów przednich rdzenia, a w konsekwencji do nasilenia stopnia niepełnosprawności [3].

#### 4.1.3. Objawy kliniczne

Na początku choroby aż u 75% pacjentów dochodzi do niesymetrycznego osłabienia i zaniku mięśni kończyn. Z kolei u 25% chorych pojawiają się objawy zespołu opuszkowego i rzekomoopuszkowego [3].

Standardowa klasyfikacja kliniczna wyróżnia trzy początkowe postaci choroby:

- postać kończynowa, wynikająca z zajęcia dróg korowo-rdzeniowych i komórek rogów przednich rdzenia;
- postać opuszkowa, z dominującymi zaburzeniami mowy, połykania (dysfagia) i żucia;
- postać mieszana, w której występują zarówno objawy opuszkowe jak i niedowłady mieszane kończyn [6].

Zwyrodnienie drogi korowo-rdzeniowej (piramidowej) objawia się zwiększonym napięciem mięśniowym, żywymi odruchami, dodatnim objawem Babińskiego oraz charakterystycznym rozmieszczeniem niedowładów obejmujących mięśnie prostowniki w kończynach górnych i mięśnie zginacze w kończynach dolnych [3]. Z kolei zajęcie komórek rogów przednich rdzenia powoduje zanik, osłabienie i drżenia pęczkowe mięśni (fascykulacje), które mogą być odbierane przez pacjenta jako uczucie „robaków chodzących pod skórą”, pojawiające się początkowo głównie na powierzchni dłoni.

Zarówno zespół opuszkowy manifestujący się połączeniem objawów zwyrodnienia jąder ruchowych nerwów czaszkowych: V, VII, IX, X, XII oraz nerwów na obwodzie jak i zespół rzekomoopuszkowy, związany ze zwyrodnieniem obustronnym dróg korowo-jądrowych na poziomie kory ruchowej, torebki wewnętrznej, śródmózgowia lub mostu prowadzących do jąder ruchowych nerwów czaszkowych: V, VII, IX, X, i XII stanowią przyczynę osłabienia mięśni żwaczy oraz mięśni mimicznych twarzy, co prowadzi do upośledzenia żucia pokarmów, dysfagii (spowolnienia mowy z przydźwiękiem nosowym), jak również nadaje twarzy wygląd maskowaty. W wyniku uszkodzenia nerwów: IX oraz X dochodzi do osłabienia mięśni podniebienia, co jest przyczyną zaburzeń połykania (dysfagii) pod postacią cofania się pokarmów stałych i płynów do nosogardła. Język staje się pofałdowany, jego ruchy wydają się być bardzo powolne, czasami pozostaje nieruchomy. Na jego powierzchni widoczne są zaniki oraz fascykulacje mięśni zaopatrywanych przez odpowiednie nerwy czaszkowe [3, 7, 8].

#### **4.1.4. Przebieg choroby**

SLA jest podstępna, postępującą jednostką chorobową, która w ciągu około 3 lat od postawienia diagnozy prowadzi do śmierci pacjenta. Początkowo chory zauważa osłabienie mięśni dystalnych części kończyn: (mięśni dłoni, przedramion, rzadziej mięśni podudzia i stóp). Przez wiele miesięcy zmiany mogą być umiejscowione jednostronnie, dopiero w miarę rozwoju procesu chorobowego obejmują również drugą stronę ciała. Obiektywnie stwierdza się niedowład czterokończynowy, obecność objawów kurczowych i piramidowych. Z upływem czasu, mięśnie oddechowe w coraz większym stopniu zajmowane są przez proces chorobowy, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń oddychania. Z kolei czynność zwieraczy, mięśni gałkoruchowych oraz czucie pozostają nienaruszone. Objawy związane z uszkodzeniem dróg korowo-opuszkowych (zespół rzekomo-opuszkowy) występują zazwyczaj w bardziej zaawansowanym stadium SLA (tylko u 25% pacjentów obserwowane są już od początku choroby) [5]. Ostatecznie krytyczne osłabienie mięśni oddechowych jest główną przyczyną śmierci pacjenta.

#### **4.1.5. Rozpoznanie**

Rozpoznanie SLA opiera się na objawach klinicznych, badaniu elektromiograficznym (EMG) i ostatecznie, histopatologicznym. Światowa Federacja Neurologiczna (*World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease*) przyjęła i zrewidowała wcześniej określone kryteria rozpoznania stwardnienia bocznego zanikowego. Obecnie obowiązują kryteria diagnostyczne SLA z 1998r.

Zgodnie z wytycznymi do rozpoznania SLA konieczne jest stwierdzenie:

- objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (LMN) w badaniu klinicznym, elektrofizjologicznym lub neuropatologicznym w przynajmniej dwóch kończynach;
- objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (UMN) w badaniu klinicznym w przynajmniej jednej okolicy;
- progresji choroby w danym regionie anatomicznym lub obecności objawów choroby w nowym regionie [6].

W diagnostyce SLA jednym z kluczowych badań jest elektromiografia (EMG), która wykazuje obecność fascykulacji i potencjałów fibrylacyjnych, zmniejszenie liczby jednostek ruchowych z potencjałami olbrzymimi oraz prawidłową szybkość przewodzenia w nerwach obwodowych. Z kolei w obrazie mikroskopowym tkanki dotkniętej procesem chorobowym, widoczny jest zanik neuronów kory ruchowej, neuronów jąder nerwów czaszkowych i rogów przednich rdzenia. Dodatkowo na przekroju poprzecznym pnia mózgu objętość włókien tworzących drogi korowo-jądrowe i korowo-rdzeniowe pozostaje znacznie zmniejszona. W biopsji mięśniowej typowemu obrazowi neurogennego zaniku mięśni towarzyszy

nierzadko miopatia, w wyniku której stwierdza się podwyższenie poziomu kinazy kreatynowej w surowicy krwi [3, 5].

W diagnostyce różnicowej SLA należy uwzględnić inne jednostki chorobowe, w przebiegu których dochodzi do pojawienia się licznych objawów uszkodzenia zarówno górnego jak i dolnego neuronu ruchowego oraz tłumaczących zaburzeń elektrofizjologicznych. W związku z tym SLA najczęściej różnicuje się z:

- mielopatią szyjną oraz guzami rdzenia kręgowego, w przebiegu których występują objawy typowe dla uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego;
- zespołem rzekomoopuszkowym, przebiegającym z izolowanym uszkodzeniem górnego neuronu ruchowego, mogącym również występować w przebiegu chorób naczyniowych OUN oraz w stwardnieniu rozsianym (SM);
- postępującym zanikiem mięśni obserwowanym w rdzeniowym zaniku mięśni, wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia, dystrofii kończynowo-obręczowej, amiotrofii cukrzycowej oraz neuropatii w przebiegu zatrucia ołowiem;
- nadczynnością tarczycy i przytarczyc, które są przyczyną wystąpienia zaników mięśniowych i wygórowanych odruchów ścięgniastych, a także nasilonych fasykulacji.

Ponadto zespoły imitujące SLA mogą towarzyszyć niedoborowi heksozaminidazy, paraproteinemiom, chorobom limfoproliferacyjnym, oraz zakażeniu wirusem HIV [3]. Z tego też powodu niezbędne jest wykonanie dodatkowych testów diagnostycznych obejmujących: rezonans magnetyczny (MR), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, ocenę stężenia hormonów tarczycy i wapnia w surowicy krwi, badanie przewodnictwa nerwowego oraz badania serologiczne.

#### **4.1.6. Leczenie**

Leczenie SLA ma charakter objawowy i polega przede wszystkim na opanowaniu i złagodzeniu następstw choroby oraz zapewnieniu wsparcia pacjentowi i jego rodzinie w miarę nasilenia się objawów klinicznych. Wszelkstronna opieka nad pacjentem jest bardzo trudna i powinna uwzględniać aspekty medyczne, prawne i etyczne. W związku z brakiem możliwości zatrzymania progresji choroby, poprawa jakości życia jest wiodącym zadaniem terapii. Opieka nad chorymi z SLA powinni być domeną nie tylko lekarzy, ale również zespołów pielęgniarско-rehabilitacyjnych, psychoterapeutów, logopedów, a przede wszystkim rodziny pacjentów.

Wśród leków modyfikujących przebieg choroby skuteczność działania została udowodniona jedynie w przypadku Ryluzolu. Lek ten poprzez zablokowaniepresynaptycznegouwalniania glutaminianudziała antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA, hamuje napływ jonów

wapnia do komórki i zabezpiecza ją przed neuronalną depolaryzacją. Badania naukowe dowodzą, iż leczenie Ryluzolem w dawce 100 mg dziennie (2x50 mg) przez okres 18 miesięcy nieznacznie wydłuża czas przeżycia chorych (średnio 2-4 miesiące), jednakże nie wpływa to na poprawę ich stanu klinicznego oraz jakości życia [6].

## **4.2. Miastenia (łac. *miastenia gravis*, ang. *miastenia gravis*)**

### **4.2.1. Epidemiologia**

Miastenia zaliczana jest do nabytych schorzeń autoimmunologicznych, w przebiegu których dochodzi do zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej. Zasadniczym i znamionym objawem choroby jest niezmiernie szybkie i łatwe występowanie zmęczenia i osłabienia mięśni szkieletowych w czasie ich skurczu. Z badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność na miastenię zawiera się w przedziale 10-15 osób na 100 000 populacji, natomiast współczynnik chorobowości wynosi 140 na 100 000 osób. W Polsce najprawdopodobniej choruje około 5000 osób i co roku przybývá około 200 nowych przypadków. Miastenia nieco częściej rozpoznawana jest u kobiet, szczególnie pomiędzy 20 a 30 rokiem życia, natomiast u mężczyzn głównie w przedziale wiekowym 50-60 lat [9, 10].

### **4.2.2. Etiologia**

Podłożem patofizjologicznym miastenii jest zaburzenie przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego w obrębie płytki motorycznej. U 90% pacjentów w surowicy krwi stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom acetylocholino (anty-AChR), które tworząc odpowiednie kompleksy powodują uszkodzenie receptorów postsynaptycznych, a w związku z tym prowadzą do obniżenia potencjału płytki końcowej [3]. Z kolei u około 15-20% przypadków z rozpoznaną uogólnioną postacią miastenii nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw AChR. Jest to tak zwana miastenia seronegatywna, która w ostatnich latach stanowi przedmiot wielośrodkowych badań klinicznych. U części pacjentów, wśród których nie stwierdza się obecności przeciwciał anty-AChR, dosyć często wykrywane są przeciwciała przeciw kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (anty-MUSK). Częstość występowania powyższych przeciwciał w grupie miastenii seronegatywnej szacuje się na 40-50%, a według niektórych źródeł nawet do 70% przypadków. Patomechanizm powstawania zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w wyniku obecności przeciwciał anty-MUSK nie jest do końca jasny. Jak dotąd w przebiegu miastenii seronegatywnej z przeciwciałami anty-MUSK, nie udało się wykryć istotnego zmniejszenia AChR w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego w porównaniu z grupą kontrolną. Zatem przypuszcza się, iż są to raczej zaburzenia o podłożu czynnościowym, niż wiążącym się z ograniczeniem liczby receptorów.

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilku lat dowodzą, iż w niektórych przypadkach miasteni seropozytywnej obok przeciwciał anti-AChR wykrywane są również przeciwciała przeciw titinie (białku obecnym w mięśniach poprzecznie prążkowanych). Przeciwciała te występują w około 50% przypadków miasteni późnej oraz u większości chorych ze stwierdzoną obecnością grasiczaka. Jest to dosyć ważne odkrycie, gdyż dzięki temu możliwe staje się różnicowanie chorych z rozpoznaniem grasiczaka nabłonkowego i przypadków z hiperplazją grasicy. W diagnostyce miasteni dosyć ważne wydają się być również przeciwciała przeciw mięśniowemu receptorowi ryanodyny, które podobnie jak przeciwciała przeciw titinie towarzyszą miasteni późnej z obecnością grasiczaków, natomiast ich miano koreluje z nasileniem objawów klinicznych i złym rokowaniem [11-15].

### 4.2.3. Objawy kliniczne

W 90% przypadków objawy choroby pojawiają się we wczesnym okresie wieku dorosłego, przed 40 rokiem życia. Powszechnie stosuje się następujący podział kliniczny miasteni [3]:

- klasa 1: ograniczona wyłącznie do mięśni gałkoruchowych, obejmująca około 20% przypadków;
- klasa 2: niewielkie uogólnione osłabienie mięśni;
- klasa 3: umiarkowane uogólnione osłabienie mięśni z niewielkim lub umiarkowanym osłabieniem mięśni gałkoruchowych i opuszkowych;
- klasa 4: ciężkie uogólnione osłabienie mięśni oraz osłabienie mięśni gałkoruchowych i opuszkowych;
- klasa 5: przełom miasteniczny.

Miastenia zwykle rozwija się powoli i niepostrzeżenie. Chorzy początkowo zauważają nadmierną męczliwość i osłabienie pojedynczych mięśni, które wycofują się podczas spoczynku w przeciągu kilku minut. Objawy pojawiają się najczęściej w ciągu dnia i nasilają się wieczorem. W początkowym okresie choroby obserwowane są zaburzenia ruchomości gałek ocznych (opadnięcie jednej lub obu powiek górnych, dwojenie obrazu). Charakterystyczny jest brak możliwości całkowitego otwarcia oczu z jednoczesnym osłabieniem ich zamknięcia. Następnie pojawiają się objawy uszkodzenia innych nerwów czaszkowych obejmujące osłabienie mięśni żuchwy wraz z jej opadnięciem oraz osłabienie mięśni twarzy (twarz maskowata). Zajęcie mięśni opuszkowych może powodować zmianę charakteru mowy, która przybiera wydzwięk nosowy, dyzartryczny. Dodatkowo mogą pojawić się zaburzenia połykania z cofaniem się płynów do jamy nosowej. Rezultatem osłabienia mięśni szyi może być opadanie głowy. Niedowład proksymalnych mięśni tułowia i kończyn obserwowany jest dopiero w późniejszym okresie choroby. Z kolei osłabienie mięśni oddechowych nasila uczucie duszności wysiłkowej, a czasami nawet spoczynkowej [3, 5].

#### **4.2.4. Rozpoznanie**

Diagnostyka miastennii o rozwiniętej, typowej symptomatologii zwykle nie sprawia klinicyście większych trudności. Zasadniczo opiera się o dane pochodzące z wywiadu, objawy kliniczne potwierdzone badaniem elektrofizjologicznym i próbami stymulacyjnymi jak również na wykazaniu obecności przeciwciał przeciw receptorom acetylocholinowym w surowicy krwi. Jednakże zwłaszcza na początku choroby, kiedy objawy są trudno uchwytnie, przemijające, a często nietypowe, diagnostyka miastennii może okazać się bardziej złożonym problemem [5].

W badaniu elektromiograficznym (EMG) obserwuje się obniżenie amplitudy złożonego potencjału czynnościowego mięśnia wywołanego przez powtarzaną stymulację nerwu bodźcem su pramaksymalnym, tzw. dekrement miastenniczny. Badaniem o większej czułości diagnostycznej jest elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG). Za pomocą delikatnej elektrody rejestruje się zmienność odstępu pomiędzy potencjałami czynnościowymi dwóch włókien mięśniowych należących do tej samej jednostki motorycznej. W 95% przypadków miastennii jest on wydłużony.

W celu potwierdzenia rozpoznania choroby wykorzystywane są również testy diagnostyczne z użyciem inhibitorów cholinoesterazy (2-10 mg chlorku edrofonium – Tensilon podawanego dożylnie). Test wykazuje wartość dodatnią, jeśli w badaniu neurologicznym widoczne jest wyraźne zmniejszenie osłabienia napięcia mięśniowego. Efekt działania leku pojawia się po około 10 sekundach i utrzymuje się przez około 3 minuty. Test z Tensilonem może prezentować wynik negatywny w przypadku miastennii ocznej, a fałszywie dodatni w zespole Lamberta-Eatona.

Dodatkowo wykonuje się badanie radiologiczne klatki piersiowej celem potwierdzenia lub wykluczenia obecności dużej masy w obrębie śródpiersia. Nie pozwala ono jednak wykluczyć małego grasiczaka. Dlatego też u wszystkich nowo diagnozowanych pacjentów zaleca się wykonanie badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej [3, 5].

Miastenię należy różnicować z [3]:

- postępującą oftalmoplegią w przebiegu miopatii mitochondrialnej lub dystrofii oczno-gardłowej;
- stwardnieniem rozsianym, w przebiegu którego obserwuje się podwójne widzenie, dyzartrię oraz przewlekłe zmęczenie;
- zespołem miastennicznym Lamberta-Eatona;
- łatwym przemęczaniem się spowodowanym przez uogólnione osłabienie;
- oraz zaburzenia czynnościowe.

#### **4.2.5. Leczenie**

Inhibitory cholinesterazy, a przede wszystkim pirydostygmina w dawce 300-600 mg/24h należą do grupy leków najdłużej stosowanych w terapii miastonii. Leki te poprzez zwiększenie dostępności neuroprzekaźnika acetylocholino, przyczyniają się do nasilenia transmisji nerwowo-mięśniowej poprzez zahamowanie enzymu cholinesterazy. Rzadziej stosowana jest neostygmina, której przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia objawów ubocznych pod postacią nudności, wymiotów, biegunki, faszyculacji mięśniowych czy narastającego osłabienia mięśni. Efekty działań ubocznych inhibitorów cholinesterazy mogą być niwelowane poprzez zastosowanie atropiny (inhibitora receptora muskarynowego), której działanie niestety może maskować wczesne objawy ostrzegawcze przełomu cholinergicznego. Inhibitory cholinesterazy nie powinny być stosowane przez cały okres trwania choroby. Po uzyskaniu kontroli immunologicznej schorzenia, zaleca się odstawienie leków.

Kortykosteroidy ze względu na immunologiczną patogenezę schorzenia stanowią oczywisty sposób leczenia zarówno miastonii uogólnionej, jak również zaawansowanej postaci miastonii ocznej. W początkowym okresie terapii leki te mogą nasilać objawy choroby, dlatego też sterydoterapię najczęściej prowadzi się w warunkach szpitalnych, rozpoczynając od niskich dawek prednizonu (10-20 mg/24h) sukcesywnie zwiększając dawkę do 50-60 mg/24h. [3, 5].

Z kolei leki immunosupresyjne takie jak azatiopryna czy cyklosporyna zalecane są u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na kortykoterapię lub wymagają nieakceptowalnie wysokich dawek steroidów. Poprawę leczenia zauważa się nie wcześniej niż przed upływem kilku miesięcy, z maksymalnym efektem w drugim roku stosowania leku, w związku z czym leczenie immunosupresyjne obejmuje okres nie krótszy niż dwa lata.

W przypadkach niepokojąco nasilających się objawów, opornych na standardowe leczenie, a także w przełomach miastenicznych, wprowadzenie plazmaferezy oraz immunoglobulin (IgG) podawanych dożylnie znacznie poprawiło wyniki terapeutyczne. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż plazmafereza jest krótkotrwałą metodą leczenia (4-6 tygodni), natomiast leczenie immunoglobulinami jest bardzo kosztowne, efekty działania długoterminowe, natomiast powikłania nie do końca poznane [11-15]. W ostatnim czasie wprowadzono do leczenia miastonii kilka nowych leków immunosupresyjnych. Jednym z nich jest mykofenolan mofetylu, którego mechanizm działania opiera się na blokadzie syntezy puryn w czynnych limfocytach T i B jak również selektywnie hamuje ich proliferację, nie uszkadzając innych linii komórkowych.

Kolejnym nowym lekiem jest takrolimus – lek immunosupresyjny z grupy makrolidów, o działaniu podobnym do cyklosporyny A. Hamuje on aktywację limfocytów T, cytokin oraz zmniejsza produkcję przeciwciał. Poprawę stanu klinicznego oraz obniżenie miana przeciwciał anti-AChR



obserwuje się już po miesiącu od rozpoczęcia terapii, natomiast remisja jest możliwa po kilku miesiącach leczenia. Takrolimus szczególnie zalecany jest w terapii ciężkich przypadków miastenii opornych na standardowe leczenie [11-15].

### **4.3. Dystrofie mięśniowe Duchenne’a i Beckera**

Terminem dystrofia mięśniowa określa się grupę genetycznie uwarunkowanych postępujących miopatii, charakteryzujących się występowaniem martwicy włókien mięśniowych z cechami regeneracji, co ostatecznie prowadzi do zwłóknienia oraz zastąpienia włókien mięśniowych tkanką tłuszczową. Wśród głównych jednostek chorobowych, które związane są z zaburzeniami glikoproteinowego kompleksu białka dystrofiny wymienia się dystrofię mięśniową Duchenne’a oraz Beckera.

#### **4.3.1. Dystrofia Duchenne’a – etiologia**

Gen dystrofiny zlokalizowany jest na chromosomie Xp2.1. Mutacje punktowe i delecje dotyczące domen końcowych tego białka związane są z ciężkim przebiegiem choroby (tzw. fenotyp Duchenne’a), natomiast delecje w obrębie środkowej części domeny trzonu białka, powodujące powstanie białka zmienionego i niekompletnego wiążą się z łagodniejszą postacią choroby (tzw. dystrofią Beckera) [3].

Dystrofia mięśniowa Duchenne’a (DMD) jest najczęstszą recesywną, sprzężoną z chromosomem X chorobą mięśniową występującą u mężczyzn. Zapadalność na DMD wynosi 1 na 3300-3500 noworodków płci męskiej. Z kolei kobiety są jedynie nosicielkami zmutowanego genu.

#### **4.3.2. Objawy kliniczne**

Objawy kliniczne choroby pojawiają się zazwyczaj przed 3 rokiem życia pod postacią opóźnienia rozwoju ruchowego dziecka w stosunku do rówieśników, a pierwotnymi objawami dystrofii mogą być utrudnione wstawanie oraz chodzenie. Z biegiem czasu ruchy czynne stają się coraz bardziej niezgrabne i niepewne, co można zaobserwować zwłaszcza w czasie biegania, skakania czy wchodzenia na schody. Początkowo procesem chorobowym objęte są symetryczne przytułowiowe mięśnie obręczy kończyny dolnej, co manifestuje się charakterystycznym „wspinaniem się po sobie” podczas próby wstawania z podłogi – objaw Growersa oraz kołyszącym „kaczym chodem” [15]. Zajęcie mięśni brzucha i grzbietu powoduje znaczną lordozę w pozycji stojącej, co sprawia, że barki oraz łopatki kompensacyjnie układają się na kształt skrzydeł [5]. U chłopców z DMD wraz z wiekiem pogarsza się siła mięśni oddechowych. Z powodu nieskutecznego kaszlu wzrasta ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych. Następnie pojawiają się zaburzenia oddychania w czasie snu, a w miarę postępu choroby niezbędne staje się

wspomaganie oddechu również w ciągu dnia. Niemal zawsze u chorych z DMD można stwierdzić zajęcie mięśnia sercowego i układu bodźcoprzewodzącego serca. Ekspresja dynorfiny oprócz mięśni szkieletowych może dotyczyć również mięśni gładkich oraz mózgu. Uszkodzenie mięśni gładkich może być powodem ostrej rozstrzeni żołądka i rzekomej niedrożności jelit. Zmiany w OUN prowadzą do niedorozwoju umysłowego, zwłaszcza w zakresie komunikacji werbalnej. W przebiegu DMD zmiany postępują dosyć szybko, zajmując najpierw obręcz kończyny dolnej, a następnie górnej. Około 12 roku życia większość chorych nie jest w stanie samodzielnie się poruszać. Zgon pacjenta najczęściej jest wynikiem niewydolności oddechowej, zapalenia płuc czy niewydolności krążenia [5, 16].

### 4.3.3. Rozpoznanie

Pewnym kryterium rozpoznania miopatii Duchenne'a jest identyfikacja patologicznych genów oraz ich produktów białkowych w surowicy krwi pacjenta. Jednakże ze względu na znaczną wielkość genu dystrofiny możliwe jest zbadanie tylko jego części, natomiast wynik negatywny nie wyklucza rozpoznania choroby. Z kolei opóźnienie fazy rozwoju ruchowego oraz charakterystyczny obraz kliniczny chłopca nasuwają podejrzenie DMD i skłaniają do poszerzenia diagnostyki. W badaniach biochemicznych aktywność kinazy keratynowej w surowicy krwi jest wyraźnie podwyższona już w stadium przedklinicznym choroby. W 3 roku życia osiąga wartości maksymalną, przekraczając kilka tysięcy razy granice normy [3].

Konieczne jest również wykonanie biopsji mięśnia, która wykazuje patologiczne różnice grubości włókien mięśniowych oraz skupiska nekrotycznych włókien. Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się poprzez immunofluorescencyjne wybarwienie dystrofiny. Badanie elektromiograficzne nie jest właściwe i potrzebne w ocenie DMD [17, 18].

Z kolei w 80% przypadków badanie elektrokardiograficzne ujawnia zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego, jak również obecność wysokich załamek R i głębokich załamek Q w odprowadzeniach przedsercowych [3].

### 4.3.4. Leczenie

Po ustaleniu rozpoznania najważniejsze znaczenie ma wsparcie psychologiczne zarówno dziecka jak i jego rodziców. Leczenie somatyczne polega przede wszystkim na zastosowaniu metod fizjoterapeutycznych oraz przygotowaniu odpowiedniego sprzętu ortopedycznego. Z kolei leczenie farmakologiczne DMD opiera się głównie na zastosowaniu glikokortykosteroidów (prednizolon, deflazacord), które spowalniają proces narastania osłabienia siły mięśniowej oraz funkcji ruchowej w przebiegu DMD. Celem zastosowania terapii sterydowej jest wydłużenie okresu, w którym

dziecko porusza się samodzielnie i aktywnie uczestniczy w procesie rehabilitacji, jak również zminimalizowanie problemów oddechowych, sercowych i ortopedycznych, które pojawiają się w późniejszym okresie choroby. Optymalny czas rozpoczęcia sterydoterapii to moment, kiedy funkcja motoryczna dziecka pozostaje w „fazie plateau” – czyli w momencie, kiedy chłopiec przestaje doskonalić umiejętności ruchowe, które jeszcze nie uległy regresji (4-6 rok życia). Nie zaleca się rozpoczynania sterydoterapii u dzieci, które wciąż nabywają zdolności motorycznych, a szczególnie poniżej 2. roku życia.

Szczepienie przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc wskazane jest począwszy od 2. roku życia i może być powtarzane zgodnie z zaleceniami. Dodatkowo wskazane jest coroczne szczepienie przeciwko grypie. W przypadku pojawienia się infekcji dolnych dróg oddechowych należy rozważyć antybiotykoterapię. W późniejszych stadiach choroby konieczne może okazać się wspomaganie oddechu z zastosowaniem przenośnego aparatu oddechowego, początkowo w nocy, a w miarę postępu choroby również w ciągu dnia.

Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) powinny zostać włączone w terapię pierwszego rzutu leczenia kardiomiopatii, która zwykle towarzyszy ogólnemu postępowi choroby. Ponadto beta-blokery czy diuretyki są również często stosowane [17, 18].

Obecnie dzięki wprowadzeniu sterydoterapii, czynnej profilaktyki przykurczów i nieinwazyjnej wentylacji płuc, okres przeżycia chorego na DMD wydłużył się z kilkunastu do 20-30 lat. Śmierć pacjenta najczęściej jest wynikiem niewydolności oddechowej lub zakażenia. Z kolei przypadki nagłej śmierci spowodowane są najprawdopodobniej chorobą serca [3].

#### **4.3.5. Dystrofia Beckera**

Dystrofia mięśniowa Beckera występuje dziesięciokrotnie rzadziej w porównaniu z dystrofią Duchenne'a – 1 na 35000 urodzeń. Obraz kliniczny zbliżony jest do DMD, jednak choroba rozpoczyna się w późniejszym wieku, wykazuje łagodniejszy przebieg, a upośledzenie umysłowe i kardiomiopatia występują znacznie rzadziej. Zajęcie mięśni obręczy barkowej i biodrowej, mięśni kończyn oraz przerosty rzekome ujawniają się w późniejszym wieku. Około 30 roku życia chorzy przestają chodzić, śmierć następuje zwykle w wieku 40-50 lat.

Najłagodniejsze postaci dystrofii Beckera cechują się występowaniem jedynie mialgii i kurczów mięśniowych, nietolerancji wysiłku i mioglobinurii, lekkim osłabieniem mięśni tułowia, bądź niewielką miopatią mięśnia czworogłowego uda. Łagodne postaci mogą wystąpić również u niektórych nosicieli mutacji [2, 16].

Diagnozę choroby w 80% przypadków można postawić w oparciu o analizę DNA. W pozostałych przypadkach rozpoznanie stawia się na podstawie stwierdzenia względnego niedoboru dystrofiny w badaniu immuno-

histochemicznym, podwyższonego poziomu kinazy kreatynowej w surowicy krwi, objawów klinicznych oraz analizy rodowodu [3].

## 5. Podsumowanie

Wspólnym mianownikiem dla wszystkich zespołów nerwowo-mięśniowych jest postępujące osłabienie oraz zanik mięśni szkieletowych, w wyniku czego dochodzi do upośledzenia zarówno rozwoju fizycznego jak i kondycji psychicznej pacjenta. W związku z nie do końca znaną etiologią chorób nerwowo-mięśniowych, podstępny przebiegiem oraz brakiem skutecznego leczenia farmakologicznego, niezwykle istotna wydaje się idea poprawy jakości życia pacjenta poprzez wdrażenie wczesnej diagnostyki w połączeniu z leczeniem objawowym oraz profesjonalną opieką fizjoterapeutyczną i psychologiczną.

## Literatura

1. Hausmanowa-Petrusewicz I. *Klasyfikacja chorób nerwowo-mięśniowych*, Choroby nerwowo-mięśniowe, Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o., Lublin (2005), s. 1-10
2. Aminoff M. *Clinical electromyography. In: Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Elsevier, Philadelphia, (2005), s. 233
3. Lindsay K. W., Bone I., Fuller G. *Neurologia i neurochirurgia*, Wrocław (2013), s. 468-469, 482-486, 555-558
4. Bała P., Karolczyk E., Szkulmowski Z., Zychowska M., Brzózka M., Józwiak B., Janicki R., Zuławiński M., Kierska M., Śliwka A. *Poradnik dla chorych na SLA/MND*, Dignitas Dolentium, Nowy Targ (2009), s. 15-19
5. Mumenthaler M., Mattle H. *Neurologia*, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław (2001), s. 458-460, 832-836
6. Adamek D., Tomik B. *Stwardnienie Boczne Zanikowe*, ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo, Kraków (2005), s. 13-15, 59-60
7. Schiffer R., Pope L. E. *Review of pseudobulbar affect including a novel and potential therapy*, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., (2005), 17(4), s.447-454
8. Wortzel H. S., Oster T. J., Anderson C. A., Arciniegas D. B. *Pathological laughing and crying: epidemiology, pathophysiology and treatment*, CNS Drugs, (2008), 22(7), s.531-545
9. Vincent A., Leite M. I. *Choroby autoimmunologiczne złącza nerwowo-mięśniowego: swoiste przeciwciała skierowane przeciw kinazie swoistej dla mięśni i leczenie miastenii*, Curr. Opin. Neurol. (wyd. pol.), (2005), 3: s.9-15
10. Romi F., Gilhus N. E., Aarli J. A. *Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances*, Acta Neurol. Scand., (2005), 111: s.134-141
11. Koneczny I., Cossins J., Vincent A. *The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis*, Anat., (2014), Jan; 224(1)s.29-35
12. Skeie G. O., Romi F. *Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects*, Eur J Neurol. (2008);15(10)s.1029-33
13. Szczudlik P., Szyluk B., Lipowska M., Ryniewicz B., Kubiszewska J., Dutkiewicz N., Gilhus NE., Kostera-Pruszczyk A. *Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis*, Acta Neurol Scand., (2014), 130(4):s.229-33

14. Romi F., Aarli J. A., Gilhus N. E. *Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical feature*, European Journal of Neurology, (2007), 14(6)s.617-620
15. Romi F. *Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment*, Autoimmune Dis., (2011):474-512
16. Ryniewicz B. *Immunologiczne i zapalne uwarunkowania chorób nerwowo-mięśniowych*, Pol. Przegl. Neurol, (2009), 5(4)s.177-183
17. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D. J., Case L. E., Clemens P. R., Cripe L., Kaul A., Kinnett K., McDonald C., Pandya S., Poysky J., Shapiro F., Tomezsko J., Constantin C. *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*, Lancet Neurology, (2010), 9(1) s.77-93
18. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D. J., Case L. E., Clemens P. R., Cripe L., Kaul A., Kinnett K., McDonald C., Pandya S., Poysky J., Shapiro F., Tomezsko J., Constantin C. *The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*, Lancet Neurology, (2010), 9(2) s.177-189

## **Choroby nerwowo-mięśniowe – przegląd systematyczny i diagnostyka różnicowa**

### **Streszczenie**

Wstęp: Termin choroby nerwowo-mięśniowe obejmuje stany patologiczne, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia strukturalnego lub czynnościowego elementów składających się na jednostkę motoryczną lub jedną z jej składowych. Ogólnie przyjęty podział chorób nerwowo-mięśniowych wynika z poziomu uszkodzenia, do którego doszło na drodze mózgowie-mięśni. Proces patologiczny może dotyczyć zarówno komórki ruchowej znajdującej się w pniu mózgu lub w rogach przednich rdzenia kręgowego jak również nerwu na obwodzie, płytki nerwowo-mięśniowej lub włókien mięśniowych unerwianych przez jednostkę ruchową.

Cel: Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki różnicowej chorób nerwowo-mięśniowych ze szczególnym uwzględnieniem stwardnienia zanikowego bocznego, miastenii oraz dystrofii mięśniowych.

Materiał: Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed oraz innych źródeł.

Omówienie: Wspólnym mianownikiem dla wszystkich chorób nerwowo -mięśniowych jest podobny obraz kliniczny, manifestujący się nużliwością, osłabieniem oraz zanikiem mięśni szkieletowych, efektem czego jest pojawienie się licznych przykurczy mięśniowych, zaburzeń postawy czy ograniczenia funkcji ruchowych. Szczególnie niebezpiecznym powikłaniem w przebiegu niektórych jednostek chorobowych jest zespół opuszkowy oraz zajęcie mięśni oddechowych, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej, w wielu przypadkach prowadzącej do śmierci pacjenta. Spośród badań diagnostycznych stosowanych w powyższych schorzeniach podstawowe znaczenie mają badania elektrofizjologiczne, biopsja mięśnia oraz badanie poziomu kinazy kreatynowej w surowicy krwi.

Podsumowanie: Postępujący charakter zaburzeń nerwowo-mięśniowych często uniemożliwia zastosowanie skutecznego leczenia farmakologicznego, co sprawia, iż niezwykle istotną wydaje się idea poprawy jakości życia pacjenta poprzez wdrażenie wczesnej diagnostyki choroby w połączeniu z leczeniem objawowym oraz profesjonalną opieką fizjoterapeutyczną i psychologiczną. Pozwoli to pacjentowi na oswojenie się z myślą o chorobie oraz umożliwi odnalezienie się w nowej sytuacji życiowej, którą dosyć często jest niepełnosprawność.

Słowa kluczowe: choroby nerwowo-mięśniowe, stwardnienie zanikowe boczne, miastenien, dystrofie mięśniowe

## **Neuromuscular diseases – systematic review and differential diagnosis**

### **Abstract**

**Introduction:** Neuromuscular disease is a broad term describing pathological conditions in terms of structural or functional injury of motor unit elements or one of its components. The classification of neuromuscular diseases is based on a level of injury occurring on the cerebral-muscular way. Pathological process can concern motor cells in the brain stem or anterior horn of the spinal cord, as well as peripheral nerves, neuromuscular junction and muscle fibers innervated by motor unit.

**Goal:** The aim of this paper was to present the differential diagnosis of neuromuscular diseases' with particular reference to amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and muscular dystrophy.

**Material:** This review paper has been written on the basis of articles from PubMed database and other recourses.

**Elaboration:** Symptoms of each neuromuscular diseases are very similar. They include weakness and muscular dystrophy causing contractures, poor posture and limited motor functions. Particularly, the most dangerous complication of some neuromuscular diseases include: bulbar palsy and in some cases disturbances of respiratory muscles functions. It often leads to respiratory failure and consequently to death. The most useful and basic meaning in diagnosis of neuromuscular diseases has an electrophysiological examination, muscle biopsy and the level of creatine kinase content in the blood serum.

**Summary:** The progressive character of neuromuscular disorders prevents the initiation of pharmacotherapy. The most important issue as for therapy is improvement of patient's life quality as well as early diagnosis in combination with symptomatic treatment, professional physical and psychological care. It helps the patient to get used to the disease and to find himself in new situation, which often means the disability.

**Keywords:** neuromuscular diseases, amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis, muscular dystrophy

## **Analiza kliniczna i diagnostyczna chorób otępiennych**

### **1. Wstęp**

W związku z przedłużoną średnią długością życia społeczeństw krajów rozwiniętych problem otępienia dotyczy obecnie coraz większej liczby populacji, co stanowi jedno z najważniejszych wyzwań medycyny nadchodzących dziesięcioleci. W niniejszym artykule została omówiona charakterystyka wraz z diagnostyką różnicową najbardziej rozpowszechnionych w społeczeństwie otępień obejmujących: chorobę Alzheimera, otępienie z ciałami Lewey'ego, chorobę Parkinsona, oraz otępienie naczyniopochodne.

Otępieniem (łac. *dementia*) nazywamy zespół objawów o przewlekłym lub postępującym przebiegu, spowodowanym uszkodzeniem mózgu i klinicznie charakteryzującym się upośledzeniem wielu funkcji poznawczych obejmujących: pamięć, myślenie, rozumienie, orientację, funkcje językowe, zdolność uczenia się oraz zaburzenia oceny. Dosty często wraz z zaburzeniami funkcji poznawczych współlistnieją zaburzenia emocjonalne, zachowania i motywacji co w wielu przypadkach wiąże się z utratą możliwości wykonywania pracy zawodowej, utrzymywania kontaktów towarzyskich oraz samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym [1].

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych – Rewizja Dziesiąta (ICD-10 – *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problem – 10th Revision*) kryteria diagnostyczne otępienia obejmują [2]:

- osłabienie pamięci w zakresie przyswajania nowych informacji oraz odtwarzania wcześniej nabytej wiedzy;
- spadek zdolności poznawczych: osądu, myślenia oraz planowania i organizowania, a także wnioskowania i przetwarzania informacji;

---

<sup>1</sup> agata.gaslawska@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> konradrejdak@umlub.pl, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

- zmniejszenie emocjonalnej kontroli nad motywacją i zmiany zachowań społecznych, takich jak: chwiejność emocjonalna, drażliwość, apatia lub prymitywizm zachowań;
- utrzymanie się wyżej wymienionych zaburzeń przez okres co najmniej 6 miesięcy, przy zachowanej świadomości otoczenia;
- ewentualne potwierdzenie zmian w badaniach neuroobrazowych (tomografia komputerowa, TK; rezonans magnetyczny, MR).

Badania epidemiologiczne potwierdzają korelację otępienia z procesem starzeniem się populacji. Otępienie obserwowane jest u znacznej części społeczeństwa wieku podeszłego, a w związku z wydłużeniem średniej długości życia w krajach rozwiniętych będzie ono stale wzrastać. Ponadto według danych statystycznych częstość występowania otępień w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia waha się pomiędzy 3 a 11% populacji, zaś w przypadku osób powyżej 80-85 lat schorzenie to dotyka aż 20 do 50% populacji. W kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych w Polsce zaobserwowano tendencję do rozpoznawania z większą częstotliwością otępień typu choroby Alzheimera w grupie badanych kobiet, zaś otępienia naczyniopochodnego w populacji mężczyzn [3]. Takie spostrzeżenia mogą wynikać z wyższej średniej długości życia kobiet, jak i zwiększonej zapadalności mężczyzn na choroby naczyniowe.

Biorąc pod uwagę przyczynę wywołującą otępienia wyróżnia się: otępienie odwracalne i nieodwracalne. Do pierwszego typu otępień zaliczamy [4]:

- otępienie w przebiegu zaburzeń metabolicznych (niedoczynność tarczycy, zaburzenia elektrolitowe, niedobory witamin);
- zaburzenia depresyjne;
- choroby zapalne i nowotworowe mózgu;
- otępienie spowodowane lekami (zatrucie, objawy niepożądane) i substancjami psychoaktywnymi (alkohol).

Wyżej wymienione schorzenia prowadzą do odwracalnych zaburzeń czynności poznawczych, jednakże po dłuższym okresie ich trwania mogą powodować nieodwracalne uszkodzenia funkcji mózgu.

Z kolei w grupie otępień nieodwracalnych wyróżniamy [2]:

- chorobę Alzheimera o wczesnym i późnym początku;
- otępienie naczyniopochodne (*vascular dementia* – VD): o ostrym początku, wielozawałowe, podkorowe, mieszane korowo-podkorowe;
- inne otępienia: w przebiegu choroby Parkinsona, Picka, Creutzfeldta-Jakoba, Huntingtona czy zakażenia wirusem HIV.

W diagnostyce różnicowej zespołów otępiennych należy zwrócić uwagę na: sekwencję i dynamikę pojawienia się objawów klinicznych, profil



zaburzeń poznawczych, zaburzenia zachowania, objawy psychopatologiczne oraz neurologiczne. Ponadto nieodłącznym elementem rozpoznania otępień oprócz danych uzyskanych z wywiadu i badania fizykalnego są wyniki wybranych badań laboratoryjnych i neuroobrazowych [5].

## **2. Cel pracy**

Celem pracy jest analiza kliniczna oraz diagnostyka różnicowa najczęściej występujących otępień obejmujących: chorobę Alzheimera, otępienie naczyniopochodne oraz otępienie z ciałami Lewy'ego.

## **3. Materiał**

Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed, MEDLINE oraz dostępnych stron internetowych.

### **3.1. Choroba Alzheimera**

#### **3.1.1. Epidemiologia**

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease* – AD) stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny, gdyż należy do najczęstszych przyczyn zespołów otępiennych na świecie. Zapadalność na to schorzenie jest wyraźnie związana z wiekiem i dotyczy około 1,9-5,8% osób powyżej 65 roku życia [6-7]. Wśród pozostałych czynników ryzyka rozwoju choroby wymienia się: płeć żeńską, niski poziom wykształcenia, dodatni wywiad rodzinny w kierunku AD, ciężki uraz głowy lub częste mnogie urazy w wywiadzie, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego u kobiet oraz zaawansowany wiek kobiety rodzącej [6]. Szacuje się, iż postaci rodzinne AD stanowią jedynie 1% przypadków. Dotychczas zidentyfikowano mutacje sprawcze w obrębie trzech genów kodujących białka odgrywające zasadniczą rolę w patogenezie choroby, do których należą: prekursor amyloidu  $\beta$  ( $\beta$ -APP –  *$\beta$ -amyloid prekursor protein*), presenilina 1 (PS-1) oraz presenilina 2. Geny kodujące powyższe białka znajdują się odpowiednio na chromosomach 21, 14 i 1. Ponadto innym znanym czynnikiem predysponującym do ujawnienia się AD jest zespół Downa [8].

#### **3.1.2. Patogeneza**

Patogeneza choroby Alzheimera opiera się na teorii “kaskady amyloidowej”, w przebiegu której kluczowe znaczenie odgrywa proces agregacji opornych na proteolizę złogów  $\beta$ -amyloidowych w obrębie mózgowia, co zapoczątkowuje dalszy ciąg zdarzeń prowadzących do śmierci neuronów i ostatecznie rozwoju klinicznych objawów AD. Toksyczny wpływ oligo-

merycznych form peptydu doprowadza do dysfunkcji układu cholinergicznego, efektem czego jest inicjacja zmian w neurotransmisji oraz przekaźnikach drugiego rzędu. Z kolei główną rolę w patogenezie AD występujących rodzinnie (FAD – *familial Alzheimer's disease*), odgrywają mutacje w genie  $\beta$ APP, w wyniku których dochodzi do zmiany metabolizmu  $\beta$ APP w kierunku wytwarzania dłuższych, bardziej “amyloidogennych” form peptydu A $\beta$ .

Z kolei sporadyczne przypadki AD składają się na większość zachorowań, jednakże ich patogenеза nie jest do końca znana. Prawdopodobnie w wyniku synergistycznego działania czynników, zarówno genetycznych (np. polimorfizmy APOE, CYP46, SORL1), jak i niegenetycznych (np. wpływ niektórych hormonów, patologia mikrokrążenia) dochodzi do powstania zbliżonego do FAD obrazu neuropatologicznego i klinicznego. Pewne rozpoznanie choroby gwarantuje jedynie wynik badania neuropatologicznego, w którym obserwuje się utratę neuronów w obszarze układu limbicznego, kory skroniowej oraz czołowej [8].

### 3.1.3. Obraz kliniczny

Chorobę Alzheimera cechują podstępne, stopniowe zaburzenia funkcji poznawczych jak i pozapoznawczych, co niejednokrotnie przyczynia się do obniżenia jakości życia chorego. O ile pierwsze z nich ujawniają się w formie zaburzeń pamięci i orientacji, o tyle kolejne obejmują zaburzenia funkcji behawioralnych i neuropsychiatrycznych. W początkowym stadium choroby dochodzi do dyskretnego pogorszenia pamięci, natomiast z czasem dołączają się objawy korowe, w tym afazja (najczęściej mieszana), apraksja, agnozja oraz upośledzenie funkcji wykonawczych. Pacjent operuje ogólnikowymi wyrażeniami, ponadto pojawiają się trudności w zapamiętywaniu nazwisk czy określeń przedmiotów. Powyższe zaburzenia noszą zbiorczą nazwę łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment* – MCI) i we wczesnej fazie choroby nie wpływają znacząco na przebieg życia codziennego pacjenta [8]. W przebiegu schorzenia narastają również trudności z rozpoznawaniem otoczenia, znajomych twarzy, a w późniejszym stadium choroby nawet najbliższych osób. Poza zaburzeniami funkcji poznawczych obserwuje się często zaburzenia behawioralne. Pacjent staje się nieufny i podejrzliwy, a ponadto niechętny i agresywny w stosunku do opiekunów. Wśród typowych nieprawidłowości pojawiających się w obrazie klinicznym AD warto również wymienić zaburzenia orientacji auto i allopsychicznej oraz częste perseweracje. Dodatkowo obserwowane są zachowania niedostosowane społecznie natury seksualnej, a także zmiana rytmu dobowego wydzielania melatoniny (pacjent dosyć często staje się pobudzony w godzinach nocnych) [7]. Wśród

objawów psychopatologicznych na pierwszy plan wysuwają się urojenia (okradania, niewiary małżeńskiej czy misidentyfikacje) oraz halucynacje – głównie wzrokowe. W przypadku niektórych chorych ujawniają się również zespoły psychotyczne, takie jak: zespół Capgresa – polegający na głębokim przekonaniu chorego, iż jego partner lub inni członkowie rodziny zostali zamienieni na identycznie wyglądające obce osoby, zespół Charlesa Bonneta, manifestujący się widzeniem kolorowych obrazów ludzi lub wymaginywanych zwierząt, przy zachowanym krytycyzmie oraz tzw. objaw lustra, w którym chory nie rozpoznając swojej osoby w lustrze traktuje ją jako obcą i wroga, często atakując swoje odbicie [9]. W badaniu neurologicznym o nieco skąpej symptomatologii pacjenci demonstrują głównie objawy deliberacyjne: dłoniowo-bródkowy, chwytny, ryjkowy, z gładzizny czy ssania. We wczesnym okresie choroby pojawiają się zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, apraksja oraz częste upadki. Zaskakującym jest względnie długi czas utrzymywania się czynności wyuczonych, takich jak gra na instrumencie czy malowanie [10]. W początkowym stadium choroby treści wypowiedziane przez pacjenta są zubożałe (tzw. empty speech, pusta mowa), natomiast poprzez fazę zaburzeń nazywania, w końcowym etapie choroby dochodzi do całkowitego braku możliwości komunikacji. W zaawansowanym stadium AD u niektórych chorych rozwijają się napady padaczkowe i mioklonie, a u większości pacjentów pojawiają się zaburzenia połykania oraz funkcji zwieraczowych. Najczęstszą przyczyną zgonów u osób z AD są infekcje dolnych dróg oddechowych, a następnie zakażenia dróg moczowych. U około 1/3 pacjentów otępienie jest bezpośrednim powodem śmierci w wyniku powikłań upadków, przechłodzenia organizmu oraz odwodnienia [8].

### 3.1.4. Diagnostyka

Kluczowym diagnostycznie wykładnikiem choroby Alzheimera są blaszki amyloidowe (zwane także blaszkami starczymi lub płytkami starczymi), zwyrodnienia włóknienkowe występujące wewnątrz neuronów (NFT – *neurofibrillary tangles*), dystroficzne neuryty oraz mniej typowe “nitki neuropilowe” (*neuropil threads*), ciała Hirano oraz zwyrodnienie ziarnisto-włóknienkowe (GVD – *granulovacuolar degeneration*) [8]. W celu rozpoznania choroby Alzheimera należy wykluczyć inne czynniki przyczyniające się do powstania deficytów poznawczych. Opracowane kryteria diagnostyczne pozwalające na prawdopodobne rozpoznanie AD według klasyfikacji ICD 10 obejmują [11]:

- występowanie objawów zespołu otępiennego;
- podstępny początek choroby z powolnym pogarszaniem się stanu klinicznego pacjenta;

- wykluczenie innych przyczyn zespołu otępiennego;
- brak nagłego początku choroby lub objawów ogniskowego uszkodzenia OUN.

Wśród innych kryteriów diagnostycznych niezbędnych do postawienia właściwej diagnozy wymienia się zaburzenia funkcji poznawczych pod postacią upośledzenia pamięci z obecnością co najmniej jednego z towarzyszących objawów obejmujących [12]:

- zaburzenia mowy o typie afazji;
- zaburzenia możliwości podjęcia i wykonywania czynności pomimo prawidłowego działania aparatu motorycznego (apraksja);
- zaburzenia rozpoznawania mimo zachowanych czynności receptorycznych (agnozja);
- zaburzenia funkcji wykonawczych, takich jak planowanie, wnioskowanie, organizowanie i uogólnianie.

Niezwykle ważnym narzędziem stosowanym w diagnostyce otępienia pozostają badania psychologiczne, które przy pomocy testów przesiewowych, takich jak test Mini Mental (MMSE-Mini Mental State Examination) czy test rysowania zegara pozwalają na dosyć precyzyjne określenie typu otępienia [13-14]. W diagnostyce różnicowej otępienia w przebiegu choroby Alzheimera znaczenie pomocnicze mają badania neuropsychologiczne, np. test fluencji słownej, Bostoński Test Nazywania, test uczenia się listy słów oraz testy kopiowania figur.

Niezastąpioną techniką diagnostyczną zespołów otępiennych są również badania obrazowe, które należy wykonać w każdym przypadku stwierdzonego klinicznie otępienia. Rekomendowanym badaniem jest tomografia komputerowa. Przeprowadzenie TK pozwala wykluczyć potencjalnie odwracalne zmiany strukturalne, które wymagają postępowania neurochirurgicznego, a wśród nich krwiaki podtwardówkowe, guzy mózgu lub wodogłowie normotensyjne (zespół Hakima-Adamsa). Dokładniejszym badaniem obrazowym służącym do oceny występowania zmian o charakterze naczyniowym jest rezonans magnetyczny (MR). Z kolei techniki badawcze, typu SPECT, MR czynnościowy czy PET mają znaczenie jedynie pomocnicze [8].

W diagnostyce różnicowej AD należy zwrócić uwagę na następujące stany patologiczne:

- otępienie z ciałami Lewy'ego;
- otępienie czołowo-skroniowe;
- otępienie naczyniopochodne, należy zwrócić uwagę na kliniczne wykładniki miażdżycy naczyń tętniczych (chromanie przystankowe, zespół Lericha, choroba wieńcowa), a także na badania neuroobrazowe OUN, USG doppler naczyń domózgowych;
- zaburzenia metaboliczne;

- niedobór witaminy B12, kwasu foliowego, wzrost poziomu homocysteiny, zaburzenia hormonalne gruczołu tarczowego;
- pourazowe, pozapalne, pokrwotoczne zaburzenia wchłaniania i krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego (zespół Hakima-Adamsa) oraz częste, mnogie urazy, które mogą być przyczyną otępienia pourazowego (*dementia pugilistica*).

## 3.2. Otępienie naczyniopochodne

### 3.2.1. Epidemiologia i patogeneza

Otępienie naczyniopochodne (*Vascular dementia* – VaD) zdaniem części autorów stanowi drugi co do częstości po chorobie Alzheimera typ otępienia występujący w starszym wieku [15-17]. W wyniku zaburzeń krążenia w obrębie OUN dochodzi do osłabienia funkcji poznawczych, które mogą przybierać zróżnicowany charakter. Przyczyny otępienia naczyniopochodnego charakteryzuje duża heterogenność. Otępienie może być przyczyną uszkodzenia mózgowia w przebiegu chorób naczyniopochodnych (*cerebro vascular disease* – CVD), takich jak choroba dużych naczyń (otępienie wielozawałowe wywołane mnogimi zawałami korowymi i podkorowymi, MID – *multi infarct dementia*), choroba małych naczyń (zespół Binswangera oraz stan zatokowy), zmiany związane ze zmniejszoną perfuzją mózgową oraz zmiany pokrwotoczne. Znane są również genetycznie uwarunkowane postacie VaD, takie jak CADASIL (*cerebral, autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) spowodowany mutacjami w genie NOTCH3 oraz niezwykle rzadkie rodzinne postacie amyloidoz mózgowych z towarzyszącymi krwotokami [8]. Do czynników ryzyka VaD należą między innymi: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca (najczęściej migotanie przedsionków), przebyte zawały mięśnia sercowego, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej, przewlekły stres psychiczny i fizyczny, palenie tytoniu oraz podeszły wiek [18].

### 3.2.2. Obraz kliniczny

U chorych z rozpoznaniem otępieniem naczyniopochodnym objawy psychopatologiczne są wyraźniej zaznaczone w porównaniu z AD oraz wymagają odmiennego leczenia ze względu na choroby współistniejące [19]. Do postawienia trafnej diadnozy VaD wymagana jest obecność otępienia oraz co najmniej jednego z następujących objawów [20]:

- zaburzeń funkcji poznawczych związanych z przebytych w ciągu ostatnich 3 miesięcy udarem mózgu;

- zmian strukturalnych korowych lub podkorowych potwierdzonych badaniem neuroobrazowym;
- brakiem zaburzeń świadomości.

Pomimo faktu, iż obraz kliniczny otępień naczyniopochodnych zbliżony jest do AD, dynamika procesu chorobowego jest zupełnie odmienna. Rozróżnia się typ pierwszy VaD o skokowym przebiegu, w którym objawy otępienia ulegają nasileniu w związku z pojawieniem się kolejnych epizodów niedokrwienia mózgu oraz typ drugi, w przebiegu którego obserwuje się stałą progresję zmian [20]. W otępieniu wielozawałowym objawy kliniczne w znacznym stopniu zależą od lokalizacji i rozległości udaru. Najczęściej obserwowany jest zespół czołowy, któremu towarzyszą zaburzenia psychiczne obejmujące zmianę osobowości, brak krytycyzmu, zaburzenia afektywne, drażliwość, labilność emocjonalną, rzadziej depresję czy apatię. Nierzadko współwystępują one z objawami ogniskowymi (typu afazja ruchowa czy apraksja), zaburzeniami uwagi oraz spowolnieniem myślenia [8].

Najczęstszą postacią VaD jest otępienie podkorowe. Schorzenie to cechuje powolny i postępujący przebieg, co często postrzegane jest jako AD. W wyniku przerwania połączeń podkorowo-czołowych pojawiają się również zaburzenia poznawcze, klinicznie prezentujące się jako ubytek funkcji wykonawczych, zmiany w zachowaniu oraz zaburzenia uwagi. W zaawansowanym etapie choroby mogą wystąpić zaburzenia korowe (afazja, apraksja), choć ich obecność jest dosyć rzadko spotykana. W przeciwieństwie do AD w patogenezie VaD duże znaczenie mają czynniki modyfikowalne, obejmujące nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię czy cukrzycę, w związku z czym lekarz klinicysta powinien zwrócić szczególną uwagę na wdrożenie wtórnej profilaktyki zmian naczyniowych [8]. Do postawienia diagnozy wymagane są również badania neuroobrazowe – TK oraz MR głowy, które pozwalają na ocenę stopnia perfuzji mózgu. Z kolei w celu bardziej szczegółowej diagnostyki choroby zaleca się wykonanie ultrasonografii techniką Doppler naczyń mózgowych oraz szyjnych, angiografii naczyń mózgowych czy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) [21]. W pomocniczej diagnostyce stopnia niedokrwienia mózgu stosuje się skalę Hachinskiego do oceny różnicowej otępienia naczyniopochodnego z AD. Skala opisuje 12 objawów, za które przyznaje się 1 lub 2 punkty. O otępieniu naczyniopochodnym świadczy wartość  $\geq 7$  pkt, natomiast za AD przemawia  $\leq 4$  pkt. Maksymalna suma punktów to 18.

Tabela 1. Skala Hachinskiego

Objawy	Punkty
Gwałtowny początek	2
Stopniowe pogorszenie	1
Zmienny przebieg	2
Stosunkowe zachowanie osobowości	1
Depresja	1
Skargi somatyczne	1
Nietrzymanie afektu	1
Dodatni wywiad w kierunku nadciśnienia	1
Dodatni wywiad w kierunku udaru	2
Obecna miażdżycza naczyń	1
Ogniskowe objawy neurologiczne podmiotowe	2
Ogniskowe objawy neurologiczne przedmiotowe	2

Źródło: [22]

### 3.3. Otępienie z ciałami Lewy'ego

#### 3.3.1. Epidemiologia i patogeneza

Otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies* – DLB) zaliczane jest do pierwotnie zwyrodnieniowych zespołów otępiennych i dotyczy 10-20% chorych na demencję [23]. W związku z tym, iż DLB należy również do grupy  $\alpha$ -synukleinopatii, wykrycie patologicznych agregatów białkowych (ciał Lewy'ego) świadczy o pewnym rozpoznaniu choroby [24]. Ciała Lewy'ego znacznie częściej wykrywane są w korze limbicznej niż korze nowej i jądrach podkorowych, natomiast w chorobie Parkinsona (*Parkinson's disease* – PD) większość z nich lokalizuje się w istocie czarnej. Drugą patognomiczną dla DLB zmianą neuropatologiczną są tzw. neuryty Lewy'ego, występujące w warstwie CA2 i CA3 hipokampa, w korze limbicznej i jądrach podkorowych [23-25]. Ponadto u chorych z DLB obserwowane są płytki  $\beta$ -amyloidowe czy zwyrodnienie nerwowo-włókninkowe, charakterystyczne dla choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD), jak również zmiany gąbczaste oraz mikro-wakuolizacja [26]. Poza tym w otępieniu z ciałami Lewy'ego dochodzi do zaburzeń neuroprzeżywalności – zarówno we włóknach dopaminergicznych, jak i cholinergicznych. Objawy pozapiramidowe pojawiają się w grupie pacjentów, u których nastąpił znaczny ubytek neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, jak również doszło do zwiększenia liczby recepto-

rów D2 w prążkowie [23]. Co więcej, u połowy chorych cierpiących na DLB obserwowane są ciężkie reakcje nadwrażliwości związane z podaniem neuroleptyków I generacji [23, 27]. Osłabienie presynaptycznej aktywności cholinergicznej oraz wzmożona ekspresja acetylocholin w postsynaptycznych receptorach muskarynowych prowadzą do spadku aktywności acetylotransferazy cholinowej w korze nowej [23]. Z kolei w populacji pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera obserwuje się zwiększoną aktywność acetylotransferazy cholinowej, natomiast efektywność działania receptorów muskarynowych ulega znacznemu zmniejszeniu, co powoduje, iż leczenie inhibitorami acetylocholinesterazy u chorych z DLB przynosi gorsze efekty terapeutyczne. Ponadto nieprawidłowa równowaga dopaminergiczno-cholinergiczna oraz dosyć gęste rozmieszczenie ciał Lewy'ego w płacie skroniowych stanowią jedną z głównych przyczyn występowania halucynacji wzrokowych [28].

### 3.3.2. Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest powolny i podstępny. Wśród charakterystycznych objawów składających się na obraz kliniczny DLB wymieniane są zaburzenia psychiczne, neurologiczne oraz dotyczące funkcji poznawczych. Z kolei wśród objawów neurologicznych dominuje zespół parkinsonowski, charakteryzujący się akinezą oraz drżeniem o niewielkim nasileniu. Na początku choroby zespół parkinsonowski można zaobserwować u 25% pacjentów, jednakże wraz z czasem jej trwania dotyczy on prawie 75% chorych [29]. Wśród objawów motorycznych bardzo często pojawia się hipotonia mięśniowa, która wiąże się częstymi upadkami, epizodami omdleń i zaburzeniami świadomości. Spośród zaburzeń procesów poznawczych, których stopień nasilenia jest wyższy w stosunku do AD, na pierwszy plan wysuwają się: upośledzenie koncentracji, uwagi, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych, zaś zdolność do przechowywania informacji, a w szczególności pamięć krótkotrwała jest w pełni zachowana. Znamienne pozostaje również częstość występowania zaburzeń psychopatologicznych, takich jak: omamy wzrokowe, słuchowe czy urojenia paranoidalne [30]. Jak już wyżej wspomniano, swoiste "*signum differentiae*" choroby stanowi nadwrażliwość na neuroleptyki I generacji (również atypowe), występująca u około połowy pacjentów [29].

### 3.3.3. Diagnostyka

Podstawę do rozpoznania DLB stanowią kryteria kliniczne i badania neuropsychologiczne, natomiast badania neuroobrazowe i laboratoryjne pełnią funkcję jedynie pomocniczą. Pewne potwierdzenie rozpoznania stanowi jedynie badanie anatomopatologiczne.



Międzynarodowy zespół ekspertów (*Consortium on Dementia with Lewy Bodies International Workshop*) opracował kryteria diagnostyczne, pozwalające na rozpoznanie DLB (patrz: tabela 2).

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne otępienia z ciałami Lewy'ego wg McKeith

<b>Cechy główne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otępienie, postępujące zaburzenia poznawcze, istotnie pogarszające funkcjonowanie chorego w społeczeństwie i zawodzie;</li> <li>• wyraźne i utrzymujące się zaburzenia pamięci pojawiają się wraz z postępem choroby i nie są konieczne do rozpoznania we wczesnym stadium DLB;</li> <li>• szczególnie zaznaczone są deficyty uwagi, funkcji czołowo-podkorowych i wzrokowo-przestrzennych.</li> </ul>
<b>Cechy podstawowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• falujący przebieg zaburzeń poznawczych;</li> <li>• powtarzające się, wyraźne i szczegółowe omamy wzrokowe;</li> <li>• objawy zespołu parkinsonowskiego</li> </ul>
<b>Cechy wspomagające</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. powtarzające się upadki i omdlenia;</li> <li>2. przemijające zaburzenia świadomości o nieznaney przyczynie;</li> <li>3. nasilone zaburzenia wegetatywne (np. hipotonia ortostatyczna, nietrzymanie moczu);</li> <li>4. usystematyzowane urojenia;</li> <li>5. depresja;</li> <li>6. inne omamy (niewzrokowe);</li> <li>7. względne oszczędzenie przyśrodkowej części płata skroniowego w badaniu TK lub MRI;</li> </ol>
<b>Cechy sugerujące</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół zaburzeń zachowania podczas fazy REM snu;</li> <li>• duża nadwrażliwość na neuroleptyki;</li> <li>• mały wychwyty transportera dopaminy w jądrach podkorowych w badaniu SPECT lub PET.</li> </ul>
<b>Cechy zmniejszające prawdopodobieństwo rozpoznania DLB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzenie badaniami neuroobrazowymi lub w badaniu przedmiotowym choroby naczyniowej mózgu;</li> <li>• rozpoznanie choroby ośrodkowego układu nerwowego lub ogólnoustrojowej, zadowalająco tłumaczącej obraz kliniczny (w całości lub częściowo);</li> <li>• ujawnienie się u chorego zespołu parkinsonowskiego po raz pierwszy w życiu w stadium zaawansowanego otępienia</li> </ul>

Zródło:[21]

Według powyższych kryteriów możemy wyróżnić:

- rozpoznanie możliwe – cecha główna + jedna cecha podstawowa *lub* cecha główna +  $\geq 1$  cecha sugerująca;
- rozpoznanie prawdopodobne – cecha główna +  $\geq 2$  cechy podstawowe *lub* cecha główna +  $\geq 1$  cecha sugerująca +  $\geq 1$  cecha podstawowa.

Cechy wspomagające dosyć często są obserwowane u chorych, jednakże nie potwierdzono ich swoistości diagnostycznej.

Z kolei rozpoznanie ostateczne można postawić dopiero w badaniu histopatologicznym.

DLB należy różnicować przede wszystkim z AD i otępieniem naczyniopochodnym. Zaleca się zwrócić uwagę na inne przyczyny zaburzeń świadomości, zaburzeń neurologicznych (zespół parkinsonowski), halucynacji wzrokowych (napady drgawkowe częściowe złożone) oraz zaburzeń psychicznych, które w obrazie klinicznym obejmują zespół urojeniowy lub urojeniowo depresyjny [26, 28]. W odróżnieniu od AD, w przebiegu DLB pomocne wydaje się być badanie PET, w którym obserwuje się spadek metabolizmu glukozy w płatach potylicznych u chorych z DLB. Ponadto obniżenie ilości transportera dopaminy w skorupie również przemawia za rozpoznananiem DLB, natomiast jego brak za AD [31]. Charakterystyczne dla DLB są również omamy wzrokowe i urojenia, które wraz z rozwojem choroby pojawiają się coraz częściej. Objawy zespołu pozapiramidowego obserwowane są względnie wcześniej w przebiegu DLB, w przeciwieństwie do AD i otępienia naczyniopochodnego, w których to zespół parkinsonowski występuje dosyć rzadko lub dopiero w zaawansowanej fazie choroby. Ponadto fluktuacyjny przebieg zaburzeń funkcji poznawczych jest bardziej nasilony u chorych na DLB [28].

Nie do końca oczywiste jest czy DLB i otępienie w przebiegu PD można traktować jako dwie odrębne jednostki chorobowe. Na rzecz PD przemawiałoby pojawienie się otępienia co najmniej po 12 miesiącach od wystąpienia cech zespołu parkinsonowskiego [26, 28]. Ponadto w przebiegu DLB dochodzi do częstych upadków jak również rzadziej w porównaniu z PD z otępieniem obserwowane są drżenia, w szczególności asymetryczne. Należy również zwrócić uwagę na wyraźnie wcześniejsze ujawnienie się mioklonii, dyzartrii, zaburzeń uwagi oraz fluencji słownej w przebiegu DLB [26]. W związku z tym w przypadku pacjenta, u którego podejrzewa się DLB, niezbędna jest współpraca zarówno neurologa jak i psychiatry w celu postawienia trafnej diagnozy.

#### **4. Podsumowanie**

Problematyka otępienia dotyczy coraz większej grupy pacjentów prowadząc do systematycznego pogarszania się ich codziennego funkcjonowania. W przebiegu postępującej klinicznie choroby charakteryzującej się zaburzeniami pamięci i innych wyższych funkcji korowych, pacjenci wycofują się z pełnienia wielu ról społecznych, a w końcowym stadium demencji są całkowicie uzależnieni od pomocy innych osób. Z tego też powodu zespoły otępienne stają się poważnym wyzwaniem nie tylko dla wielu dziedzin nauk medycznych, ale również społecznych. Leczenie tego typu schorzeń wymaga współpracy interdyscyplinarnego zespołu klinicystów wielu specjalności. Wczesna diagnostyka oraz dobór odpowiedniego leczenia pozwalają opóźnić rozwój choroby i wydłużyć okres samodzielnej egzystencji pacjenta.

## Literatura

1. [https://fightdementia.org.au/sites/default/files/helpsheets/Helpsheet>AboutDementia01-WhatIsDementia\\_english.pdf](https://fightdementia.org.au/sites/default/files/helpsheets/Helpsheet>AboutDementia01-WhatIsDementia_english.pdf) wejście z dnia 05.02.2016
2. World Health Organization *Dementia a public health priority*, Genewa (2012)
3. Kiejna A., Pacan P., Trypka E., Sobów T., Parnowski T., Kłoszewska I., Bidzan L., Borzym A., Antoniuk D., Cieślak U., Paszkowska E., Jarema M. *Standardy leczenia otępień*, Psychogeriatrya Polska, 5(2) (2008), s. 59-94
4. Knopman D., Boeve B. F., Petersen R. C. *Essentials of proper diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and major subtypes of dementia*, Mayo Clin Proc., 78 (2003), s. 1290-1308
5. Ochudło S., Opala G. *Diagnostyka różnicowa otępienia, rozpoznanie i leczenie otępień- Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznania i Leczenia Otępień*, Lublin, Wydawnictwo Czelej, (2006) s. 23
6. Pesz K., Misiak B., Sasiadek M. M. *Genetyczne podstawy zespołów otępiennych*, Choroby otępienne. Teoria i praktyka, Continuo Wrocław, (2011), s. 45-48
7. Tatsch M. F., Bottino C. M., Azevedo D., Hototian S.R., Moscoso M. A., Folquitto J. C., Scalco A. Z., Louza M. R. *Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and cognitively impaired elderly from a community-based sample in Brazil, prevalence and relationship with dementia severity*, Am J Geriatr Psychiatry, 14 (2006), s. 438-445
8. Jarema M., Rabe-Jabłońska J. *Psychiatria*, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa, (2011), ISBN 978-83-200-4180-4, s. 50-75
9. Sutton S., Tiruveedhula V., Jain U., Sharma A. *Capgras syndrome in an elderly patient with dementia*, Prim Care Companion CNS Disord., 16(1) (2014)
10. Barcikowska M., Bratosiewicz-Wąsik J., Bogucki A., Liberski P. P. *Zespoły otępienne*, Choroby układu nerwowego, PZWL, Warszawa, (2004)
11. *Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD 10 (World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders 1993; WHO, Geneva)*, Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesaliusz Kraków-Warszawa (2000)
12. American Psychiatric Association *Kryteria diagnostyczne otępienia typu alzheimerowskiego według DSM-IV*, (1994)
13. Barcikowska M., Bień M., Bidzan L. *Rozpoznawanie i leczenie otępień, Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów*, Czelej, Lublin, (2006)
14. Holsinger T., Deveau J., Boustani M., Williams J. W. Jr. *Does this patient have dementia?*, JAMA, 297 (2007), s. 2391-2404
15. Diniz B. S., Butters M. A., Albert S. M., Dew M. A., Reynolds C. F. 3rd. *Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies*, Br J Psychiatry, 202(5) (2013), s. 329-35
16. Chui H. C., Zheng L., Reed B. R., Vinters H. V., Mack W. J. *Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or for concomitant vascular pathology that increase the likelihood of dementia? An evidence-based review*, Alzheimers Res Ther., 4(1):1 (2012)
17. O'Brien J. T., Thomas A. *Vascular dementia*, Lancet, 386(10004) (2015), s. 1698-1706

18. Bowler J. V., Gorelick P. B. *Advances in vascular cognitive impairment 2006*, Stroke, 38(2) (2007 Feb), s. 241-4
19. Levenson J. *Problemy psychiatryczne w neurologii, Część I: Udar mózgu*, Psychiatria po Dyplomie, 1 (2008), s. 19-22
20. Romàn G. C. *Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia*, Acta Neurol Scand Suppl., 178 (2002), s. 6-9
21. Lehéricy S., Delmaire C., Galanaud D., Dormont D. *Neuroimaging in dementia*, Presse Med. 36(10 Pt 2)(2007), s. 1453-63
22. Hachinski V. C., Iliff L. D., Zilhka E., Du Boulay G. H., McAllister V. L., Marshall J., Russell R. W., Symon L. *Cerebral blood flow in dementia*, Arch Neurol. 32 (1975), s. 632-7
23. Bilikiewicz A., Parnowski T. *Choroby układu nerwowego przebiegające z otępieniem*, Purzyński S., Rybakowski J., Wciórka J., red. *Psychiatria. Tom II: Psychiatria kliniczna*, Wrocław: Elsevier, Urban & Partner (2011), s. 65-67
24. Kao A. W., Racine C. A., Quitania L. C. *Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies, Parkinson disease, dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy*, Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 23 (2009), s. 365-370
25. Leszek J. *Choroby otępienne. Teoria i praktyka*, Wrocław, Continuo, (2011)
26. Sobów T. *Praktyczna Psychogeriatrya: rozpoznanie i postępowanie w zaburzeniach psychicznych u chorych w wieku podeszłym*, Wrocław, Continuo, (2010)
27. McKeith I. *Consensus guidelines for clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)*, Report of the Consortium on DLB International Workshop. J. Alzh. Dis., 9 (2006), s. 417-423
28. Mosimann U. P., McKeith I. *Dementia with Lewy bodies-diagnosis and treatment*, Swiss Med. Wkly 133 (2003), s. 131-142
29. McKeith I. G., Dickson D. W., Lowe J. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies*, Third report of the DLB Consortium, Neurol., 65 (12) (2005), s. 1863-1872
30. Magierski R., Sobów T., Karlińska I. *Clinical and neuropsychological predictors of the diagnosis of dementia with Lewy bodies*, Arch. Med. Sci. 3 (2007), s. 157-163
31. Ishii K. *PET approaches for diagnosis of dementia*, AJNR Am J Neuroradiol. (2014)

## **Analiza kliniczna i diagnostyczna chorób otępiennych**

### **Streszczenie**

Wstęp: Otępieniem (łac. *dementia*) nazywamy zespół objawów o przewlekłym lub postępującym przebiegu, spowodowanym uszkodzeniem mózgu i klinicznie charakteryzującym się zaburzeniem wielu funkcji poznawczych. Stale rosnąca liczba osób wieku podeszłego w krajach rozwiniętych, zwłaszcza w społeczeństwie europejskim sprawia, iż problematyka otępienia stanowi jedno z najważniejszych wyzwań medycyny XXI wieku. Częstość występowania otępień w grupie wiekowej powyżej 65 roku życia waha się pomiędzy 3 a 11% populacji, zaś w przypadku osób powyżej 80 roku życia schorzenie to dotyka aż 20 do 50% populacji.

Cel: Celem pracy jest analiza kliniczna oraz diagnostyka różnicowa najczęściej występujących otępień obejmujących: chorobę Alzheimera, otępienie naczyniopochodne oraz otępienie z ciałami Lewy'ego.

Materiał: Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed, MEDLINE oraz dostępnych stron internetowych.

Omówienie: Choroba Alzheimera, otępienie naczyniopochodne, otępienie mieszane, otępienie z ciałami Lewy'ego, a także otępienie w przebiegu choroby Parkinsona zaliczane są do grupy najczęściej występujących schorzeń neurodegeneracyjnych i naczyniowych manifestujących się zespołem demencyjnym. Niezastąpioną metodę diagnostyczną powyższych chorób stanowią badania obrazowe, w tym tomografia komputerowa (TK) czy rezonans magnetyczny (MRI), które należy wykonać w każdym przypadku stwierdzonego klinicznie otępienia. Pomocne jest również wykonanie innych badań m.in. ultrasonografii Dopplera naczyń mózgowych oraz szyjnych, angiografii naczyń mózgowych lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Oprócz charakterystycznych objawów składających się na obraz kliniczny schorzenia, niezwykle ważnym narzędziem w diagnostyce otępienia pozostają badania psychologiczne, neuropsychologiczne czy opracowane kryteria diagnostyczne.

Podsumowanie: Obecnie problematyka otępienia dotyczy coraz większej grupy pacjentów, prowadząc do systematycznego pogorszenia się ich codziennego funkcjonowania. Wczesna diagnostyka oraz dobór odpowiedniego leczenia pozwalają opóźnić rozwój choroby i wydłużają okres samodzielnej egzystencji pacjenta. Z tego też powodu zespoły otępienne stają się poważnym wyzwaniem nie tylko dla wielu dziedzin nauk medycznych, ale również społecznych. Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, otępienie naczyniopochodne, otępienie z ciałami Lewy'ego

### **Clinical and diagnostic analysis of dementia diseases**

#### **Abstract**

**Introduction:** Dementia is a set of symptoms of chronic or progressive conduct, caused by brain damage and characterised by many cognitive function disorders. Constantly increasing number of elderly people in developed countries, in European population especially, makes the issue of dementia one of the most important challenges of the medicine of 21 st century. Dementia occurs in 3 to 11 % of population over 65 years and in 20 to 50% of population in case of people over 80 years old.

**Aim:** The aim of this article is to show the characteristics and differentiation diagnostics of the most common dementias which include: Alzheimer's disease, dementia of vascular disease and dementia with Lewy's bodies.

**Materials:** The article was written based on scientific publications available at PubMed, MEDLINE data bases and websites.

**Elaboration:** Alzheimer's disease, dementia of vascular disease, mix dementia, dementia with Lewy's bodies and dementia in Parkinson's disease are among the most common neurodegenerative and vascular afflictions manifesting themselves with dementia syndrome. An unmatched diagnostic method of the above mentioned diseases are imaging techniques, including computer tomography (CT) and magnetic resonance (MR), which need to be performed in every single case of dementia diagnosis. Other examinations can also be helpful: ultrasonography Doppler of cerebral and cervix vessels or positronic emission tomography. Apart from characteristic symptoms constituting the clinical picture, psychological examination remains an extremely important tool in the diagnosis of dementia, together with neuropsychological examination and developed diagnostics criteria.

**Conclusions:** Nowadays the problem of dementia concerns a growing number of patients leading to systematic worsening of their every-day functioning. Early diagnostics and choosing correct therapy allow to slow the development of the disease down and prolong the period of a patient's self-sufficiency. This is why the dementia syndrome becomes an important challenge not only for medical but also for social sciences.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia of vascular disease, dementia with Lewy's bodies

## **Różnicowanie wybranych zespołów otępiennych w zakresie badań neuropsychologicznych i neurologicznych**

### **1. Wstęp**

Według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) z 18 maja 2013 r., otępieniem określa się zespół objawów klinicznych, charakteryzujący się upośledzeniem funkcji poznawczych, dotyczących jednej z dziedzin: uczenia się i pamięci, rozumienia i orientacji, umiejętności językowych, uwagi, funkcji wykonawczych i życia społecznego [1]. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 określa minimalny czas występowania tych zaburzeń, potrzebny do postawienia rozpoznania otępienia, na okres sześciu miesięcy [2]. Deficyt funkcji poznawczych musi być nabyty i stanowić istotny spadek w porównaniu z wcześniejszym poziomem funkcjonowania chorego, ponadto wymienione zaburzenia nie mogą być związane z inną chorobą psychiczną jak m.in. depresja oraz schizofrenia [1, 2].

Aktualne prognozy demograficzne przewidują wzrost średniej długości życia, powodujące zwiększenie populacji osób starszych. W 2000 r. w Polsce żyło ok. 12,2% (4,3 mln) osób powyżej 65 r.ż., w 2020 r. stanowi to około 17,4% ludności, a w 2030 r. – co najmniej 23,8%, czyli ponad 8,0 mln [3]. W tej grupie osób wskaźnik rozpowszechnienia zespołów otępiennych szacuje się na 5-7%. Znacząco wzrasta on z wiekiem, aż do poziomu około 40% u osób po 85 r.ż., można więc przyjąć, że za 20 lat w naszym kraju będzie ponad 1,2 mln chorych z otępieniem [4]. Statystyki te pozwalają uzmysłwić sobie, jak częstym schorzeniem będą zespoły otępienne już w niedalekiej przyszłości oraz jak ważna jest profilaktyka, wczesne rozpoznawanie otępienia i wprowadzanie leczenia farmakologicznego, które różni się nieznacznie w poszczególnych jednostkach chorobowych.

---

<sup>1</sup> vpetit@onet.pl, Katedra i Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> a.marzęda16@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> asiaszkatula@vp.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup> konrad.rejdak@umlub.pl, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

## 2. Cel pracy oraz metody badań

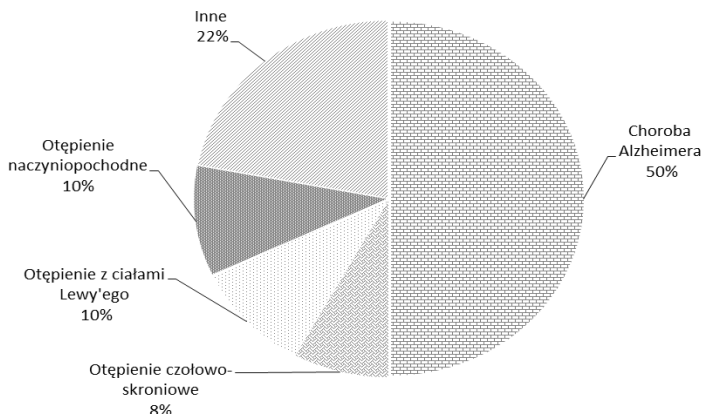
Celem pracy jest przedstawienie różnicowania wybranych zespołów otępiennych w zakresie badań neuropsychologicznych i neurologicznych, analizując stan zdrowia pacjentów, biorąc pod uwagę badanie podmiotowe, przedmiotowe, psychologiczne, logopedyczne, internistyczne i neurologiczne. W pracy uwzględniono wybrane choroby takie jak: choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe oraz otępienie naczyniopochodne. Praca jest oparta na przeglądzie literatury dotyczącej zespołów otępiennych.

## 3. Podział zespołów otępiennych

Obecnie służba zdrowia nie dysponuje badaniami, które pozwoliłyby postawić pewną diagnozę przyczyny otępienia u osób żyjących. Takie rozpoznanie stawia się dopiero na podstawie badania sekcyjnego tkanki mózgowej. Jednak na podstawie wywiadu, badania klinicznego i dostępnym zestawom testów, badań laboratoryjnych i radiologicznych, można z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać chorobę objawiającą się otępieniem już we wczesnym okresie [4]. W momencie diagnozy należy skupić się też na określeniu stopnia jej nasilenia (otępienie lekkie, umiarkowane i głębokie) i dzięki temu rozpocząć odpowiednie leczenie [1, 5, 6]. W literaturze opisano kilkadziesiąt różnych chorób mogących być przyczyną deficytów poznawczych i otępienia. Najwięcej danych, na podstawie których szacuje się częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych pochodzi z badań klinicznych, w których nie zawsze dokonuje się pośmiertnej weryfikacji rozpoznania, stąd duże rozbieżności w rozkładach procentowych, w zależności od źródeł.

Obecnie przyjmuje się, iż najczęstszą przyczyną demencji są choroby zwyrodnieniowe mózgu, zarówno wśród osób młodych, jak i w wieku podeszłym [7, 8]. Wśród nich większość stanowi choroba Alzheimera (*Alzheimer disease* – AD), która dotyczy 50-70% przypadków, następnie występuje otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies* – DLB), które dotyczy 10-15% przypadków [5, 7, 9, 10]. Trzecią przyczynę chorób zwyrodnieniowych mózgu, stanowi otępienie czołowo-skroniowe (*fronto-temporal dementia* – FTD, dotyczące 8-10% przypadków, a w nie-których badaniach, najczęściej u młodszych pacjentów, stanowiąc do 20% [9-11]. Poza chorobami zwyrodnieniowymi mózgu, częstą przyczyną otępienia są choroby naczyń mózgowych – tzw. otępienie naczynio-pochodne (*Vascular Dementia* – VaD) dotyczące 10-15% wszystkich przypadków [5, 7]. Rozpowszechnienie otępienia naczyniopochodnego jest zależne od regionu geograficznego, w populacjach dalekowschodnich występuje nawet częściej niż choroba Alzheimera [12]. Podział zespołów otępiennych przedstawiony został na wykresie 1. Otępienie mieszane najczęściej wynika ze współwystępowania w mózgu zmian naczynio-pochodnych i zwyrodnienia o charakterze alzheimerowskim [13]. Wśród pozostałych, rzadszych przyczyn zespołów otępien-

nych i zaburzeń funkcji poznawczych można wyróżnić grupę potencjalnie odwracalnych objawów, jeśli zostaną rozpoznane odpowiednio szybko i zostanie wdrożone właściwe leczenie przyczynowe, objawy otępienia mogą ustąpić, lub przynajmniej ich postęp zostanie zahamowany [6, 10, 12]. Do tych przyczyn, należą niedobory witamin jak niedobór tiaminy prowadząc do encefalopatii Wernickiego, niedobór witaminy B12, kwasu foliowego oraz kwasu nikotynowego tzw. pelagra [9, 13, 14]. W badaniach przeprowadzonych przez Littlejohns i wsp. wykazano związek pomiędzy niedoborem witaminy D, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołów otępiennych, w tym AD [15]. Kolejną grupą odwracalnych przyczyn otępienia to: kiła, gruźlica, neuroinfekcje wirusowe, grzybicze, choroby prionowe, pasożyty, a także choroba Whipple'a i postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa wywołana papowawirusem [14, 16]. Przemijające lub trwałe otępienie może rozwinąć się w następstwie urazów, jeśli obecne są przewlekłe krwiaki pourazowe, szczególnie tzw. encefalopatia bokserów, zespół poresuscytacyjny, wodogłowie normotensyjne – zespół Hakima-Adamsa [4, 9, 10, 13]. Zespół otępienny u pacjenta może być również wynikiem zatrucia lekami, narkotykami, środkami ochrony roślin, metalami ciężkimi oraz alkoholem, a także może być jednym z objawów innej choroby mózgu – otępienie w chorobie Parkinsona, w chorobie Huntingtona lub w guzach mózgu [4, 9, 13, 14]. Podstawowe różnice pomiędzy wybranymi zespołami otępiennymi jak m.in. AD, DLB, FTD oraz VaD przedstawione zostały w tabelce 1.



Wykres 1. Podział zespołów otępiennych. Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Jones R. W. *Otepienia*, Medycyna po Dyplomie, 14 (4) (2005), s 20-28; Kelley B.J., Boeve B.F., Josephs K.A. *Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients*, Arch Neurol, 65 (11) (2008), s 1502-1508; Bilikiewicz A., Parnowski T., Liberski P. *Choroby układu nerwowego przebiegające z otępieniem* [w.] *Psychiatria*. Pod redakcją Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski S., Wciórka J., Wrocław (2002), s 43-99; Rymaszewska J., Kiejna A. *Przegląd badań nad występowaniem zaburzeń otępiennych w Polsce* [w.] *Choroby otępienne. Teoria i praktyka*. Pod redakcją Leszek J., Continuo, Wrocław (2003), s 27-33; Looi J.C, Sachdev P.S. *Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests*, Neurology, 53 (4) (1999), s 670-678



Tabela 1. Różnicowanie najczęstszych zespołów otępiennych w zakresie badań neuropsychologicznych i neurologicznych.

Wybrane choroby	AD	DLB	FTLD	VaD
Częstość występowania (%)	50-70	10-15	8-10	10-15
Badanie neuropsychologiczne	Dominujące zaburzenia pamięci, zaburzenia myślenia oraz rozumienia pojęć	Fluktuacje Zaburzeń poznawczych, halucynacje wzrokowe, urojenia	Zaburzenia zachowania i osobowości, zespół czołowy lub postępująca afazja	Zaburzenia Poznawcze zależne od lokalizacji zmian naczyniopochodnych
Badanie neurologiczne	W początkowym okresie brak odchyleń	Zespół parkinsonowski (symetryczny z przewagą wzmożonego napięcia mięśniowego)	Odruchy prymitywne, hiperoralizm, zaburzenia czynności zwieraczy	Cechy Połowiczego zespołu piramidowego, nietrzymanie moczu
Stany towarzyszące	Objawy miażdżycy	Zaburzenia fazy REM snu, częste zawroty głowy, omdlenia i upadki	Stan internistyczny - bez odchyleń	Nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, przebyty udar mózgu

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Józwiak A. *Otępienie u osób w wieku starszym*, Geriatria, 2 (2008), s 237-246; Rymaszewska J., Kiejna A. *Przegląd badań nad występowaniem zaburzeń otępiennych w Polsce* [w.] *Choroby otępienne. Teoria i praktyka*. Pod redakcją Leszek J., Continuo, Wrocław (2003), s 27-33; Kowalska J., Szczepańska-Gieracha J., Rymaszewska J. *Zaburzenia funkcji poznawczych i zespoły otępienne – problem fizjoterapii geriatrycznej*, Fizjoterapia, 18 (2) (2010), s 73-80; Liberski P., Wszolek Z. *Otępienia czołowo-skroniowe*, Czelej, Lublin, (2005), s 31-54

## 4. Różnicowanie wybranych zespołów otępiennych

### 4.1. Badanie neuropsychologiczne

W postawieniu rozpoznania otępienia, kluczowe jest stwierdzenie pogorszenia w zakresie funkcji poznawczych oraz potencjalne występowanie objawów towarzyszących, takich jak zaburzenia zachowania, objawy psychotyczne oraz ich wpływ na codzienne funkcjonowanie [1, 4, 13, 14, 19]. Diagnoza nie powinna opierać się na jednorazowym badaniu, lecz długotrwałej obserwacji pacjenta oraz wywiadzie uzyskanym od samego chorego jak i jego rodziny czy opiekunów [13, 14]. Chory często wykazuje brak krytycyzmu wobec istniejących deficytów poznawczych, dlatego ważne jest uzupełnienie informacji od osób dobrze znających pacjenta, tak, aby dane uzyskane z wywiadu były jak najbardziej obiektywne.

Kluczową rolę w diagnozowaniu otępienia pełnią przesiewowe testy psychometryczne, takie jak Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (*Mini Mental State Examination* – MMSE) czy Test Rysowania Zegara (TRZ – *clock drawing test* – CDT) [18-22]. MMSE składa się z 30 pytań, za każdą prawidłową odpowiedź badany otrzymuje jeden punkt. Obszary poddawane ocenie to: orientacja co do czasu i miejsca, zapamiętywanie, uwaga i liczenie, odtwarzanie informacji, podstawowe funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne oraz rozumienie instrukcji, podanej słownie i pisemnie [18, 19]. Za normę przyjmuje się wynik między 27 a 30 punktów. Uzyskanie między 24 i 26 punktów sugeruje istnienie zaburzeń poznawczych bez otępienia, uzyskanie między 19 a 23 punktów – otępienie lekkiego stopnia, między 11 a 18 punktów – otępienie średniego stopnia, a wynik między 0 a 10 punktów świadczy o otępieniu głębokim [13]. Test ten ocenia głównie zaburzenia poznawcze wynikające z uszkodzenia ośrodków korowych, a w mniejszym stopniu zaburzenia funkcji podkorowych. Zaburzenia poznawcze wynikające z uszkodzenia ośrodków korowych są najczęściej zaobserwowane w AD. Zaburzenia funkcji podkorowych występują m.in. w DLB i otępieniu czołowo-skroniowym) [19]. W badaniach prowadzonych przez Looi i Schadeva u pacjentów z VaD zaobserwowano podobne wyniki MMSE jak u pacjentów z AD w zakresie funkcji językowych, uwagi i zapamiętywania słów, natomiast pamięć, nazywanie przedmiotów były mniej zaburzone w VaD [11]. Należy pamiętać, że MMSE jest narzędziem przesiewowym, mało wrażliwym na łagodne deficyty funkcji poznawczych i w rezultacie mogą wpływać także czynniki socjodemograficzne i środowiskowe np. wiek, płeć, wykształcenie oraz sprawność zmysłów wzroku i słuchu osoby badanej [18]. Dla celów klinicznych stosuje się wzory przeliczeniowe niwelujące wpływ wieku i wykształcenia na wynik oraz specjalne tabele m.in. tabela Mungas [19]. Kolejnym ograniczeniem w stosowaniu MMSE jest brak możliwości różnicowania przyczyny upośledzenia funkcji poznawczych. Niskie wyniki otrzymują pacjenci nie tylko z otępieniem, ale także z depresją lub ciężkimi schorzeniami somatycznymi [14]. Natomiast dzięki obiektywnej, ilościowej ocenie testu MMSE, uzyskane wyniki mogą służyć do śledzenia dynamiki zmian w czasie i oceny potencjalnych wyników stosowanej terapii [18, 19].

Test TRZ skupia się na funkcjach wzrokowo-przestrzennych zależnych od płata czołowego i kory skroniowo-ciemieniowej [20]. Pacjent jest proszony o narysowanie tarczy zegara i zaznaczenie na niej konkretnej godziny. Test można oceniać jakościowo lub ilościowo [22]. Ocena jakościowa obejmuje pięć poziomów błędów, a obecność błędów charakterystycznych dla poziomów II-V sugeruje podejrzenie zespołu otępiennego i wiąże się z koniecznością przeprowadzenia dalszych szczegółowych badań w celu potwierdzenia bądź wykluczenia tego rozpoznania [20, 23]. Podobnie jak MMSE, test TRZ nie jest wystarczająco czułym narzędziem do wykrywania łagodnej postaci otępienia [21, 24]. W badaniu przepro-

wadzonym przez Baira i wsp. wykazano znacznie niższe ilościowe wyniki testu TRZ u chorych z AD i FDT w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast spośród pacjentów z demencją lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku FTD [22].

Istnienie deficytów poznawczych można potwierdzić także badaniem wykonanym przez psychologa klinicznego lub neuropsychologa. W diagnostyce różnicowej DLB szczególnie pomocne są testy: łączenia punktów, fluencji słownej, rysowania figur (pięciokąty, figura złożona Reya) oraz komputerowe testy badające fluktuacje funkcji poznawczych i uwagę [25]. Pacjenci z DLB uzyskują niższe wyniki w takich testach w porównaniu do chorych z AD lub FTD, ponieważ występujące u nich zaburzenia funkcji wykonawczych, uwagi, rozwiązywania problemów i gnozzji wzrokowo-przestrzennej są znacznie większe niż w pozostałych chorobach [13, 25]. Deficyty poznawcze obserwowane w DLB różnią się znacznie od deficytów typowych dla AD [25, 26]. Takie funkcje jak pamięć, praktyka, ekspresja i rozumienie mowy mogą być zachowane [13, 25]. We wczesnym okresie DLB dominują zaburzenia koncentracji uwagi, czynności wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych bez pogorszenia pamięci krótkotrwałej. Zaburzenia poznawcze oraz zaburzenia uwagi, jednakże szybko nasilają się i postępują. W FTD, występują w mniejszym stopniu zaburzenia pamięci i w większym stopniu stwierdzono deficyt funkcji wykonawczych [17, 27]. W badaniach przeprowadzonych przez Glossera i wsp., wykazano, że chorzy z FTD mają mniej zaburzeń pamięci, szczególnie w odtwarzaniu informacji, w przypominaniu i rozpoznawaniu bodźców w porównaniu z chorymi z Alzheimerem [28]. W badaniach przeprowadzonych przez Pasquiera i wsp., stwierdzono występowanie w większym stopniu deficytu uwagi FTD niż w chorobie AD [29]. W VaD, zaobserwowano gorszą funkcję wzrokowo-przestrzenną i lepszą zdolność myślenia abstrakcyjnego niż w innych zespołach otępiennych [30]. Do ogólnej oceny zaawansowania otępienia wykorzystuje się również skale kliniczne, takie jak *Global Deterioration Scale* – GDS czy *Clinical Dementia Rating* – CDR [24].

Przydatna może być konsultacja psychiatryczna celem wykluczenia choroby psychicznej jak m.in. schizofrenia oraz depresja [1, 2, 14]. W DLB, obserwuje się objawy psychopatologiczne m. in. omamy wzrokowe i usystematyzowane urojenia paranoidalne. Nawracające omamy wzrokowe, zazwyczaj dokładnie ukształtowane i szczegółowe, występują nawet u 60% chorych z DLB [25]. W rozpoznaniu otępienia trzeba również wykluczyć występowanie objawów deficytu funkcji poznawczych w trakcie epizodu delirium [1, 2]. Na początku AD występują zaburzenia poznawcze – w bardzo łagodnych zaburzeniach poznawczych, pacjent skarży się na pogorszenie pamięci, najczęściej zgłasza, że zapomina, gdzie położył dobrze znane przedmioty, a w razie nasilenia się objawów choroby, zaburzenia poznawcze są coraz więcej obecne, występuje wczesny stan dezo-

rientacji, pacjent może się zgubić, chory gorzej spełnia swoje zadania w pracy [31-33]. Potem w chorobie AD, dołączają się zaburzenia pamięci, rozumienia, upośledzenie, zaburzenia uwagi i przetwarzania informacji [19, 31-33]. Choroba ta, charakteryzuje się nie tylko utratą funkcji poznawczych, ale również zaburzeniami afektu [31, 34]. Użytecznym narzędziem przesiewowym dla symptomów depresji jest *Geriatryczna Skala Depresji* (GDS), choć pewne ograniczenia jej stosowania wynikają z samoopisowego charakteru oraz braku standaryzacji dla populacji polskiej [35]. Jeśli obserwowane zmiany zachowania są związane z nadużywaniem leków, wskazane jest również szczegółowe badanie psychiatryczne chorego [14].

#### 4.2. Badanie logopedyczne

W procesie diagnozy zaburzeń otępiennych, zaburzenia mowy są nieodłącznym elementem [36]. W początkowym okresie choroby AD, występują zaburzenia poznawcze, a potem pojawiają się zaburzenia rozumienia, upośledzenie mowy oraz przetwarzania informacji [31-33]. W chorobie tej, progresja zaburzeń mowy wiąże się między innymi z pojawieniem się w tkance mózgowej nowych splotów neurofibrylarnych [19, 37]. Wystąpienie afazji w tym przypadku nie wynika z zaburzeń percepcji, ale jest prawdopodobnie spowodowane niemożnością nazwania przedmiotów, z zachowaną jednocześnie wiedzą odnośnie ich funkcji [37]. Przykładowo, pacjent otrzymując zapalną, wie jak wygląda, że zapalona wskrzesza ogień, jednakże nie jest w stanie jej nazwać. W VaD, zaobserwowano mniej zaburzeń mowy niż w innych zespołach otępiennych [31]. W FTD, występują zaburzenia mowy, szczególnie w podtypie otępienia czołowo-skroniowego z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy oraz w otępieniu semantycznym z dominującymi zaburzeniami językowymi. W podtypie klinicznym FTD – postępująca afazja bez płynności mowy, w badaniu logopedycznym obserwuje się zmiany produktywności mowy oraz jej zubożeniem [36]. W tym podtypie FTD, chorzy wykazują brak płynności mowy, choć nadal dobrze ją rozumieją [17]. Wypowiedzi pacjentów są agramatyczne, ponadto występują stereotypie, persewacje, echolalia, a w późnym okresie choroby mutyzm [17, 26]. Pacjenci mają trudności w czytaniu, pisaniu i powtarzaniu [17, 38]. Zaburzenia mowy są długo jedynym objawem tej postaci otępienia. W późnym okresie dołączają się zaburzenia zachowania [38]. W przeciwieństwie do powyższych chorób, w otępieniach podkorowych, czego przykładem jest otępienie w chorobie Parkinsona, afazja zwykle nie występuje lub ma niewielkie nasilenie [36]. W otępieniu semantycznym z dominującymi zaburzeniami językowymi występują zaburzenia językowe, prowadzące do afazji z zachowaną płynnością mowy [39]. W chorobie tej, obserwuje się zjawisko pustej mowy, czyli tendencję do wielomówności, ale ubogiego słownictwa o niewielkiej zawartości informacyjnej. Dominują trudności z wyszukiwaniem nazw, natomiast struktura gramatyczna pozostaje stosunkowo poprawna [27].

### **4.3. Badanie internistyczne i neurologiczne**

Po dokładnym zebraniu wywiadu i wykonaniu testów psychometrycznych, poza badaniem logopedycznym, istotne jest przeprowadzenie ogólnego badania internistycznego, a następnie badania neurologicznego. Poprawa w zakresie współistniejących zaburzeń somatycznych może znacznie poprawić stan ogólny i codzienne funkcjonowanie chorego [4, 5, 14]. Objawy otępienia klinicznie mogą dawać także zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne takie jak m. in. niedoczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy, niewydolność nerek i/lub wątroby, niewydolność oddechowa i/lub krążenia [4, 9, 13, 14]. We wczesnych stadiach otępienia badanie neurologiczne nie wykazuje istotnych odchyień, jeśli takie wystąpią, zwłaszcza w przypadkach o szybkim narastaniu objawów, pomocne są w diagnostyce różnicowej [10, 14, 17, 27]. W badaniu neurologicznym zaobserwować można wiele objawów towarzyszących, które mogą pomóc w różnicowaniu przyczyn demencji.

VaD występuje często po udarze mózgu, mnogich zawałach korowych i podkorowych mózgu, choroby małych naczyń krwionośnych mózgu lub krwotoku mózgu [40, 41]. W VaD, które częściej spowodowane jest uszkodzeniem istoty białej podkorowej lub jąder podkorowych niż kory mózgowej, zwykle nie stwierdza się objawów korowych [12]. W obrazie dominują natomiast nietrzymanie moczu, odruchy chwytny i zaburzenia ruchu [9, 12]. Uszkodzenie jąder podkorowych objawia się zespołem parkinsonowskim i zespołem czołowym. Pacjent prezentuje odhamowanie zachowania, w tym zachowanie seksualne, wesołkowatość, brak dystansu i krytycyzmu, mogą również towarzyszyć objawy mózdzkowe [10]. W VaD, zaobserwowano gorszą funkcję wzrokowo-przestrzenną i lepszą zdolność myślenia abstrakcyjnego niż w innych zespołach otępiennych [30].

Na początku AD występują zaburzenia poznawcze, potem dołączają się zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy, percepcji i zdolności konstrukcyjnych, prąksja, trudności w planowaniu, w zapoczątkowaniu i monitorowaniu złożonych zachowań, zaburzenia umiejętności obliczania i orientacji przestrzennej, rozwiązywania problemów życia codziennego oraz w samokontroli [31-42]. Szczególnie w AD i VaD, zaobserwowano odwrócenie rytmu dobowego: w godzinach wieczorowych i nocnych występuje znaczne nasilenie niepokoju oraz zachowania agresywne [13].

DLB klinicznie cechuje się triadą objawów, należą do niej fluktuacje funkcji poznawczych, halucynacje wzrokowe oraz parkinsonizm, szczególnie, gdy występują wcześnie w przebiegu choroby, objawy są symetryczne z przewagą wzmożonego napięcia mięśniowego, a nie drżenia [9, 37]. Dodatkowo mogą pojawiać się częste zawroty głowy, omdlenia, większa skłonność do upadków, omamy dotyczące innych zmysłów niż wzrok m. in. omamy słuchowe, depresja oraz zaburzenia snu związane z fazą REM. Charakterystyczna dla DLB jest nadwrażliwość na klasyczne neuroleptyki, manifestująca się znacznym pogorszeniem zespołu parkinsonowskiego.

Istotne jest także to, że otępienie i objawy dodatkowe pojawiają się jednocześnie, maksymalnym dopuszczalnym okresem między wystąpieniem zespołu parkinsonowskiego i otępienia jest 12 miesięcy [4, 9, 25]. Jeżeli okres ten jest dłuższy, stawia się diagnozę otępienia w chorobie Parkinsona. W DLB występują mniejsze zaburzenia pamięci, praktyki, ekspresji i rozumienia mowy, niż w AD [25].

W FTD na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia zachowania i osobowości, słabiej wyrażone jest pogorszenie pamięci [17, 27]. W badaniu neurologicznym charakterystyczne są: objawy deliberacyjne tzn. odruchy prymitywne, atawistyczne, jak m.in. dłoniowo-bródkowy, rogówkowo-bródkowy, pyszczkowy oraz hiperoralizm – poznawanie nowych przedmiotów za pomocą ust, spożywanie rzeczy niejadalnych [38].

Wskazane jest różnicowanie różnych zespołów otępiennych jak m. in AD, FTD, VaD oraz DLB z innymi zespołami otępiennymi celem udzielania lepszej pomocy pacjentom. Do diagnostyki różnicowej, trzeba brać również pod uwagę wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych, innych badań diagnostycznych oraz wynik badania histopatologicznego.

## **5. Podsumowanie i wnioski**

Diagnostyka różnicowa w zespołach otępiennych wciąż sprawia wiele trudności. Jest to istotny problem polskiej geriatry, a według danych statystycznych liczba chorych będzie stale rosła. Sama diagnoza zespołu otępiennego jest długotrwałym procesem, wymaga rzetelnej obserwacji i wykonania wielu testów obiektywizujących ocenę pacjenta. W pracy, przeprowadzono różnicowanie zespołów otępiennych pod kątem badania podmiotowego, przedmiotowego, psychologicznego, logopedycznego oraz neurologicznego, ale istotną rolę odgrywają również badania laboratoryjne i radiologiczne. Obecnie lekarze nie dysponują badaniami, które pozwoliłyby postawić pewną diagnozę przyczyny otępienia. Takie rozpoznanie stawia się dopiero na podstawie badania sekcyjnego tkanki mózgowej. Na podstawie wywiadu, badania klinicznego i dostępnych zestawów testów, badań laboratoryjnych i radiologicznych, można z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać chorobę objawiającą się otępieniem już we wczesnym okresie [4]. Wiek wystąpienia pierwszych zaburzeń, tempo narastania objawów i ich sekwencja, towarzyszące zespoły neurologiczne np. zespół parkinsonowski, towarzyszące zaburzenia psychiczne oraz zachowania mają duże znaczenie w różnicowaniu, zwłaszcza spośród otępień pierwotnie zwyrodnieniowych [9, 14]. Ważna jest relacja czasowa do wystąpienia deficytów poznawczych. Czasami przydatna jest wieloletnia obserwacja pacjenta.

VaD występuje często po udarze mózgu, mnogich zawałach korowych i podkorowych mózgu, choroby małych naczyń krwionośnych mózgu lub krwotoku mózgu. W VaD, zaobserwowano mniej zaburzeń mowy niż w innych zespołach otępiennych. Na początku AD występują zaburzenia poznawcze, potem dołączają się zaburzenia pamięci, zaburzenia mowy,

percepcji i zdolności konstrukcyjnych, prakcja, trudności w planowaniu, w zapoczątkowaniu i monitorowaniu złożonych zachowań, zaburzenia umiejętności obliczania i orientacji przestrzennej oraz rozwiązania problemów życia codziennego. Szczególnie w AD i VaD, zaobserwowano odwrócenie rytmu dobowego. W FTD na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia zachowania i osobowości, słabiej wyrażone jest pogorszenie pamięci.

Obecność postępujących zaburzeń poznawczych obniża sprawność intelektualną pacjenta. Spowolnienie psychoruchowe może być przyczyną upadków. Zaburzenia zachowania oraz objawy psychotyczne stanowią główną przyczynę upośledzenia funkcjonowania w życiu codziennym, będąc czynnikiem ryzyka pojawienia się niepełnosprawności, szczególnie u osób starszych. Niezrozumienie i zapominanie przez pacjenta wydawanych poleceń mogą utrudnić współpracę z personelem medycznym. Zaobserwowano, że czas pobytu w Geriatrycznym Oddziale Rehabilitacji, szczególnie z powodu upadków, zależy od funkcji poznawczych pacjenta oraz niesie za sobą zwiększone ryzyko zgonu w czasie hospitalizacji [13, 42, 43].

Otępienie stanowi duży problem szczególnie dla rodziny, dla opiekunów, a także dla personelu medycznego i może być powodem umieszczenia pacjentów w późniejszych stadiach choroby w zakładach opieki.

## Literatura

1. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, (2013)
2. World Health Organization *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*, World Health Organization, Geneva (1992)
3. Założenie polityki ludności polskiej 2013, Główny Urząd Statystyczny, <http://www.stat.gov.pl> (dostęp 29.03.2016)
4. Józwiak A. *Otępienie u osób w wieku starszym*, Geriatria, 2, (2008), s 237-246
5. Jones R. W. *Otępienia*, Medycyna po Dyplomie, 14 (4), (2005), s 20-28
6. Kiejna A., Pacan P., Trypka E., Sobów T., Parnowski T., Kłoszewska I., Bidzan L., Borzym A., Antoniak D., Cieślak U., Paszkowska E., Jarema M. *Standardy leczenia otępień*, Psychogeriatrya Polska, 5 (2), (2008), s 59-94
7. Kelley B. J., Boeve B. F., Josephs K. A. *Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients*, Arch Neurol, 65 (11), (2008), s 1502-1508
8. Knopman D. S., Petersen R. C., Edland S. D., Cha R. H., Rocca W. A. *The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994*, Neurology, 62 (3), (2004), s 506-508
9. Bilikiewicz A., Parnowski T., Liberski P. *Choroby układu nerwowego przebiegające z otępieniem* [w.] *Psychiatria*. Pod redakcją Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski S., Wciórka J., Wrocław, (2002), s 43-99
10. Rymaszewska J., Kiejna A. *Przegląd badań nad występowaniem zaburzeń otępiennych w Polsce* [w.] *Choroby otępienne. Teoria i praktyka*, Pod redakcją Leszek J., Continuo, Wrocław, (2003), s 27-33
11. Looi J. C., Sachdev P. S. *Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests*, Neurology, 53 (4), (1999), s 670-678

12. Ikejima C., Yasuno F., Mizukami K., Sasaki M., Tanimukai S., Asada T. *Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study*, Stroke, 40 (8), (2009), s 2709-2714
13. Kowalska J., Szczepańska-Gieracha J., Rymaszewka J. *Zaburzenia funkcji poznawczych i zespoły otępienne – problem fizjoterapii geriatrycznej*, Fizjoterapia, 18 (2), (2010), s 73-80
14. Kotapka-Minc S., Szczudlik A. *Otępienie [w.] Rozpoznawanie i leczenie otępień*, Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otępień, Czelej, Lublin, (2006), s 11-22
15. Littlejohns T. J., Henley W. E., Lang I. A., Annweiler C., Beauchet O., Chaves P., Fried L., Kestenbaum B. R., Kuller L. H., Langa K. M., Lopez O. L., Kos K., Soni M., Llewellyn D. J. *Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease*, Neurology, 2, (2014), s 920-928
16. Wang T., Rumbaugh J.A., Nath A. *Viruses and the brain: from inflammation to dementia*, Clinical Science, 110 (4), (2006), s 393-407
17. Liberski P., Wszolek Z. *Otępienia czołowo-skroniowe*, Czelej, Lublin, (2005), s 31-54
18. Freidl W., Schmidt R., Stronegger W. J., Irmeler A., Reinhart B., Koch M. *Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors*, Journal of Clinical Epidemiology, 49 (1), (1996), s 73-78
19. Hausz-Piskorz B., Buczkowski K. *Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimer'a w warunkach praktyki lekarza rodzinnego*, Forum Medycyny Rodzinnej, 7 (4), (2013), s 198-207
20. Shulman K. I., Shedletsky R., Silver I. *The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly*, International Journal of Geriatric Psychiatry, 1 (2), (2004), s 135-140
21. Powlishtka K. K., Von Dras D. D., Stanford A., Carr D. B., Tsering C., Miller J. P., Morris J. C. *The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia*, Neurology, 59 (6), (2002), s 898-903
22. Blair M., Kertesz A., McMonagle P., Davidson W., Bodi N. *Quantitative and qualitative analyses of clock drawing in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*, Journal of the International Neuropsychological Society, 12 (2), (2006), s 159-165
23. Kotapka-Minc S. *Znaczenie badania neuropsychologicznego w diagnostyce otępienia*, Polski Przegląd Neurologiczny, 3 (2) (2007), s 61-68
24. Holsinger T., Deveau J., Boustani M., Williams J.W. *Does this patient have dementia?*, Journal of the American Medical Association, 297 (21) (2007), s 2391-2404
25. Rongve A., Soennesyn H., Skogseth R., Oesterhus R., Hortobágyi T., Ballard C., Auestad B.H., Aarsland D. *Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: a 5-year prospective cohort study*, BMJ Open, 6, (2016), s 1-7
26. Ryman D.C., Acosta-Baena N., Aisen P.S., Bird T., Danek A., Fox N.C. *Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis*, Neurology, 83 (3) 2014, s 253-260
27. Wysokiński A., Gruszczyński W. *Współczesne koncepcje diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne otępienia czołowo-skroniowego*, Psychiatria Polska, 42 (3), (2008), s 365-376
28. Glosser G., Gallo J. L., Clark C., Grossman M. *Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Neuropsychology, 16 (2), (2002), s 190-196



29. Pasquier F., Lebert F., Grymonpres L., Petit H. *Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia od Alzheimer type*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 58 (1), (1995), s 81-84
30. Cherrier M. M., Mendez M. F., Perryman K. M., Pachana N. A., Cummings J. L. *Frontotemporal dementia versus vascular dementia: differential features on mental status examination*, Journal of the American Geriatrics Society, 45 (5), (1997), s 579-583
31. Ożarowski M., Kupisz J., Torlińska T. *Biologiczne czynniki ryzyka choroby Alzheimer*, Nowiny Lekarskie, 75 (2), (2006), s 193-198
32. Vetulani J. *Starzenie, choroba Alzheimer* i butyrylocholinoesteraza, Psychogeriatrya Polska, 5 (1), (2008), s 1-13
33. Kubiś A.M., Janusz M. *Choroba Alzheimer – nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 62, (2008), s 372-392
34. Dobryszczyka W., Leszek J. *Diagnostyka laboratoryjna choroby Alzheimer*, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 15 (6), (2006), s 1121-1127
35. Albiński R., Kleszczewska-Albińska A., Bedyńska S. *Geriatryczna Skala Depresji (GDS). Trafność i rzetelność różnych wersji tego narzędzia – przegląd badań*, Psychiatria Polska, 45 (4), (2011), s 555-562
36. Domagała A. *Zachowania językowe w demencji*, Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej, Lublin, (2007), s 135-152
37. Szczepańska-Gieracha J., Greń G., Morga P. *Zaburzenia językowe w chorobie Alzheimer*, Alter Ego Seniora, 2 (2), (2014), s 75-77
38. Bidzan L. *Otępienie czołowo-skroniowe. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne*, Geriatria, 6, (2012), s 41-45
39. Borkowska A., Sorbów T. *Ocena neurpsychologiczna w diagnostyce i różnicowaniu otępienia czołowo-skroniowego*, Neurologia i Neurochirurgia Polska, 39 (6), (2005), s 466-475
40. Józwiak A. *Otępienie u osób w wieku starszym*, Geriatria, 2, (2008), s 237-246
41. Opala G. M., Ochudło S. *Poudarowe zaburzenia poznawcze*, Polski Przegląd Neurologiczny, 1 (1), (2005), s 35-43
42. Bellelli G., Magnifico F., Trabucchi M. *Outcomes at 12 months at 12 months in a population of elderly patients discharged from a rehabilitation unit*, Journal of the American Medical Directors Association, 9 (1), (2008), s 55-64
43. Józwiak A., Guzik P., Wysocki H. *Niski State Examination jako czynnik ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego u starszych chorych z niewydolnością serca*, Psychogeriatrya Polska, 1 (2), (2004), s 85-94

## **Różnicowanie wybranych zespołów otępiennych w zakresie badań neuropsychologicznych i neurologicznych**

### **Streszczenie**

Otępienie stanowi duży problem medyczny. Częstość występowania otępienia różni się z wiekiem. Otępienie powoduje zmianę stylu życia całej rodziny i istotnie wpływa na codzienne życie. Chory z otępieniem borykają się nie tylko z objawami swojej choroby, lecz także ze emocjonalnymi i społecznymi jej skutkami. Celem naszej pracy jest analiza różnicowania wybranych zespołów otępiennych w zakresie badań psychologicznych i neurologicznych. Główne przyczyny otępienia to choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe oraz otępienie naczyniopochodne.

Choroba Alzheimera charakteryzuje się postępującą utratą pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych. Otępienie z ciałami Lewy'ego charakteryzuje się również zaburzeniami funkcji poznawczymi oraz mogą występować omamy wzrokowe. Do wiodących objawów w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego należą zaburzenia mowy oraz zaburzenia zachowania. Osoby z demencją naczyniową skarżą się na postępujące upośledzenie funkcji poznawczych, szczególnie po wielu zdarzeniach naczyniowo-mózgowych. W różnicowaniu otępienia, poza badaniem neurologicznym, istotną rolę pełni ocena psychologiczna. Wprowadzono do leczenia nie tylko elementów terapii logopedycznej i psychologicznej celem poprawy komfortu życia, ale potrzebna jest również współpraca wielu dyscyplin. Jednak, pomimo stosowanych wielu różnorodnych modeli badawczych dotyczących leczenia w otępieniu, nie dysponujemy jeszcze skutecznym sposobem leczenia, a przyczyny tych chorób nie są nadal dokładnie poznane.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimera, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe, otępienie naczyniopochodne

## **Differentiation of selected syndromes of dementia in psychological examination and neurological study**

### **Abstract**

Dementia is a major medical problem. Frequency of dementia increases with age. Dementia causes lifestyle changes for the entire family and has a quite high influence on their everyday life. Patients affected by dementia not only deal with the disease symptoms but also with emotional and social effects. The aim of our work is to analyze differentiation of selected syndromes of dementia in psychological examination and neurological study. The main causes of dementia are Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia and vascular dementia. Alzheimer's disease is characterized by progressive memory loss and cognitive dysfunction. Dementia with Lewy bodies is also characterized by progressive impairment disorders and visual hallucinations may be present. The main symptoms of frontotemporal dementia are speech disorders and behavioural disorders. People with vascular dementia present progressive cognitive impairment mainly after multiple cerebrovascular events.

In the clinical diagnosis of dementia, psychological evaluation is an important add-on to neurological examination.

In order to make patients' life easier, it requires for treat not only elements of speech-language and psychological therapy but also multidisciplinary approach. Indeed, despite the use of many diverse research models to treat dementia, the successful treatment as well as causes of this diseases remain unfound.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, vascular dementia

## Otępienie czołowo-skroniowe z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy – opis przypadku

### 1. Wstęp

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal lobar degeneration* – *FTLD*) stanowi niejednorodną grupę schorzeń. Otępienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia* – *FTD*) stanowi 8-15% wszystkich otępień [1-5]. Choroba ta, pojawia się pomiędzy 45 a 65 rokiem życia, w podobnych proporcjach u kobiet i mężczyzn [6, 7]. Występuje od 5 do 7 razy rzadziej niż choroba Alzheimera [1, 8]. Po raz pierwszy została ona opisana w 1892 r. przez Arnolda Picka, w oparciu o przypadek 71-letniego pacjenta z zaburzeniami mowy i pamięci [9]. W FTD, wcześniej występują zaburzenia mowy, zmiany charakterologiczne, osobowości, emocjonalne oraz zaburzenia zachowania, a później deficyty poznawcze, zwłaszcza w zakresie pamięci [3, 5, 7, 10, 11]. U pacjentów mogą występować zachowania społecznie niewłaściwe, nadmierne spożywanie alkoholu oraz agresywność [8]. Zmiany osobowości prowadzą do apatii oraz nastroju depresyjnego. Badanie neuropsychologiczne pełni istotną rolę w diagnostyce otępień [10]. Objawy neurologiczne zwykle nie są obecne we wczesnym stadium choroby [6].

Mutacja genu *MAPT* (*microtubule associated tau protein*), genu białka *tau* lokalizuje się najczęściej w chromosomie 17q21-22, rzadziej w chromosomie 3. Pozytywny wywiad rodzinny stwierdzono u 40-50% chorych [1, 6]. W 1998 r., została wykryta pierwsza mutacja w genie *MAPT* [3, 12]. Od tego czasu zidentyfikowano 40 mutacji w genie *MAPT*. Etiologia choroby nie jest w pełni poznana. Gen białka *tau* jest źródłem 6 syntety-

---

<sup>1</sup> vpetit@onet.pl, Katedra i Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> asiaszkatula@vp.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> a.marzęda16@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup> konrad.rejda@umlub.pl, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

zowanych izoform białka *tau*, które podlegają potranslacyjnym modyfikacjom [3]. W większości postaci FTD, kluczowymi zmianami neuropatologicznymi są nierozpuszczalne złogi posttranslacyjne zmodyfikowanego białka MAP, co pozwala na zaklasyfikowanie choroby do tauopatii. W układzie nerwowym białko *tau* jest białkiem o masie cząsteczkowej około 55 kDa, które stabilizuje mikrotubule w aksonach neuronów i bierze udział m.in. w przekazywaniu sygnałów, w plastyczności oraz w transporcie wewnątrzkomórkowym [3]. Mutacje w obrębie jednej z izoform powodują niestabilność układu mikrotubul oraz kumulowanie się złożeń, czego rezultatem jest obumieranie neuronów [6].

Celem pracy jest przedstawienie opisu przypadku z zespołem otępiennym czołowo-skroniowym oraz trudności w diagnostyce tego schorzenia. Praca jest oparta na opisie przypadku oraz dokonanym przeglądzie literatury dotyczącej otępienia czołowo-skroniowego.

## **2. Opis przypadku**

Omawiany przypadek dotyczy 72-letniego pacjenta, który został przyjęty do Kliniki Neurologii w celu poszerzenia diagnostyki, z powodu postępującego od kilku lat zespołu otępiennego z zaburzeniami mowy.

Według rodziny, od 7 lat uwidaczniało się stopniowe osłabienie aktywności poznawczej pacjenta oraz zaburzenia komunikacji werbalnej. W ostatnim czasie ujawniały się inne objawy deficytów funkcji poznawczych, takie jak: zaburzenia zachowania, apraksja oraz zaburzenia pamięci. Dodatkowo, pacjent jest leczony kardiologicznie – w związku z przewlekłą niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym oraz napadowym migotaniem przedsionków (tu, w ostatnim czasie, uzyskano jednak umiarowanie). Trzy lata temu, u pacjenta wystąpił udar niedokrwienny lewej półkuli mózgu. Dodatkowo, dwa lata temu, pacjent był leczony na Oddziale Psychiatrycznym z powodu zmiany nastroju.

W badaniu neurologicznym, w momencie przyjęcia do Kliniki Neurologii, stwierdzono odruch deliberacyjny: odruch pyszczkowy, afazję niepełną, zespół otępienny, apraksję, niewielki niedowład połowiczny prawostronny – znany po udarze, spowolnienie psychoruchowe oraz według pacjenta nietrzymanie moczu.

W trakcie hospitalizacji, wykonano badanie rezonansu magnetycznego (RM) głowy z użyciem paramagnetyku, które wykazało pojedyncze, nieliczne zmiany w istocie białej obu półkul mózgu o charakterze niedokrwiennym / naczyniopochodnym. Stwierdzono również masywne, nieadekwatne do wieku, uogólnione zaniki korowo-podkorowe, ze szczególnym nasileniem płatów skroniowych, zanikowo poszerzony nieprzemieszczony układ komorowy oraz asymetryczny w zakresie komór bocz-

nych, z przewagą strony lewej. W obrębie struktur wewnątrzczaszkowych nie stwierdza się ognisk patologicznego wzmocnienia po dożylnym podaniu paramagnetyku.

W czasie pobytu w szpitalu, odbyło się badanie logopedyczne i psychologiczne. Pierwsze objawy zaburzeń mowy pojawiły się 7 lat temu. W chwili obecnej, widoczne są trudności komunikacyjne, które utrudniają badanie logopedyczne. Pacjent prezentuje objawy charakterystyczne dla pierwotnej afazji postępującej (PPA). Chory bardzo rzadko inicjuje komunikacje z otoczeniem, usiłuje powtarzać proste słowa, ciągle powtarza niewielką grupę dźwięków i zniekształconych wyrażań. Badanie ujawniło zniesienie mowy spontanicznej. Pacjent w sposób wybiórczy spełnia polecenia, które wymagają wielokrotnego powtórzenia, potwierdzając trudności w rozumieniu mowy. W trakcie próby samodzielnego pisania, ujawniają się persewacje oraz paragrafie. Obecnie, u pacjenta stwierdzono również aleksję. Chory, jednak dobrze rozpoznaje liczby, operuje nimi oraz poprawnie rozwiązuje nieskomplikowane działania arytmetyczne zaprezen-towane pisemnie. W badaniu logopedycznym, stwierdzono postępującą afazję bez płynności mowy.

W badaniu psychologicznym, stwierdzono trudności afektywne w przebiegu zespołu psychoorganicznego, chwiejność emocjonalną, zaburzenia utrzymania uwagi dowolnej, osłabienie aktywności i motywacji poznawczej oraz procesów myślowych. Wynik skali przesiewowej otępienia (*Mini Mental State Examination – MMSE*) wynosi 14. Nie stwierdzono zaburzeń wzrokowo-przestrzennych. U pacjenta, występuje spowolnienie psychoruchowe oraz stereotypy ruchowe. W próbach graficznych, zaobserwowano persewacje oraz dysgrafię. U pacjenta występują zaburzenia nastroju: drażliwość oraz upór. Według rodziny, czasami występują reakcje impulsywne, dziwaczności, zachowania oraz napady agresji i niepokoju. Występuje wzrost aktywności wieczorem. Zaburzenia w zachowaniu stają się męczące dla rodziny. Narastają trudności w codziennym funkcjonowaniu pacjenta. W trakcie hospitalizacji, pacjent przestrzegał zasady higieny osobistej, samodzielnie przyjmował posiłki, jednak chwilami kontakt z nim był utrudniony. Czasami pacjent był spokojny, senny, zdezorientowany, a okresowo pobudzony i agresywny. Zdarzyło się, że z pomocą ochrony musiał on zostać nawet unieruchomiony w łóżku i otrzymać doraźne leczenie uspokajające (Relanium, Haloperidol, Tranxene oraz leki nasenne).

Rozpoznano u pacjenta otępienie czołowo-skroniowe z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy (*afazja niefluentna, progressive nonfluent aphasia – PNA*).

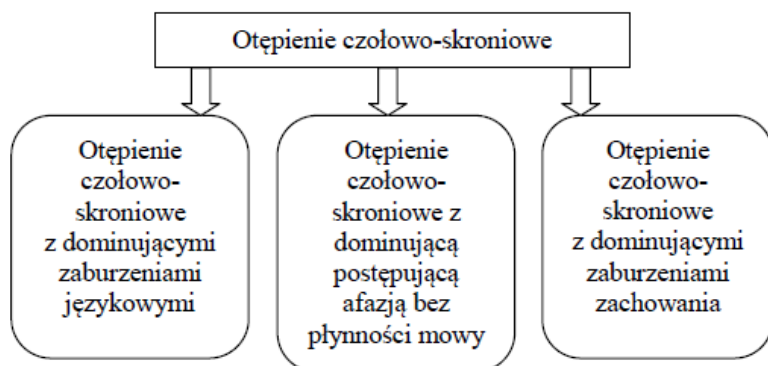
### 3. Dyskusja

Wskazane jest różnicowanie otępienia czołowo-skroniowego z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy z innymi zespołami otępieniami, które przedstawione zostały na rysunku 1. W różnicowaniu choroby z innymi chorobami, zaleca się m.in.: wywiad, badanie neurologiczne, badanie psychiatryczne, logopedyczne oraz obrazowe. W ramach FTLD, występuje głównie otępienie czołowo-skroniowe z dominującą, postępującą afazją bez płynności mowy, otępienie czołowo-skroniowe z dominującymi zaburzeniami zachowania, otępienie semantyczne z dominującymi zaburzeniami językowymi oraz rzadziej otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17 [1]. W otępieniu czołowo-skroniowym z dominującymi zaburzeniami zachowania, stwierdza się impulsywność, odhamowanie, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia zachowania (np. społecznego), stereotypu, perseweracji i kompulsji, a także – może występować zwiększony apetyt na słodczyce i zmiany aktywności seksualnej [6]. W otępieniu semantycznym, z dominującymi zaburzeniami językowymi występują zaburzenia językowe, prowadzące do afazji z zachowaną płynnością mowy; określa się, że mowa jest „pusta” [10]. Nie ma zaburzeń pamięci epizodycznej, lecz występują zaburzenia pamięci semantycznej i słownej [6]. Na początku choroby, nie pojawiają się zaburzenia praktyki, zaś zaburzenia wzrokowo-przestrzenne występują na końcu choroby [10]. W przebiegu otępienia semantycznego, zmiany atroficzne w badaniu RM głowy obejmują głównie płaty skroniowe [6]. W otępieniu czołowo-skroniowym z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy, we wczesnym okresie choroby występują zaburzenia płynności mowy oraz fonemiczne parafazje. Izolowany deficyt językowy występuje co najmniej 2 lata [10]. Ze względu na zachowany krytycyzm, chory skupia się na trudnościach z mówieniem, pogarszając w ten sposób codzienne funkcjonowanie [4]. W badaniach opublikowanych w 2007 r. przez Borroni, wyróżnia się wariant czołowy otępienia czołowo-skroniowego (*frontal variant – fvFTD*) związany z zespołem zaburzeń zachowania oraz wariant skroniowy (*temporal variant – tvFTD*) związany z otępieniem semantycznym [7, 13].

W 1994 r. zostały zaproponowane, przez The Lund Manchester Groups, kryteria diagnostyczne dla FTD, oparte na badaniach klinicznych i diagnostycznych oraz na analizie patomorfologicznej [3, 6, 14].

Do kryteriów behawioralnych opracowanych przez The Lund Manchester Groups, zaliczamy obniżony krytycyzm, zaburzenia myślenia, impulsywność, zaburzenia uwagi, niecierpliwość, wolny postęp choroby, które zostały zaobserwowane u badanego pacjenta. Rodzina pacjenta zauważa postępujące trudności w zachowaniu społecznym. U pacjenta pojawiły się zaburzenia zachowania, zaobserwowano odwrócenie rytmu dobowego. Wraz z postępem

choroby nasiliło się nieprzestrzegania norm społecznych. Do kryteriów afektywnych zaliczamy: depresję, niepokój, myśli samobójcze, lęk, obojętność emocjonalną i brak spontaniczności [6, 14]. Po zaburzeniach mowy, pojawiły się u badanego pacjenta w ciągu kilku lat, zaburzenia nastroju, utrzymania uwagi dowolnej oraz procesów myślowych. Wskazana jest obserwacja dynamiki zaburzeń poznawczych. Wraz z postępem choroby nasiliło się zubożenie emocjonalne oraz utrata empatii. Według Bidzana, dość typowe są zmiany nastroju i stępienie emocjonalne, które mogą być źródłem istotnych problemów w funkcjonowaniu społecznym. Nierzadko występuje apatia, która jest trudno podatna na terapię [5]. Wyniki w testach globalnej oceny funkcji poznawczych są zwykle we wczesnych fazach zespołu czołowo-skroniowego prawidłowe, pomimo widocznych zmian w zachowaniu i funkcjonowaniu chorych [10]. Badany pacjent choruje od dłuższego czasu (od 7 lat), dlatego wynik skali Mini Mental State Examination (MMSE) jest nieprawidłowy i wynosi 14. Dwa lata temu, badany pacjent był leczony na Oddziale Psychiatrycznym. Aktualnie pacjent nie przyjmuje żadnych leków psychiatrycznych. Zaburzenia psychotyczne występują rzadko w chorobie FTD [15]. Typowe dla FTD zaburzenia językowe można zaobserwować we wczesnych stadiach choroby [4]. W kryteriach opracowanych przez The Lund Manchester Groups, zaburzenia mowy charakteryzują się redukcją mowy, stereotypowaniem werbalnym, perseweracją oraz brakiem mowy w późniejszych stadiach [6, 14]. Rodzina badanego pacjenta skarży się od kilku lat na występowanie zaburzeń mowy. Od kilku lat, u badanego nasiliły się zaburzenia mowy, komunikacji werbalnej oraz trudności amnestyczne, które spowodowały ograniczenie kontaktów rodzinnych i społecznych. Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano, u badanego pacjenta, FTD z dominującym obrazem postępującej afazji niepełnej. Zalecona jest terapia logopedyczna nastawiona na jak najdłuższe zachowanie posiadanych przez pacjenta umiejętności. W kryteriach diagnostycznych FTD, orientacja przestrzenna jest zazwyczaj zachowana [6, 14]. We wczesnej fazie choroby nie stwierdza się zaburzeń dotyczących orientacji w czasie i miejscu [10]. U pacjenta, nie stwierdzono zaburzeń wzrokowo-przestrzennych. Do badania funkcji wzrokowo-przestrzennych używa się, między innymi, *test ryzowania zegara*, gdzie osoba badana musi narysować tarczę zegara, nanieść na nią wszystkie cyfry oznaczające godziny oraz zaznaczyć daną godzinę. W chorobie Alzheimera, w początkowym etapie rozwoju choroby, stwierdza się gorsze wyniki tego testu niż u chorych z FTD [10]. Wynik tego testu był nieprawidłowy u badanego pacjenta, jednak przy użyciu innych testów, nie stwierdzono u niego zaburzeń wzrokowo-przestrzennych. Do objawów somatycznych zaliczamy wczesne nietrzymanie moczu oraz wczesne odruchy deliberacyjne, jak odruch pyszczkowy zaobserwowany u pacjenta [6].



Rysunek 1. Podział otępienia czołowo-skroniowego.

Źródło: Opracowanie własne: Talarowska M., Orzechowska A., Karlińska I., Chamielec M., Gałęcki P. *Diagnostyki różnicowa otępienia czołowo-skroniowego – opis przypadku*, *Currents Problems of Psychiatry*, 12 (4) (2011), s 453-460

W badaniach diagnostycznych FTD opracowanych przez The Lund Manchester Groups, brany są pod uwagę następujące elementy: nie tylko nieprawidłowości w testach psychologicznych ale również wynik badania elektroencefalograficznego (EEG) i występowanie w badaniu obrazowym zmian w obrębie płatów czołowych i/lub przedniej części płatów skroniowych [6, 14]. W badaniu RM głowy pacjentów z FTD, stwierdza się zaniki płatów czołowych i/lub skroniowych, które mogą być jednostronne lub dwustronne oraz uszkodzenia podkorowe [7, 10]. W badaniu RM głowy, zmiany zanikowe w przebiegu wariantu czołowego FTD są zazwyczaj symetryczne, w przypadku otępienia semantycznego – zmiany atroficzne obejmują najczęściej płat skroniowy i są zazwyczaj asymetryczne, a w przebiegu FTD z zaburzeniami zachowania – zmiany obejmują najczęściej płat czołowy, płat skroniowy i występuje większa atrofia głowy jądra ogoniastego [6, 16]. U badanego pacjenta, stwierdzono szczególnie zaniki płatów skroniowych oraz asymetrię w zakresie komór bocznych. W badaniu RM głowy, zmiany atroficzne w przypadku PNA, jak u badanego pacjenta dominują po stronie lewej mózgu [6, 14]. Przydatne może być również badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, aby różnicować chorobę z chorobami neuroinfekcyjnymi lub nowotworowymi układu nerwowego [5].

Według The Lund Manchester Groups początek choroby przed 65 rokiem życia i występowanie FTD u krewnych I stopnia potwierdzają rozpoznanie choroby [6, 14]. Według żony pacjenta, nie występuje taka choroba w rodzinie, a żona obserwuje u męża od 7 lat stopniowe osłabienie aktywności poznawczej oraz zaburzenia komunikacji werbalnej, które



zaczęły się w wieku 64 lat. Według Bidzana, choroba najczęściej rozpoczyna się około pięćdziesiątego roku życia [5]. Od momentu rozpoznania, czas trwania FTD to od 2 do 20 lat [2]. Według Wysokińskiego A., czas trwania choroby wynosi od 6 do 8 lat [6]. Według Bidzona, choroba prowadzi do śmierci w ciągu 10 lat [5].

Objawy, wykluczające rozpoznanie, to m.in.: nagły początek choroby związany z urazem głowy, wczesne głębokie zaburzenia pamięci, zaburzenia orientacyjne, wczesna głęboka apraksja, nieprawidłowości w EEG, ataksja mózdkowa oraz mioklonie [9, 14]. Objawy takie nie występują u badanego pacjenta. W omawianym przypadku nie zostało wykonane badanie standardowe EEG. Przy diagnostyce różnicowej, pomocne może być badanie EEG celem różnicowania FTD z innymi chorobami [5].

Leczenie farmakologiczne nie jest wystarczająco skuteczne w zapobieganiu FTD [5]. Badany pacjent nie przyjmuje żadnych leków na poprawienie funkcji poznawczych. W leczeniu choroby Alzheimera (AD), stwierdzono pozytywny efekt stosowania inhibitorów cholinesterazy, jak Donepezylu i Riwastygminy [3, 17]. Inhibitory cholinesterazy nie są jednak skuteczne w leczeniu FTD [5, 6]. W badaniach przeprowadzonych przez Mendez i wsp., stwierdzono nawet, że inhibitory cholinesterazy – jak donepezyl, mogą nasilać zaburzenia zachowania [18]. Memantyna, niekompetycyjny antagonist receptoru NMDA, nie jest obecnie zalecana do stosowania u pacjentów z FTD [19]. Wstępne badania na małych grupach pacjentów sugerowały poprawę zaburzeń zachowania podczas terapii memantyną [20-23]. Późniejsze próby nie potwierdziły, jednakże, poprawy stanu zdrowia [19, 24]. W randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu przeprowadzonym w 2011 r. przez Vercelletto i wsp., nie zaobserwowano istotnych różnic w punktach końcowych pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących memantynę i placebo [24]. Większe badanie z 2009 r. przeprowadzone przez Boxera i wsp., także nie wykazało poprawy stanu klinicznego pacjentów leczonych memantyną, co więcej – częściej występowały u nich działania niepożądane niż w grupie otrzymującej placebo [19].

W żadnej z postaci FTLD nie opracowano skutecznych metod wpływających na zaburzenia funkcji poznawczych. Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) nie zatwierdziła żadnych preparatów jako leków modyfikujących przebieg tej choroby [25]. Obecne leczenie skupia się więc na łagodzeniu objawów choroby i zwiększeniu komfortu życia pacjenta. Osiąga się to poprzez połączenie farmakoterapii oraz terapii zajęciowej, ćwiczeń pamięci, czy pomocy psychologicznej dla pacjenta i jego opiekunów. W leczeniu objawowym FTD, stosowane są również leki przeciwpadaczkowe, jak: karbamazepina i kwas walproinowy, leki przeciwdepresyjne m.in. selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – SSRI*) oraz neuro-

leptyki [6, 11]. SSRI, jak np. Sertralina, Paroksetyna, Fluwoksamina powodują u pacjentów zmniejszenie lęku, impulsywności, odhamowania, powtarzalnych zachowań i zaburzeń odżywiania [26]. Za pomocą Sertraliny, leczono również z powodzeniem pacjentów z odhamowaniem seksualnym [27]. Co ważne, SSRI wydają się poprawiać funkcje behawioralne, jednak nie wpływają na funkcje poznawcze [28]. W otwartym randomizowanym badaniu – na 16 pacjentach z FTD – Moretti i wsp. porównywali skuteczność leczenia Paroksetyną (w dziennej dawce 20 mg) oraz Piracetamem (w dziennej dawce 1200 mg). Po 14 miesiącach leczenia, zaobserwowano istotną poprawę w zakresie objawów behawioralnych, w grupie chorych leczonych Paroksetyną [29]. W leczeniu nasilonych zaburzeń nastroju stosowane są małe dawki Trazodonu [28]. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu Lebert'a i wsp. terapia Trazodonem (150 mg/dobę, następnie 300 mg/dobę) wykazała znaczną redukcję objawów neuropsychiatrycznych w porównaniu do placebo [28, 30]. Terapia farmakologiczna nasilonych zaburzeń zachowania obejmuje także atypowe leki przeciwpsychotyczne, jak: Aripirazol, Olanzapina i Kwetiapina [31]. Pacjenci z FTD są szczególnie narażeni na działania uboczne tych leków (objawy pozapiramidowe), dlatego leki te należy stosować u nich z dużą ostrożnością [31]. Po długotrwałym podawaniu Kwetiapiny nie obserwuje się nadwrażliwości receptora dopaminowego D<sub>2</sub>, dzięki czemu powoduje ona mniej działań niepożądanych [28].

#### **4. Podsumowanie i wnioski**

W zakresie FTLD, znajduje się głównie otępienie czołowo-skroniowe, z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy, otępienie czołowo-skroniowe z dominującymi zaburzeniami zachowania oraz otępienie semantyczne z dominującymi zaburzeniami językowymi [1]. W omawianym przypadku stwierdzono, że u pacjenta, na przestrzeni 7 lat, nastąpiło stopniowe osłabienie aktywności poznawczej oraz postępujące zaburzenia mowy. W ostatnim czasie wystąpiły zaburzenia pamięci, zachowania oraz apraksja. Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano, u badanego pacjenta, otępienie czołowo-skroniowe, z dominującym obrazem postępującej afazji niepełnej. Proces neurodegeneracji FTD obejmuje głównie płaty czołowo-skroniowe mózgu [3]. W monitorowaniu stanu zdrowia, duże znaczenie mają regularne, kontrolne badania psychologiczne. Wskazana terapia logopedyczna może w istotny sposób przyczynić się do dłuższego zachowania posiadanych przez pacjenta umiejętności. Trudności diagnostyczne w FTD wynikają z faktu pewnego podobieństwa do AD [11]. Diagnostyka choroby jest trudna, szczególnie w początkowym okresie, w której objawy nie są charakterystyczne. Aktualnie, leczenie farmakologiczne nie jest wystarczająco skuteczne w zahamowaniu choroby. Badania naukowe dotyczące

otępienia mogą przyczynić się, w przyszłości, do opracowania nowych metod leczenia i wprowadzenia leków skutecznych w zwalczaniu tej choroby. Przyczyniłoby się to do znacznej poprawy jakości życia chorych i poprawy ich funkcjonowania w życiu osobistym i społecznym.

## Literatura

1. Talarowska M., Orzechowska A., Karlińska I., Chamielec M., Gałecki P. *Diagnostyki różnicowa otępienia czołowo-skroniowego – opis przypadku*, Currents Problems of Psychiatry, 12 (4), (2011), s 453-460
2. Seelaar H., Kamphorst W., Rosso S. M., Azmani A. Masdjedi R., de Koning I., Maat-Kievit J. A., Anar B., Donker Kaat L., Breedveld G. J., Dooijes D., Rozemuller J. M., Bronner I. F., Rizzu P., van Swieten J. C. *Distinct genetic forms of frontotemporal dementia*, Neurology, 71 (16), (2008), s 1220-1226
3. Kowalska A. *Genetyka zespołów otępiennych. Część I: Podłoże molekularne otępienia czołowo-skroniowego i parkinsonizm sprzężonego z chromosomem 17 (FTDP-17)*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 63, (2009), s 278-286
4. Ochurlo S., Opala G. *Diagnostyka różnicowa otępienia*, [w.]: *Rozpoznawania i leczenia otępień – Rekomendacja Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otępień (IGERO 2006)* pod redakcją Jakubczyk J., Lublin: Wydawnictwo Czelej, (2006), s 23-28
5. Bidzan L. *Otępienie czołowo-skroniowe. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne*, Geriatria, 6, (2012), s 41-45
6. Wysokiński A., Gruszczyński W. *Współczesne koncepcje diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne otępienia czołowo-skroniowego*, Psychiatria Polska 42 (3), (2008), s 365-376
7. Józwiak J. *Otępienie u osób w wieku starszym*, Geriatria, 2, (2008), s 237-246
8. Hutchinson A. D., Mathias J. L. *Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 78 (9), (2007), s 917-928
9. Pick A. *Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie*. Prager Medicinische Wochenschrift, 17, (1892), s 165-167
10. Borkowska A., Sorbów T. *Ocena neuropsychologiczna w diagnostyce i różnicowaniu otępienia czołowo-skroniowego*, Neurologia i Neurochirurgia Polska, 39 (6), (2005), s 466-475
11. Ziółkowska-Kochan M. *Aspekty neurologiczne chorób otępiennych*, Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej, 2 (2) (2002), s 73-80
12. Froelich S., Houlden H., Rizzu P. Chakraverty S., Baker M., Kwon J., Nowotny P., Isaacs A. Nowotny V., Waunters E., van Baren M. J., Oostra B. A., Handy J., Lannfelt L., Goate A., Hutton M., Lendon C. L., Heutink P. *Construction of a detailed physical and transcript map of the FTDP-17 candidate region on chromosome 17q21*, Genomics, 60, (1999), s 129-136
13. Borroni B., Brambati S. M., Agosti C., Gipponi S., Bellelli G., Gasparotti R., Garibotto V., Di Luca M., Scifo P., Perani D., Padovani A. *Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia*, Archives of Neurology, 64, (2007), s 246-251

14. The Lund and Manchester Groups *Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 57, (1994), s 416-418
15. Gigi A., Pirrotta R., Kelly-Puskas M., Lazignac C., Damsa C. *Behavior disturbances in emergency psychiatry or fronto-temporal dementia diagnosis? A challenge for psychiatrists*, Encephale, 32 (1), (2006), s 775-780
16. Looi J. C., Linberg O., Zandbelt B. B., Ostberg P., Andersen C., Bostes L., Svensson L., Wahlund L. O. *Caudate nucleus volumes in frontotemporal lobar degeneration: differential atrophy in subtypes*, American journal of neuroradiology, 29 (8), (2008), s 1537-1543
17. Vetulani J. *Starzenie, choroba Alzheimera i butyrylocholinoesteraza*, Psychogeriatrya Polska, 5 (1), (2008), s 1-13
18. Mendez M. F., Shapira J. S., McMurtanz A., Licht E. *Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia*, American Journal of Geriatric Psychiatry, 15, (2007), s 84-87
19. Boxer A. L., Knopman D. S., Kaufer D. I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., Mendez M., Kerwin D., Lerner A., Wu C. K., Koestler M., Shapira J., Sullivan K., Klepac K., Lipowski K., Ullah J., Fields S., Kramer J. H., Merrilees J., Neuhaus J., Mesulam M. M., Miller B. L. *Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet Neurology, 12 (2), (2013), s 149-156
20. Swanberg M. M., *Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series*, Alzheimer Disease and Associated Disorders, 21 (2), (2007), s 164-166
21. Diehl-Schmid J., Förstl H., Perneczky R., Pohl C., Kurz A. *A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia*, International Journal of Geriatric Psychiatry, 23 (7), (2008), s 754-759
22. Chow T. W., Graff-Guerrero A., Verhoeff N. P., Binns M.A., Tang-Wai D. F., Freedman M., Masellis M., Black S. E., Wilson A. A., Houle S., Pollock B. G. *Open-label study of the short-term effects of memantine on FDG-PET in frontotemporal dementia*, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 7, (2011), s 415-424
23. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D., Gandhi A., Red D., Martin-Cook K., Svetlik D., Miller B.L. *An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration*, Alzheimer Disease and Associated Disorders, 23 (3), (2009), s 211-217
24. Vercelletto M., Boutoleau-Bretonnière C., Volteau C., Puel M., Auriacombe S., Sarazin M., Michel B. F., Couratier P., Thomas-Antérion C., Verpillat P., Gabelle A., Golfier V., Cerato E., Lacomblez L. *Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results*, Journal of Alzheimer's Disease, 23 (4), (2011), s 749-759
25. Hu B., Ross L., Neuhaus J., Knopman D., Kramer J., Boeve B., Caselli R. J., Graff-Radford N., Mendez M. F., Miller B.L., Boxer A. L. *Off-label medication use in frontotemporal dementia*, American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 25 (2), (2010), s 128-133
26. Mendez M. F. *Frontotemporal dementia: therapeutic interventions*, Frontiers Neurology and Neuroscience, 24, (2009), s 168-178

27. Anneser J. M., Jox R. J., Borasio G. D. *Inappropriate sexual behaviour in a case of ALS and FTD: successful treatment with sertraline*, Amyotrophic Lateral Sclerosis, 8 (3), (2007), s 189-190
28. Huey E. D., Putnam K. T., Grafman J. *A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia*, Neurology, 66 (1), (2006), s 17-22
29. Moretti R., Torre P., Antonello R. M., Cazzato G., Bava A. *Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study*, European Neurology, 49 (1), (2003), s 9-13
30. Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. *Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone*, Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 17 (4), (2004), s 355-359
31. Fellgiebel A., Müller M. J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. *Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism*, The World Journal of Biological Psychiatry, 8 (2), (2007), s 123-126
32. Keressens C. J., Pijnenburg Y. A. *Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia*, European Journal of Neurology, 15 (2), (2008), s 111-112
33. Czarnecki K., Kumar N., Josephs K. A. *Parkinsonism and tardive antecollis in frontotemporal dementia--increased sensitivity to newer antipsychotics?* European Journal of Neurology, 15 (2), (2008), s 199-201

### **Otępienie czołowo-skroniowe z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy – opis przypadku**

#### Streszczenie

Otępienie czołowo-skroniowe jest postępującą chorobą zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego. Otępienie czołowo-skroniowe jest chorobą postępującą, o niejednorodnej etiologii, stanowiącą około 8-15% wszystkich otępień. Choroba ta, występuje od 5 do 7 razy rzadziej niż choroba Alzheimera. Celem naszej pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta z otępieniem czołowo-skroniowym, z dominującą postępującą afazją, bez płynności mowy. 72-letni pacjent został przyjęty do Kliniki Neurologii z powodu zaburzeń osobowości, afektywnych, poznawczych oraz zaburzenia mowy. Zaburzenia zachowania prowadzą do zakłócenia kontaktów społecznych. Badania neuroobrazowe wykazały zaniki korowo-podkorowe, szczególnie w obrębie płatów skroniowych. Rozpoznanie otępienia czołowo-skroniowego jest zadaniem trudnym. Nie udowodniono skuteczności żadnego środka farmakologicznego w hamowaniu choroby.

Słowa kluczowe: otępienie, otępienie czołowo-skroniowe, otępienie czołowo-skroniowe z dominującą postępującą afazją bez płynności mowy

### **Frontotemporal dementia with progressive nonfluent aphasia – case report**

#### Abstract

Frontotemporal dementia is a progressive degeneration of the central nervous system. Frontotemporal dementia is a progressive disease, a heterogeneous etiology, representing approximately 8-15% of all dementia. It occurs from 5 to 7 times less frequently than dementia in Alzheimer disease. The aim of our work is to present a case of frontotemporal dementia with progressive nonfluent aphasia. A 72-year-old patient was admitted to the Department of Neurology due to affective changes, personality changes, cognitive dysfunction and disorders of speech. Behavioral changes lead to the disruption of social contacts. Neuroimaging methods reveal mainly atrophic lesions of the temporal lobes. The diagnostic of frontotemporal dementia is often difficult task. No pharmacological agent has been proved to inhibit this disease.

Keywords: dementia, frontotemporal dementia, frontotemporal dementia with progressive nonfluent aphasia

Oliwia Kopera<sup>1</sup>, Aleksandra Waszczuk<sup>2</sup>, Konrad Rejdak<sup>3</sup>

## **Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych i autoimmunologicznych**

### **1. Wstęp**

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, ang. *multiple sclerosis*) jest jedną z częściej występujących przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym, prowadzącą do zapalnej demielinizacji i uszkodzenia komórek nerwowych oraz ich aksonów. Schorzenie to obserwowane jest u ponad 2,1 miliona osób na świecie, najczęściej wśród przedstawicieli rasy białej, w tym dwukrotnie częściej w populacji kobiet. W Polsce częstość występowania SM szacuje się na 55-57 przypadków na 100000 mieszkańców, z kolei szczyt zachorowań mieści się w przedziale wiekowym pomiędzy 20. a 40 rokiem życia. Przed 10. r.ż. częstość występowania SM odnotowywana jest w grupie 3-5% pacjentów, natomiast po 50. r.ż. u 1-6% z nich. Średni wiek zachorowania wynosi ok. 29 lat [1, 2].

Etiologia SM nie jest do końca poznana. Powszechnie wiadomo, iż jest to wieloogniskowe schorzenie dotyczące istoty białej mózgowia i rdzenia kręgowego, które prowadzi do zniszczenia osłonek mielinowych włókien nerwowych oraz komórek glejowych, odpowiedzialnych za produkcję i regenerację białka mieliny. W patogenezie choroby brane są pod uwagę również czynniki środowiskowe (klimat umiarkowany), genetyczne oraz infekcyjne (głównie infekcje wirusowe) [3].

Klinicznie SM manifestuje się występowaniem różnorodnych objawów neurologicznych, co wiąże się z zajęciem przez proces demielinizacyjny wielu obszarów OUN. Wśród najczęściej spotykanych objawów wymienia się: niedowłady spastyczne kończyn, zaburzenia czucia powierzchownego oraz wibracji, skurcze mięśniowe z osłabieniem siły mięśniowej, zaburzenia widzenia (osłabienie ostrości widzenia, oczopląs, podwójne widzenie), objawy mózdkowe (zaburzenia równowagi, ataksja, mowa skandowana), zaburzenia mowy o typie dyzartrii (mowa z przydźwiękiem nosowym), dysfunkcje zwieraczy (nietrzymanie stolca i moczu) oraz przewlekłe zmęczenie.

---

<sup>1</sup> oliwia\_kopera@hotmail.co.uk, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> k.rejdak@umlub.pl, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ponadto charakterystyczne dla SM jest występowanie rzutów, czyli pojawianie się nowych objawów neurologicznych lub nasilanie się już istniejących, trwające co najmniej 24h bez współistnienia gorączki oraz innych cech infekcji, jednocześnie powodujące pogorszenie się stanu chorego o co najmniej 1 pkt. w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale, Skala Niepełnosprawności Ruchowej). Na podstawie przebiegu choroby oraz stopnia nasilenia objawów klinicznych wyróżnia się kilka postaci SM: rzutowo-remisyjną, wtórnie postępującą, pierwotnie postępującą oraz postępującą z rzutami.

Przechodząc do diagnostyki SM należy pamiętać o wykonaniu nakłucia lędźwiowego i pobraniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wraz z próbką krwi żyłnej, jak również niezwykle ważne jest przeprowadzenie badań obrazowych, ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego (MR). W badaniu PMR charakterystyczny dla SM jest wzrost indeksu IgG do wartości ponad 0,7 oraz obecność prążków oligoklonalnych, które nie są wykrywane w surowicy krwi, co świadczy o intratekalnej (wewnątrzoponowej) produkcji IgG oraz uszkodzeniu bariery krew-mózg. Prążki oligoklonalne wykrywane są u 85-90% pacjentów chorujących na SM [7].

Poniżej przedstawiamy kryteria niezbędne do diagnostyki SM kryteria McDonalda zmodyfikowane w 2010r. (tabela 1.)

Tabela 1. Kryteria McDonalda, 2010r.

Rzuty choroby	Obraz kliniczny	Badania dodatkowe
≥ 2 rzuty	Obiektywne wykazanie ≥ 2 ognisk uszkodzenia OUN lub obiektywne dowody kliniczne przebytego 1 ogniska uszkodzenia	Żadne
2 rzuty	Obiektywne wykazanie 1 ogniska uszkodzenia	Wykazanie wieloogniskowości w badaniu MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut z inną lokalizacją
1 rzut	Obiektywne wykazanie ≥ 2 ognisk uszkodzenia OUN	Wykazanie wieloczasowości w MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut
1 rzut	1 ognisko	Wykazanie wieloogniskowości w MR wg nowych kryteriów Wykazanie wieloczasowości w MR wg nowych kryteriów lub kolejny rzut z inną lokalizacją
Postępujące objawy	Progresja zmian neurologicznych przez rok	Wykazanie minimum 2 z 3 poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloogniskowość w MR wg nowych kryteriów</li> <li>• ≥ 2 ogniska T2 w MR rdzenia</li> <li>• obecne prążki oligoklonalne IgG i/lub podwyższony indeks IgG w CSF</li> </ul>

Źródło: Polman C.H., Reingold S.C., Banwel B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria". *Ann. Neurol.* (2011); 69: 292-302

Tabela 2. Kryteria MR dla wykazania wieloogniskowości zmian według kryteriów McDonalda z 2010 roku

<p>Konieczne wykazanie <math>\geq 1</math> zmiany T2 w minimum 2 z 4 lokalizacji w obrębie OUN:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• okołokomorowo;</li><li>• podkorowo;</li><li>• podnamiotowo</li><li>• w rdzeniu kręgowym</li></ul> <p>Obecność zmian Gd+ nie jest konieczna do wykazania wieloogniskowości. Jeśli u pacjenta występują objawy pniowe lub rdzeniowe, to symptomatycznych zmian nie wlicza się [8].</p>
--

Źródło: Polman C.H., Reingold S.C., Banwel B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria". *Ann. Neurol.* (2011); 69: 292-302

Tabela 3. Kryteria MR dla wykazania wieloczasowości według kryteriów McDonalda z 2010 roku

<p>Konieczne jest wykazanie jednego z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nowe zmiany T2 lub Gd+ w kolejnym MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania;</li><li>• równoczesna obecność asymptomatycznych zmian Gd+ i Gd-, niezależnie od czasu wykonania badania.</li></ul>
--

Źródło: Polman C.H., Reingold S.C., Banwel B. i wsp. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria". *Ann. Neurol.* (2011); 69: 292-302

W związku z tym, iż SM charakteryzuje się dużą różnorodnością i zmiennością przebiegu klinicznego, schorzenie to należy różnicować z wieloma jednostkami chorobowymi. Szczególną uwagę należy zwrócić na schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, mające charakter przewlekły i nawracający, które w swoim obrazie klinicznym przypominają SM, a w badaniu MR wykazują rozsiane zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2 i PD (kryteria diagnostyczne wg McDonalda). Wśród jednostek chorobowych, z którymi należy bezwzględnie różnicować SM wymienia się: chorobę Devica, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ang. *Acute Dissaminated Encephalomyelitis*, ADEM), toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE), zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, chorobę Bęcheta, neurosarkoidozę czy neuroboreliozę.

Ze względu na fakt, iż powyższe schorzenia mogą dotyczyć osób w każdym wieku, a w szczególności ludzi młodych, niezwykle ważne jest przeprowadzenie szybkiej diagnostyki różnicowej umożliwiającej wdrożenie leczenia jeszcze na wczesnym etapie klinicznym, ograniczając w ten sposób postęp choroby oraz stopień niepełnosprawności.



## 2. Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki różnicowej stwardnienia rozsianego z innymi chorobami o podłożu demielinizacyjnym i autoimmunologicznym, obejmującymi: chorobę Devica, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM), toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, neuroboreliozę oraz neurosarkoidozę.

## 3. Material

Praca została napisana na podstawie analizy literatury naukowej pochodzącej z bazy Medline oraz PubMed.

### 3.1. Choroba Devica

#### 3.1.1. Epidemiologia i patogeneza

Drugą co do częstości występowania spośród chorób demielinizacyjnych, a jednocześnie niezwykle ważną w diagnostyce różnicowej SM jest choroba Devica (*Neuromyelitis Optica*, NMO). NMO należy do rzadkich, idiopatycznych jak i zapalnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego o ciężkim i ostrym przebiegu, obejmującym zarówno nerwy wzrokowe jak i rdzeń kręgowy [7]. Choroba Devica spotykana jest na całym świecie, z dziewięciokrotnie wyższą częstością w populacji kobiet w stosunku do mężczyzn. Średni wiek zachorowania wynosi 39 lat, jednakże NMO obserwowane jest również u dzieci jak i u osób po 50. roku życia [8].

Mechanizmy humoralne, biorące udział w patogenezie NMO prowadzą do identyfikacji specyficznych przeciwciał IgG (NMO-IgG, AQP4-IgG, przeciwciała przeciwko akwaporynie-4), wykrywanych w obrębie OUN. NMO-IgG generują charakterystyczny wzór immunohistochemiczny w badaniu immunofluorescencji pośredniej, stanowiącej główną metodę oznaczania poziomu przeciwciał zarówno w surowicy krwi jak i w PMR, przy czym ich stężenie w surowicy jest znacznie wyższe w porównaniu z wartościami uzyskanymi w analizie PMR. Dodatkowo w badaniu histopatologicznym opisywane są ogniska martwicy obejmującej zarówno istotę szarą jak i białą mózgu, natomiast w wyniku aktywacji czynników dopełniacza obserwowane są liczne okołonaczyniowe nacieki zapalne składające się z neutrofilów i eozynofilów [7].

#### 3.1.2. Objawy kliniczne

Choroba Devica manifestuje się ostrym poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Objawy te zazwyczaj pojawiają się samodzielnie i mogą mieć przebieg jednofazowy (bez nawrotów w przyszłości) lub nawracający, w postaci epizodów zapalenia rdzenia

kręgowego czy nerwu wzrokowego lub też obu struktur jednocześnie. Nawracający przebieg choroby jest znacznie częściej obserwowany i jednocześnie wiąże się z obecnością czynników predysponujących, które obejmują: starszy wiek zachorowania, płeć żeńską, mniej nasilone objawy motoryczne po pierwszym ataku zapalenia rdzenia, dłuższy okres remisji oraz współistnienie chorób autoimmunologicznych [7].

Z kolei zapalenie nerwu wzrokowego manifestujące się ubytkami w polu widzenia (mroczek centralny), upośledzeniem widzenia barw oraz silnym bólem gałki ocznej, obserwowane jest zarówno w NMO jak i w SM, jednakże obustronne zapalenie nerwu wzrokowego jest bardziej charakterystyczne dla NMO. Zanik nerwu wzrokowego z towarzyszącym zblednięciem tarczy nerwu częściej występują u pacjentów z NMO w porównaniu do chorych z rozpoznaniem SM. Ponadto, objawy NMO są bardziej nasilone i pozostawiają znacznie większy deficyt neurologiczny [9].

Objęcie procesem chorobowym pnia mózgu przejawia się nieustępliwymi czkawkami, wymiotami, oczopląsem, neuralgią nerwu trójdzielnego, porażeniem mięśni twarzy, a nawet może prowadzić do zaburzeń oddychania. U ok. 30% pacjentów z chorobą Devica obserwuje się objaw Lhermitte'a, napadowe skurcze toniczne czy bóle korzeniowe, natomiast u 15% chorych dochodzi do encefalopatii, zaburzeń czynności podwzgórza oraz funkcji poznawczych.

Wiele z powyższych objawów spotyka się również w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy czy zespół Sjögrena. Obecność specyficznych przeciwciał przeciwjądrowych najczęściej prowadzi do identyfikacji powyższych chorób, jednakże przeciwciała monoklonalne są również powszechne u pacjentów z NMO nie prezentujących objawów klinicznych typowych dla chorób autoimmunologicznych [10].

### **3.1.3. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego**

W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego u większości pacjentów z NMO obserwuje się występowanie nieprawidłowości dotyczących cytozy, stężenia białka oraz obecności prążków oligoklonalnych.

Pleocytoza (1000 leukocytów/mikrolitr) z przewagą neutrofilów występuje u 14-79% pacjentów z NMO. U 46-75% chorych obserwuje się podwyższone stężenie białka w PMR z obecnością interleukin: Il-18, Il-17 i Il-6. Z kolei częstość występowania prążków oligoklonalnych mieści się w zakresie 0-15% u pacjentów z NMO, ponadto, ich obecność może być przejściowa, w przeciwieństwie do SM. Analiza PMR wykazuje pleocytozę u ok. 50% chorych z SM, natomiast u 90% pacjentów obecne są również prążki oligoklonalne. Dodatkowo w przypadku SM obserwuje się podwyższone wartości stężeń neurofilamentów (NFH) oraz kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) [11]. Odwrotnie tendencje obserwuje się w przypadku indeksu IgG, który utrzymuje się w granicach normy u pacjentów z NMO, podczas gdy u chorych na SM jest znacznie podwyższony.

### 3.1.4. Kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie NMO zostały przedstawione w 2006 r. przez D. Wingerchuka, natomiast ich najnowsza aktualizacja pochodzi z 2015 r. Według powyższych kryteriów istnieje możliwość rozpoznania NMO bez wykazania obecności przeciwciał przeciwko akwaporynie 4, co umożliwia podział pacjentów na dwie grupy: z dodatkowymi przeciwciałami przeciwko akwaporynie 4 oraz bez obecności powyższych przeciwciał z zastrzeżeniem, iż w ostatniej grupie muszą zostać spełnione dodatkowe kryteria kliniczne i rezonansowe (tabela 4-6).

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne NMO z obecnością AQP4-IgG (2015)

<ul style="list-style-type: none"><li>• przynajmniej jeden objaw główny</li><li>• obecność AQP4 – IgG w surowicy</li><li>• wykluczenie innych chorób</li></ul> <p>Objawy główne:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zapalenie nerwu wzrokowego</li><li>• zapalenie rdzenia kręgowego</li><li>• objawy z area postrema (pole najdalsze): czkawka lub nudności i wymioty</li><li>• objawy pniowe</li><li>• narkolepsja objawowa lub ostry zespół międzymózgowiowy</li><li>• zespół objawów z OUN z typowymi dla NMO zmianami w mózgowiu</li></ul>
--

Źródło: Flanagan E.P., Weinshenker B.G., Krecke K.N., Lennon V.A., Lucchinetti C.F., McKeon A., Wingerchuk D.M., Shuster E.A., Jiao Y., Horta E.S., Pittock S.J.: *Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*. JAMA Neurol. (2015 Jan); 72(1): 81-7

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne dla NMO bez AQP4-IgG lub nieznanym statusem AQP4-IgG (2015)

<ul style="list-style-type: none"><li>• przynajmniej dwa objawy główne spełniające następujące dodatkowe wymogi:<ol style="list-style-type: none"><li>1. przynajmniej jednym z objawów głównych musi być zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego lub zespół objawów z area postrema</li><li>2. objawy rozsiane w przestrzeni (przynajmniej dwa odmienne lokalizacyjnie objawy główne)</li><li>3. spełnienie dodatkowych kryteriów rezonansowych</li></ol></li><li>• nie stwierdzenie obecności AQP4-IgG lub test niemożliwy do wykonania</li><li>• wykluczenie innych chorób</li></ul>
--

Źródło: Flanagan E.P., Weinshenker B.G., Krecke K.N., Lennon V.A., Lucchinetti C.F., McKeon A., Wingerchuk D.M., Shuster E.A., Jiao Y., Horta E.S., Pittock S.J.: *Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*. JAMA Neurol. (2015 Jan); 72(1): 81-7

Tabela 6. Dodatkowe kryteria rezonansowe dla NMO bez AQP4-IgG (2015)

<ul style="list-style-type: none"><li>• zapalenie nerwu wzrokowego (MRI prawidłowy lub zmiany w istocie białej lub zmiany <math>&gt;1/2</math> długości nerwu lub w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych)</li><li>• zapalenie rdzenia kręgowego (zmiany co najmniej obejmujące 3 segmenty rdzenia lub atrofia)</li><li>• zespół objawów pochodzących z area postrema (ognisko w NMR o tej lokalizacji)</li><li>• zespół pniowy (ognisko w NMR o tej lokalizacji)</li></ul>
--

Źródło: Flanagan E.P., Weinshenker B.G., Krecke K.N., Lennon V.A., Lucchinetti C.F., McKeon A., Wingerchuk D.M., Shuster E.A., Jiao Y., Horta E.S., Pittock S.J.: *Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*. JAMA Neurol. (2015 Jan); 72(1): 81-7

### 3.1.5. Leczenie

Leczenie NMO obejmuje zarówno profilaktykę jak i terapię ostrych ataków choroby. W grupie pacjentów z ostrymi atakami NMO lub zespołem wysokiego ryzyka wystąpienia częstych nawrotów choroby, a szczególnie u tych chorych, którzy są NMO-IgG seropozytywni, zaleca się wprowadzenie wczesnego leczenia profilaktycznego [13]. W pierwszej linii stosuje się terapię immunosupresyjną, obejmującą azatioprynę (2,5-3 mg/kg/dobę) lub rytuksymab (dwie infuzje 1 g rytuksymabu w odstępie 2 tygodni lub 4 infuzje w ciągu tygodnia w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała). W przypadku niepowodzenia terapii I rzutu lub wystąpienia przeciwwskazań do jej zastosowania, zaleca się włączenie mitoksantronu (12 mg/m<sup>2</sup>), metotreksatu (50 mg/tydzień) lub mykofenolanu mofetylu. Z kolei użycie rekombinowanych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi IL-6 (tokalizumab) uznawane jest za trzecią linię terapeutyczną, która może mieć zastosowanie w najcięższych przypadkach.

U pacjentów z ostrym przebiegiem NMO zaleca się włączenie wyższej dawki metyloprednizonu (1g dziennie przez 5 dni). Następnie, jeśli stan pacjenta nie ulega poprawie należy wykonać zabieg plazmaferezy lub immunoadsorbcji.

Należy również mieć na uwadze fakt, iż leki immunomodulujące stosowane w terapii stwardnienia rozsianego (interferon  $\beta$ ) jak również natalizumab czy fingolimod są nieskuteczne w leczeniu NMO, a nawet wykazują działanie szkodliwe, gdyż mogą zaostrzyć objawy choroby oraz zwiększyć częstość nawrotów NMO [9].

## 3.2. Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM)

### 3.2.1. Epidemiologia i patogeneza

ADEM jest przewlekłą, autoimmunologiczną i demielinizacyjną chorobą OUN mającą przebieg nawrotowy podobnie do SM. Dorośli stanowią mniej niż 3% chorych. Średni wiek zachorowania mieści się w przedziale 5-8 lat z niewielką przewagą chłopców w stosunku do dziewcząt 1,3:1. ADEM często poprzedzone jest zakażeniem wirusowych lub bakteryjnym, związanym najczęściej z infekcją górnych dróg oddechowych jak również może stanowić groźne powikłanie poszczepienne. Do tej pory zidentyfikowano wiele patogenów uznawanych za przyczynę rozwoju choroby obejmujących: wirus Coxiackie, koronawirus, wirus cytomegalii, wirus opryszczki, wirus Epsteina-Barr, wirus zapalenia wątroby typu A, wirus ludzkiej grypy, wirus odry, ospy wietrznej czy różyczki [14]. Wśród patogenów bakteryjnych wymienia się m.in. zakażenie wywołane przez: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydię*, *Leptospirę*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsie* oraz paciorkowce beta-hemolizujące.

W 2005 roku Tselis i Lisak opublikowali dane (przedstawione w tabeli 4) na temat częstości występowania ADEM po przebyciu choroby wirusowej lub po szczepieniu ochronnym (tabela 7).

Tabela 7. Częstość ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (ADEM) po przebyciu chorób wirusowych lub szczepień ochronnych

Odra	1: 1 000
Szczepienie przeciw ospie	1:65 – 1:300 000
Ospa wietrzna	1:10 000
Różyczka	1:20 000
Szczepienie przeciw wścieklicznie	1:7 000 – 1:500 000

Źródło: Hara T.: Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): its diagnostics criteria and therapy. Nihon Rinsho. (2013 May); 71(5): 887-92

W powyższej pracy największą uwagę zwraca dosyć częsta korelacja pomiędzy zakażeniem wirusem odry oraz ospy wietrznej u dzieci a wystąpieniem ADEM, przy stosunkowo rzadkim współwystępowaniu objawów zapalenia mózgu po szczepieniu ochronnym przeciw wścieklicznie.

### 3.2.2. Objawy kliniczne

W zależności od miejsca uszkodzenia OUN, w przebiegu ADEM obserwuje się dużą różnorodność pod względem rodzaju oraz nasilenia objawów neurologicznych. Zazwyczaj pierwszą manifestacją kliniczną choroby są objawy występujące 1-3 tygodni po szczepieniu lub przebyciu infekcji obejmujące: bóle głowy i mięśni, wymioty oraz gorączkę. Następnie

obserwuje się objawy neurologiczne związane z rozszanym uszkodzeniem OUN, w tym: ostry niedowład połowiczny, ataksję mózdkową, neuropatie nerwów czaszkowych (w tym zapalenie nerwu wzrokowego podobnie jak w SM) czy zapalenie rdzenia (podobnie jak w przypadku NMO). Objawy zapalenia nerwu wzrokowego obejmują: silne dolegliwości bólowe przy poruszaniu gałką oczną, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego, a nawet utratę wzroku. Dodatkowo dołączają się objawy ze strony układu autonomicznego, w szczególności dotyczące zaburzeń w obrębie przewodu pokarmowego (zaparcia) oraz pęcherza moczowego (zatrzymanie moczu). Choroba ma przebieg piorunujący, tzn. progresja początkowych objawów klinicznych do ciężkich deficytów neurologicznych zajmuje od 4 do 7 dni. Ponadto u ok. 30% pacjentów dochodzi do pojawienia się zaburzeń psychicznych. Szacuje się, iż w 10-15% przypadków choroba ma przebieg śmiertelny. Z kolei w postaci mózdkowej lub rdzeniowej rokowanie jest nieco korzystniejsze.

### 3.2.3. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Badanie PMR w przebiegu ADEM nie wykazuje specyficznych odchyłeń od normy. Zazwyczaj obserwuje się niewielką pleocytozę z przewagą limfocytów, nie przekraczającą 10 komórek w 1 mikrolitrze PMR, a także wzrost stężenia białka (<100 mg/dl), poziomu immunoglobulin oraz zasadowego białka mieliny, którego obecność świadczy o obecności procesu demielinizacyjnego. Sporadycznie mogą pojawić się również prążki oligoklonalne (jednakże są one o wiele bardziej specyficzne dla SM) [17]. Ponadto w wielu przypadkach badanie PMR może zawierać wynik prawidłowy.

### 3.2.4. Kryteria rozpoznania ADEM

W poniższej tabeli przedstawiamy obowiązujące kryteria rozpoznania ADEM.

Tabela 8. Kryteria rozpoznania ostrego rozszanego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*acute disseminated encephalomyelitis* – ADEM)

Podostra encefalopatia (zaburzenia stanu przytomności, zachowania lub funkcji poznawczych)
Ewolucja objawów w czasie od 1 tygodnia do 3 miesięcy; nowe objawy, obejmujące ogniskowe/wielogniskowe zespoły demielinizacji, takie jak zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego, mogą rozwijać się w ciągu pierwszych 3 miesięcy od zachorowania, pod warunkiem że nie są rozdzielone przez okres całkowitej remisji wyjściowych objawów (kiedy to rozpoznaje się MS)
Stan kliniczny poprawia się lub dochodzi do całkowitego wyzdrowienia, chociaż może utrzymywać się rezydualny deficyt neurologiczny
MRI ujawnia przede wszystkim objawowe zmiany w obrębie istoty białej, które: <ul style="list-style-type: none"> <li>• są zmianami świeżymi (odległe czasowo zmiany, którym towarzyszy</li> </ul>

encefalomalacja podają w wątpliwość rozpoznanie, jeśli nie można ich wytłumaczyć inaczej niż istnieniem odległej czasowo choroby demielinizacyjnej);

- są zmianami mnogimi, rzadko pojawia się pojedyncza i duża zmiana ogniskowa;
- są zlokalizowane nad-, podnamiotowo lub w obu obszarach;
- zwykle obejmują przynajmniej jedną dużą zmianę (1-2 cm średnicy);
- wykazują różnego stopnia wzmocnienie po podaniu gadolinu (wzmocnienie gadolinowe nie jest wymagane);
- mogą współistnieć ze zmianami zlokalizowanymi w obrębie zwojów podstawy, jednak nie jest to wymagane.

Źródło: Katz Sand I.B., Lublin F.D.: *Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis*. Continuum (Minneapolis Minn) (2013 Aug); 19(4 Multiple Sclerosis): 922-43

### **3.2.5. Diagnostyka różnicowa**

W przypadku gdy objawy rozsianego uszkodzenia OUN występują u osób dorosłych i nie są poprzedzone infekcją lub szczepieniem, niezwykle trudno jest rozróżnić ADEM od rzutu SM. Do charakterystycznych objawów ADEM pozwalających na diagnostykę różnicową z SM należą: zaburzenia przytomności, drgawki, afazja oraz obecność objawów oponowych. W badaniu PMR analogicznie do SM stwierdza się obecność prążków oligoklonalnych IgG, jednakże w ADEM wraz z czasem trwania choroby dochodzi do zaniku IgG, czego nigdy nie obserwuje się u pacjentów z SM. Dodatkowo niezwykle ważne jest wykonanie badania MR OUN. W ADEM opisywane są duże, obszerne zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2 i PD z cechami obrzęku wokół nich, zlokalizowane w obrębie istoty szarej oraz białej mózgu. Ponadto większość zmian ulega wzmocnieniu po podaniu gadoliny, co odróżnia to schorzenie od SM, w którym tylko nieliczne zmiany ulegają wzmocnieniu kontrastowemu. W celu potwierdzenia rozpoznania ADEM, zaleca się wykonywanie kontrolnych badań MR OUN, w których możliwe jest uwidocznienie regresji starych zmian i brak nowych, w przeciwieństwie do rozsiania w czasie i przeszerzeni, które jest obserwowane u pacjentów z SM.

### **3.2.6. Leczenie**

W celu ograniczenia procesu zapalnego, w przebiegu ADEM stosuje się wysokie dawki kortykosterydów podawanych dożylnie- (metyloprednizolon w dawce 30 mg / kg masy ciała u dzieci oraz do 1000 mg dziennie u osób dorosłych) przez okres od 3 do 5 dni. Z kolei w terapii drugiej linii można włączyć immunoglobuliny, podawane również we wlewie dożylnym.

### 3.3. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

Toczeń rumieniowaty jest jedną z najczęstszych układowych chorób tkanki łącznej o podłożu autoimmunizacyjnym, w przebiegu której dochodzi do powstania licznych uszkodzeń wielonarządowych obejmujących zarówno skórę, narządy wewnętrzne jak i OUN [19]. Choroba może mieć bardzo zróżnicowany przebieg – od postaci łagodnych do ciężkich przypadków, zagrażających zdrowiu jak i życiu pacjenta.

Patogeneza SLE nie została do końca poznana, wiadomo jednak, że zachorowanie wiąże się z obecnością czynników predysponujących, zarówno genetycznych jak i środowiskowych (ekspozycja na światło, czynniki hormonalne: estrogeny, prolaktyna, zakażenia, w tym głównie wirusowe oraz leki). Początek choroby najczęściej obserwowany jest w przedziale wiekowym między 16. a 55. rokiem życia, z przewagą zachorowań u kobiet w stosunku 8:1, jednakże przypadki SLE odnotowywane są również u dzieci. Wśród najczęstszych objawów chorobowych wymienia się: zmęczenie, utratę masy ciała, stany podgorączkowe jak również zmiany skórne występujące po ekspozycji na światło. W badaniach laboratoryjnych obserwowana jest niedokrwistość, leukopenia oraz trombocytopenia. Objawy ze strony układu nerwowego występują dosyć często i obejmują przede wszystkim zaburzenia neuropsychiatryczne NPSLE (*neuropsychiatric lupus erythematosus*) pod postacią: przejściowych zaburzeń niedokrwienia mózgu (*Transient Ischemic Attacks*, TIA), udaru mózgu, bólów głowy neuropatii, miastenii, napadów drgawkowych, płasawicy, objawów psychotycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych [20-22]. Wśród innych objawów, które jednocześnie stanowią kryterium różnicujące SLE od SM wymienia się: zapalenie nerwu wzrokowego, mielopatię oraz zespół demielinizacyjny. Dodatkowo ogólne osłabienie, zaburzenia czucia głębokiego, zespół mózdkowy czy drętwienie kończyn mogą przypominać SM, podczas gdy bóle głowy, napady drgawkowe, zaburzenia funkcji poznawczych, epizody udarowe oraz objawy psychotyczne różnicują obie jednostki chorobowe [2]. Ponadto badanie MR OUN w SLE wykazuje obecność niewielkich, hiperintensywnych ognisk w istocie białej mózgu, lokalizujących się w obszarze podkorowym w odróżnieniu do lokalizacji charakterystycznych dla chorych z SM, gdzie zmiany demielinizacyjne opisywane są również w obszarze okołokomorowym oraz w ciele modzelowatym [23]. Nierzadko w przypadku SLE spotykane jest zajęcie obwodowej części układu nerwowego, co wskazuje na możliwość wykluczenia rozpoznania SM.

### 3.4. Zespół Sjögrena

Zespół Sjögrena należy do przewlekłych, zapalnych chorób autoimmunologicznych z grupy kolagenoz, w przebiegu których dochodzi do licznych nacieków limfocytarnych w obrębie gruczołów wydzielania



zewnątrznego. Etiologia choroby nie została do końca poznana [2]. Uszkodzeniu ulega głównie tkanka ślinianek oraz gruczołów łzowych. Wśród najczęstszych objawów zespołu wymienia się suchość błon śluzowych zarówno w obrębie jamie ustnej, rogówki oraz spojówek. Z kolei w badaniach laboratoryjnych można spodziewać się pancytopenii, wzrostu poziomu OB, hipergammaglobulinemii czy obecności przeciwciał przeciw komórkom nabłonka przewodów wyprowadzających ślinianek [24].

W 20-25% przypadków zespołu Sjögrena dochodzi do zajęcia również OUN. Objawy neurologiczne mogą łudząco przypominać rzutoworemi-syjną postać SM, w związku z obserwowaną afazją, ataksją, porażeniem międzyjadrowym, niedowładem kończyn, jak również poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego czy zapaleniem nerwu wzrokowego. Badanie PMR zwykle wykazuje podwyższony indeks IgG, a niekiedy obecność prążków oligoklonalnych. Z kolei w badaniu MR OUN można zaobserwować zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i PD bardzo podobne do tych, które są obserwowane w SM. Występowanie przeciwciał anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B, hipergammaglobulinemia, jak również objawy związane z powiększeniem ślinianek, nacieki limfocytarne wokół przewodów ślinowych w badaniu histopatologicznym oraz brak wydzielania śliny i łoż testach diagnostycznych, stanowczo przemawiają za rozpoznaniem zespołu Sjögrena.

### **3.5. Zespół antyfosfolipidowy (APS)**

Zespół antyfosfolipidowy jest również autoimmunologiczną, jednakże niezapalną chorobą reumatyczną, charakteryzująca się zwiększonym wytwarzaniem czynników prozakrzepowych, obejmujących przeciwciała antyfosfolipidowe (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe i przeciwciała przeciwko B2-glikoproteinie I). Przeciwciała te mogą również pojawiać się u chorych z SM, jednakże częstość ich występowania waha się w przedziale od 2 do 44% [25]. Zespół antyfosfolipidowy objawia się głównie zakrzepicą żylną i tętniczą różnych narządów (płuca, nerki, serce, jelita) oraz występowaniem częstych poronień. Natomiast główny problem ze strony OUN stanowią udary niedokrwienne mózgu, TIA, otępienie naczyniopochodne, płasawica, mielopatia poprzeczna rdzenia kręgowego jak również napady padaczkowe

W MR OUN stwierdza się hiperintensywne zmiany w sekwencji T2 i PD leżące podkorowo w przeciwieństwie do SM, gdzie zmiany te lokalizują się głównie okołokomorowo. Ważne w diagnostyce różnicowej z SM jest również badanie PMR, gdyż w przypadku APS nie obserwuje się występowania prążków oligoklonalnych w przeciwieństwie do SM. Niezwykle istotne jest szybkie rozpoznanie choroby, ze względu na możliwość wystąpienia katastrofalnego APS niosącego za sobą poważne powikłania, w tym zakrzepicę wielonarządową.

### **3.6. Neurosarkoidoza**

Sarkoidoza jest ziarniniakową chorobą układową, której etiologia nie została do końca poznana. Schorzenie to występuje najczęściej w przedziale wiekowym 20-40 lat z niewielką przewagą u kobiet. Procesem chorobowym zajęte są najczęściej płuca oraz węzły chłonne wnek [26]. Zmiany w układzie nerwowym występują u ok. 5-10% pacjentów, natomiast w przypadku 1% choroba ogranicza się wyłącznie do układu nerwowego [27]. Zmiany te lokalizują się najczęściej w oponach mózgu, nerwach czaszkowych, podwzgórzu oraz rdzeniu kręgowym [28]. Spośród nerwów czaszkowych najczęściej zajęty jest nerw twarzowy (VII) z towarzyszącym zapaleniem ślinianki przyusznej i błony naczyniowej, jak również nerw wzrokowy wraz z zapaleniem tarczy oraz pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego. Proces chorobowy może również dotyczyć nerwu trójdzielnego (V) oraz nerwu przedsionkowo-ślimakowego (VIII) ze współistniejącymi zaburzeniami czucia, słuchu oraz równowagi [29]. Objawy związane z zajęciem podwzgórza obejmują: zaburzenia miesiączkowania (wtórny brak miesiączki), zaburzenia termoregulacji, hipoglikemię oraz moczówkę prostą. Schorzenie to często ulega remisji, jednakże może przybrać postać przewlekłe postępującą.

Sarkoidoza swoim przebiegiem może przypominać szczególnie rzutowo-remisyjną postać SM, manifestując się zmiennym nasileniem objawów neurologicznych obejmujących: ataksję, niedowłady piramidowe, neuropatie nerwów wzrokowych oraz objawy rdzeniowe. W diagnostyce różnicowej należy zwrócić szczególną uwagę na wynik badania PMR, w którym obserwuje się pleocytozę (do kilku tysięcy) z przewagą limfocytów, spadek stężenia glukozy oraz wzrost stężenia białka. Ponadto prążki oligoklonalne, zwiększone stężenie IgG i wzrost indeksu IgG w PMR zauważalne są dość często podobnie jak w przypadku SM. Jednakże wzrost aktywności enzymu konwertującego oraz podwyższony wskaźnik CD4:CD8 w surowicy krwi są charakterystyczne dla neuroboreliozy [30]. W badaniu MR głowy można zaobserwować obecność ziarniniaków w obrębie OUN w obrazach T2-zależnych. Zalecana jest również biopsja węzła chłonnego, spojówki, skóry czy ślinianki z badaniem histopatologicznym w celu postawienia ostatecznego rozpoznania choroby.

### **3.7. Neuroborelioza**

Borelioza stanowi wieloukładową chorobę zakaźną, wywoływaną przez krętki *Borrelia burgdorferi*, przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Wśród wczesnych objawów choroby wymienia się rumień wędrujący, któremu mogą towarzyszyć objawy grypopodobne. Z kolei do objawów neurologicznych obserwowanych u ok. 15% nieleczonych pacjentów należą: sztywność karku, bóle głowy i mięśni, porażenie nerwów czaszkowych (głównie nerwu VII), do których w późniejszym etapie choroby

może dołączyć zapalenie korzeni nerwowych wraz z polineuropatią i encefalopatią [31].

W diagnostyce neuroboreliozy wykorzystuje się przede wszystkim badanie PMR, w którym, analogicznie do SM pojawiają się prążki oligoklonalne z podwyższonym wskaźnikiem IgG, jak również wzrostem stężenia białka oraz pleocytozy. Istotnie jest wykonanie badań immunologicznych, które w przypadku boreliozy potwierdzą obecność przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferii* w klasie IgM i IgG zarówno w PMR jak i w surowicy krwi. Ich obecność nie wyklucza jednak SM, gdyż zdarzają się przypadki współistnienia obu jednostek chorobowych. Ponadto w badaniu MR głowy u pacjentów z neuroboreliozą obserwuje się hiperintensywne, rozsiane zmiany w sekwencjach T2 i PD, podobne do zmian opisywanych w SM [32].

#### **4. Podsumowanie**

Stwardnienie rozsiane jest jedną z częściej występujących chorób neurologicznych, przebiegu której nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. W diagnostyce różnicowej SM należy uwzględniać inne choroby demielinizacyjne oraz choroby reumatyczne o podłożu autoimmunologicznym, ze względu na ich podobny do SM obraz kliniczny. Istotny jest również fakt, iż pierwsze objawy wielu z tych jednostek chorobowych rozpoczynają się między 20. a 40. r. ż. oraz wykazują powolny i postępujący przebieg kliniczny. Dostyc często neuroobrazowanie MR oraz badanie PMR nie przynoszą jednoznacznych odpowiedzi. W związku z tym w wielu przypadkach decydujące są wyniki badań serologicznych w kierunku obecności swoistych przeciwciał w wysokich mianach, potwierdzających rozpoznanie choroby autoimmunologicznej (SLE, zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy). Dlatego też tak istotne jest postawienie właściwej diagnozy, ze względu na możliwość wdrożenia wczesnego leczenia immunomodulującego w przypadku SM i ograniczenie postępu choroby. Należy jednak zachować czujność, gdyż błędne rozpoznanie, a co za tym idzie nieodpowiednie leczenie mogą stać się przyczyną zaostżeń innych chorób autoimmunologicznych, jak w przypadku zastosowania interferonu- $\beta$  w leczeniu SLE.

#### **Literatura**

1. Potemkowski A. *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna*, Aktualn Neurol, (2009), 9 (2), 116-125
2. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane*, Termedia, Poznań, (2006)
3. Kleniewska A., Wałusiak-Skorupa J., Lewańska M. *Dobre praktyki w opiece profilaktycznej: opieka profilaktyczna i problemy związane z aktywizacją zawodową osób niepełnosprawnych ze stwardnieniem rozsianym*, Medycyna Pracy, (2012), 63 (6) 667-675

4. Bonek R., Maciejek Z. *Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego*, Aktualn Neurol, (2009), 9 (2), 116-125
5. Bartosik-Psujek H. *Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym*, Via Medica, (2012), ISSN 1734-5251
6. Polman C. H., Reingold S. C., Banwel B. i wsp. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria"*, Ann. Neurol., (2011), 69: 292-302
7. Lana-Peixoto M. A., *Devic's neuromyelitis optica: a critical review*, Arq Neuropsiquiatr, (2008), 66(1): 120-138
8. De Sèze J., Kremer L., Collongues N. *Neuromyelitis optima spectrum disorder (NMOSD): A new concept*, Rev. Neurol., Paris, (2016 Apr-May); 172(4-5): 256-62
9. Sato D. K., Lana-Peixoto M. A., Fujihara K., de Seze J. *Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optima spectrum disorders: evolution and current status*, Brain Pathol., (2013 Nov), 23 (6): 647-60
10. Ratelade J., Verkman A. S. *Neuromyelitis optima: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies*, Int J Biochem Cell Biol., (2012 Sep), 44(9); 1519-30
11. Majed M., Fryer J. P., McKeon A., Lennon V. A., Pittock S. J. *Clinical utility of testing AQP4-IgI In CSF: Guidance for physicians*, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, (2016 Apr), 20; 3(3): e231
12. Wingerchuk D. M., Banwell B., Bennett J. L., Cabre P., Carroll W., Chitnis T., de Seze J., Fujihara K., Greenberg B., Jacob A., Jarius S., Lana-Peixoto M., Levy M., Simon J. H., Tenenbaum S., Traboulsee A. L., Waters P., Wellik K. E., Weinshenker B. G. *International Panel for NMO Diagnosis.: International consensus diagnostics criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*, Neurology, (2015 Jul) 14, 85 (2): 177-89
13. Flanagan E. P., Weinshenker B. G., Krecke K. N., Lennon V. A., Lucchinetti C. F., McKeon A., Wingerchuk D. M., Shuster E. A., Jiao Y., Horta E. S., Pittock S. J. *Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*, JAMA Neurol., (2015 Jan), 72(1): 81-7
14. Tenenbaum S., Chitnis T., Ness J., Hahn J. S. *International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis*, Neurology, (2007), 68 (16 Suppl 2): 23-36
15. Berzero G., Cortese A., Ravaglia S., Marchioni E. *Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants*, Expert Rev Neurother., (2016), 16(1): 83-101
16. Hara T. *Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): its diagnostics criteria and therapy*, Nihon Rinsho, (2013 May), 71(5): 887-92
17. Lee Y. J. *Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course*, Korean J Pediatr., (2011), 54(6): 234-240
18. Katz Sand I. B., Lublin F. D. *Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis*, Continuum (Minneapolis Minn), (2013 Aug), 19(4 Multiple Sclerosis): 922-43
19. Hawro T., Bogucki A., Sysa-Jędrzejowska A. i wsp. *Zaburzenia neurologiczne u chorujących na toczeń rumieniowaty układowy*, Pol. Merkur. Lekarski, (2009), 26: 43-48

20. Popescu A., Kao A. H. *Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*, Curr. Neuropharmacol., (2011), 9, 449-457
21. Rowland L. P., Olarte M. R. *Układowe zapalenia naczyń*, [W]: Rowland L. P. (red.) *Neurologia Merritta*, Urban & Partner, Wrocław (2008)
22. Perl A. *Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus*, Autoimmunity, (2010), 43: 1-6
23. Lu X. Y., Zhu C. Q., Qian J., Chen X. X., Ye S., Gu Y. Y. *Intrathecal cytokine and chemokine profiling In neuropsychiatric lupus or lupus complicated with central nervous system infection*, Lupus, (2010 May), 19(6): 689-95
24. Ramos-Casals M., Solans R., Rosas J. i wsp., GEMESS Study Group *Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients*, Medicine, Baltimore, (2008), 87: 210-219
25. Szmyrka-Kaczmarek M., Pokryszko-Dragan A., Pawlik B. i wsp. *Antinuclear and antiphospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis*, Lupus (2012), 21, 412-420
26. Drozdowski W. *Neurosarkoidoza – problemy diagnostyczne i terapeutyczne*, Pol. Przegl. Neurol., (2010), 6 (supl. A), 57-59
27. Jeny F., Bouvry D., Freynet O., Soussan M., Brauner M., Planes C., Nunes H., Valeyre D. *Management of sarcoidosis In clinical practice*, Eur Respir Rev. (2016 Jun), 25(140): 141-50
28. Losy J. *Diagnostyka różnicowa w stwardnieniu rozsianym*, Polski Przegląd Neurologiczny, (2008), 4 supl. A: 76-77
29. Tsao C. Y., Lo W. D., Rusin J. A. i wsp. *Isolated neurosarcoidosis presenting as headache and multiple brain and spinal cord lesions mimicking central nervous system metastases*, Brain Dev., (2007), 29: 514-518
30. Horynieccki M., Konieczna M., Torbus M., Pierzchała K., Wawrzyńczyk M., Łabuz-Roszak B. *Neurosarcoidosis – clinical characteristics, diagnosis and treatment*, Wiad Lek., 92(016), 69(1 Pt 2): 92-8
31. Jubelt B. *Zakażenia wywołane przez krętki: borelioza (choroba z Lyme)* [W]: Rowland L. P. (red.) *Neurologia Merritta*, Urban & Partner, Wrocław, (2008)
32. Zajkowska J., Garkowski A., Moniuszko A., Czupryna P., Ptaszyńska-Sarosiek I., Tarasów E., Ustymowicz A., Łebkowski W., Pancewicz S. *Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis – a review*, Infect Dis (Lond) (2015 Jan); 47(1): 1-6

## Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego oraz innych chorób demielinizacyjnych i autoimmunologicznych

### Streszczenie

Wstęp: Stwardnienie rozsiane (SM) jest jedną z częściej występujących chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym. Schorzenie to obserwowane jest u ponad 2,1 miliona osób na świecie, w tym dwukrotnie częściej u kobiet. W związku z tym, iż SM charakteryzuje się dużą różnorodnością i zmiennością przebiegu klinicznego, schorzenie to należy różnicować z wieloma jednostkami chorobowymi wśród których wymienia się: chorobę Devica, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM), toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, chorobę Behçeta, neurosarkoidozę czy neuroboreliozę. Ponadto ze względu na zbliżony obraz kliniczny wymienionych chorób, w rozpoznaniu różnicowym SM dużą rolę odgrywają badania dodatkowe, dzięki którym możliwe jest wczesne rozpoznanie SM wraz z zastosowaniem odpowiedniego leczenia immunomodulującego.

**Cel:** Celem pracy jest przedstawienie diagnostyki różnicowej stwardnienia rozlanego z innymi chorobami o podłożu demielinizacyjnym i autoimmunologicznym, obejmującymi: chorobę Devica, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM), toczeń rumieniowaty układowy (SLE), zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy, neuroborreliozę oraz neurosarkoidozę.

**Materiał:** Praca została napisana w oparciu o artykuły pochodzące z bazy PubMed oraz innych źródeł.

**Omówienie:** W diagnostyce różnicowej SM szczególną rolę odgrywają: analiza płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz badania neuroobrazowe obejmujące przede wszystkim rezonans magnetyczny (MR) OUN. Zjawiskiem patognomicznym występującym u pacjentów chorujących na SM jest obecność prążków oligoklonalnych, które stwierdza się w badaniu PMR nawet u 90% chorych z SM. Ponadto w badaniu MR obserwowane są liczne rozsiane w czasie i przestrzeni zmiany hiperintensywne w sekwencjach T2 oraz PD obejmujące lokalizacje typowe dla SM zgodnie z przyjętymi kryteriami McDonalda.

**Podsumowanie:** Stwardnienie rozsiane jest jedną z częściej występujących chorób neurologicznych, przebiegu której nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. W diagnostyce różnicowej SM niezwykle istotne jest właściwe rozpoznanie choroby oraz jak najszybsze wdrożenie leczenia immunomodulującego, ograniczającego postęp SM. Dlatego też należy pamiętać, iż błędna diagnoza oraz nieodpowiednia terapia innych chorób autoimmunologicznych mogą prowadzić do pogorszenia stanu neurologicznego pacjenta, łącznie z zagrożeniem zdrowia i życia chorego.

**Słowa klucze:** stwardnienie rozsiane, diagnostyka różnicowa, choroby autoimmunologiczne

## **Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating diseases and autoimmune diseases**

### **Abstract**

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is one of the most common neurodegenerative disorders of the central nervous system (CNS) with probable autoimmune origin. This disease is observed in more than 2.1 million people worldwide, twice as often in women than men. Considering the fact, that MS is characterized by a great diversity and variability of the clinical course it should be differentiated with many disease entities among which are: Devic's disease, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, Behçet's disease, neurosarcoidosis or neuroborreliosis. In addition, due to the similar clinical picture of these diseases, in differential diagnosis of MS additional tests play crucial role, whereby it is possible to make early diagnosis of MS with the use of appropriate immunomodulatory treatment. **Goal:** The aim of this study is to present the differential diagnosis of MS with other diseases of demyelinating and autoimmune origin, including: Devic's disease, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome, neuroborreliosis and neurosarcoidosis.

**Materials:** This article has been written on the basis of articles from PubMed and other recourses. **Elaboration:** In differential diagnosis of MS of importance are: analysis of cerebrospinal fluid (CSF) as well as neuroimaging studies, mostly involving magnetic resonance imaging (MRI) of the CNS. The most common view occurring in patients suffering from MS are oligoclonal bands, which are observed in the CSF in up to 90% of patients. Moreover, in MRI we can observe numerous scattered in time and space hyperintensities on T2 sequences and PD lesions including locations typical for MS according to the adopted McDonald criteria.

**Conclusions:** Multiple sclerosis is one of the most common neurological disorders, the course of which we are not able to predict. The proper diagnosis of the disease is extremely substantial and initiation of immunomodulatory therapy as soon as possible may limit the progression of MS. Therefore, it is very important to know that misdiagnosis and inappropriate treatment of other autoimmune diseases may lead to a deterioration of the patient's neurological condition, including the threat to his health or life.

**Key words:** multiple sclerosis, differential diagnosis, autoimmune diseases

## **Autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej zwiększają ryzyko chorób układu krążenia**

### **1. Wstęp**

Dane kliniczne ostatnich lat wskazują, że choroby autoimmunizacyjne (IMDS, ang. *immune-mediated diseases*) stanowią narastający problem zdrowotny współczesnego społeczeństwa. Wysoka zachorowalność i śmiertelność związana pośrednio i bezpośrednio z tymi chorobami w krajach wysokorozwiniętych plasuje się na trzecim miejscu po nowotworach i chorobach układu krążenia [1]. Co istotne, są to choroby pojawiające się u osób stosunkowo młodych, aktywnych zawodowo i społecznie [β].

IMDS rozwijają się w wyniku autoagresji, tj. niekompetentnego ataku układu odpornościowego na tkanki organizmu i stanowią niejednorodną grupę zaburzeń charakteryzujących się ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym [3]. Aktywność choroby zależy od nasilenia odpowiedzi autoreaktywnych limfocytów i miana przeciwciał. Proces chorobotwórczy narasta w wyniku tworzenia kompleksów antygen-przeciwciało. Autoimmunizacja obejmuje nie tylko odpowiedź humoralną ale i komórkową, czego konsekwencją jest rozwijający się stan zapalny [4].

Dowiedziano, że proces autoimmunizacyjny jest ważnym czynnikiem w mechanizmie patogenezy chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. *Cardiovascular disease*). W większości u chorych z IMDS ryzyko rozwoju CVD jest szczególnie wysokie w pierwszych latach choroby autoimmunizacyjnej, ale dla niektórych przypadków ryzyko to utrzymuje się nawet dłużej niż 10 lat od wystąpienia autoagresji. Zwiększone ryzyko chorób układu krążenia obserwuje się u osób z autoimmunizacyjnymi zaburzeniami czynności tarczycy [5], idiopatycznymi chorobami tkanki łącznej, czy cukrzycą typu 1. Zwiększona zachorowalność na choroby układu krążenia w przebiegu IMDS wynika zarówno z cytotoksycznego działania auto-przeciwciał, jak i mediatorów zapalnych [3, 6].

---

<sup>1</sup> tm@biol.uni.lodz.pl, Katedra Biochemii Ogólnej Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, www.biol.uni.lodz.pl

<sup>2</sup> ireksal@pro.onet.pl, Centrum Medyczne Multi-Med Plus, Kopernika 67/69, 90-553 Łódź, www.multimedplus.pl

<sup>3</sup> saluk@biol.uni.lodz.pl, Katedra Biochemii Ogólnej Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, www.biol.uni.lodz.pl

Istotną rolę w zaburzeniach mechanizmów hemostazy, powstawaniu blaszki miażdżycowej i rozwoju CVD odgrywa stan zapalny. Pierwszy etap rozwoju procesu miażdżycowego związany jest z czynnościowym bądź strukturalnym uszkodzeniem śródbłonna, czego konsekwencją jest zaburzenie jego funkcji wydalniczej oraz humoralnej. W wyniku działania tych samych czynników oraz ze względu na uszkodzenie komórek śródbłonna zostaje zaburzona także czynność płytek krwi oraz układu krzepnięcia i fibrynolizy, co przyczynia się do rozwoju chorób układu krążenia [7].

Wśród chorób autoimmunizacyjnych wyróżnia się narządowo-swoiste, w których odpowiedź autoimmunizacyjna skierowana jest przeciwko antygenom konkretnego narządu, prowadząc do uszkodzenia tkanek i zaburzenia jego czynności fizjologicznej [9]. Jak również choroby wielonarządowe, które mają charakter układowy, co wynika z odpowiedzi autoimmunizacyjnej skierowanej przeciwko antygenom całego organizmu, głównie cząsteczkom zaangażowanym w transkrypcję lub translację kodu genetycznego, co jest charakterystyczne dla układowego toczenia rumieniowatego (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) [8], bądź zapalenia wielomięśniowego (PM, ang. *polymyositis*) [3].

## 2. Cel pracy

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na ważny aspekt, jakim jest współtowarzyszenie chorób układu krążenia w przebiegu autoimmunizacyjnych chorób tkanki łącznej. Należy przy tym podkreślić, że choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów zarówno w Polsce i na świecie, a choroby autoimmunizacyjne występują z coraz większą częstością u osób młodych. W pracy opisano najczęściej występujące i najlepiej poznane przykłady chorób autoimmunizacyjnych, jakimi są choroby tkanki łącznej. W procesach autoimmunizacyjnych zaburzenie homeostazy wewnątrzustrojowej sprzyja uszkodzeniu mięśnia sercowego oraz rozwojowi chorób układu krążenia. Konsekwencją tych zmian są stany zapalne wsierdzia, mięśnia sercowego oraz osierdzia, rozwój niewydolności serca czy choroby niedokrwiennej, jak również arytmia, nadciśnienie tętnicze układowe a także płucne. Zaburzenia powstające w układzie krążenia są uzależnione od rodzaju choroby autoimmunizacyjnej. Z tego względu poznanie mechanizmów ich rozwoju może skutecznie przyczynić się do właściwej profilaktyki, czy interwencji terapeutycznej.



### **3. Autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej a układ sercowo-naczyniowy**

Choroby tkanki łącznej to niejednorodna grupa chorób o podłożu zapalnym i różnej symptomatologii, charakteryzujących się zmianami skórnymi, stawowymi, zapaleniem błon surowiczych. Zalicza się do nich SLE, gorączkę reumatyczną (RF, ang. *rheumatic fever*), reumatoidalne zapalenie stawów (RA, ang. *rheumatoid arthritis*), mieszaną chorobę tkanki łącznej (MCTD, ang. *mixed connective tissue disease*), PM, młodzieńcze zapalenie skórnomięśniowe (JDM, ang. *juvenile dermatomyositis*) oraz twardzinę układową (SSc, ang. *systemie sclerosis*) [3].

W autoimmunizacyjnych chorobach tkanki łącznej (ang. *autoimmune diseases of connective tissue*) takich jak RF, SLE i RA częstym powikłaniem jest zapalenie wsierdza i zastawek serca. Zapalenie wsierdza rozwija się w wyniku uszkodzenia i aktywacji śródbłonna na skutek autoagresji oraz infiltracji komórek immunokompetentnych. Zapalenie wsierdza i zastawek serca może wystąpić zarówno w warunkach ostrych, jak i przewlekłych, w wyniku chorób zakaźnych jak i nieinfekcyjnych. Uszkodzenie zastawek serca jest często poważnym powikłaniem po przewlekłym zapaleniu i bliznowaceniu śródbłonna, co może prowadzić do niewydolności serca [7, 10, 11]. Gorączka reumatyczna jest następstwem paciorkowcowego zapalenia gardła i towarzyszy jej szereg objawów klinicznych. Choć zapalenie stawów jest najczęstszym, to zapalenie serca jest najpoważniejszym objawem i może prowadzić do bliznowacenia zastawek. W surowicy pacjentów z RF znajdują się przeciwciała przeciwko paciorkowcom zdolne do krzyżowej reakcji z N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminą (GlcNAc) i miozyną, które powodują uszkodzenia śródbłonna i reagują z lamininą obecną w macierzy pozakomórkowej, co warunkuje ich reaktywność względem powierzchni zastawek serca. Znalezienie przeciwciał i składników komplementu w mięśniu sercowym i zastawkach pacjentów z RF sugeruje, że reumatyczne zapalenie serca ma podłoże immunopatologiczne. W ostrej gorączce reumatycznej dochodzi do zapalenia wszystkich trzech warstw mięśnia sercowego (wsierdza, śrósierdza i nasierdza). W obrębie tkanki mięśniowej serca mogą się wówczas formować tzw. guzki reumatoidalne, co w konsekwencji może przyczyniać się do rozwoju kardiomiopatii [1 $\beta$ ]. Autoimmunizacyjne zapalenie zastawek serca towarzyszy nie tylko RF, ale także rozwojowi układowego tocznia rumieniowatego związanego z zespołem antyfosfolipidowym (APS, ang. *antiphospholipid syndrome*) [13], jak również RA. W przypadkach układowych chorób autoimmunizacyjnych autoprzeciwciała mają kluczowe znaczenie w patogenezie, jednak uczestniczą w niej także inne składniki odpowiedzi immunologicznej w tym efektorowe limfocyty T i makrofagi, które przyczyniają się do rozwoju zapalenia zastawek serca [7].

Częstą konsekwencją SLE są poważne zaburzenia czynności serca, przy czym obserwuje się wielorakie uszkodzenia struktury serca i wynikające z nich różnorodne zmiany funkcjonalne tego organu. Wśród mechanizmów chorobotwórczych najważniejszy jest udział narządowo niespecyficznych przeciwciał inicjujących rozwój reakcji zapalnych. Sutkiem czego, u pacjentów z SLE lub APS dochodzi do zapalenia mięśnia sercowego, wsierdzia i osierdzia, i tworzenia się w ich obrębie zmian brodawkowych. APS jest ogólnoustrojową chorobą autoimmunologiczną, manifestującą się różnymi objawami klinicznymi, w tym zwiększonym potencjałem prokoagulacyjnym i wynikającym z niego stanem nadkrzepliwości oraz strukturalnym i czynnościowym uszkodzeniem serca, zaburzeniami neurologicznymi, czynności nerek i układu krwiotwórczego, a także problemami skórnymi. Przeciwciała antyfosfolipidowe odpowiadają za powstawanie powikłań zakrzepowych głównie w naczyniach mózgowych, ale też w tętnicach wieńcowych oraz za waskulopatię mięśnia sercowego. Aktualne dane sugerują istotną rolę przeciwciał antyfosfolipidowych w patogenezie uszkodzenia zastawek. Dotyczy to przede wszystkim podśródbłonkowego osadzania się przeciwciał antykardiolipina/beta2 glikoproteina I (beta 2 GPI), a także składników dopełniacza w obrębie zastawek. Powodują one powstawanie wad zastawkowych (najczęściej niedomykalność zastawek i rzadko zwężenie), głównie zastawki mitralnej oraz aortalnej. Wpływają też na przewodnictwo kardiomiocytów uczestnicząc w patogenezie nieprawidłowości elektrokardiograficznych [13-15].

RA należy do grupy immunologicznie zależnych chorób tkanki łącznej i jest przewlekłą chorobą zapalną, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów, prowadzi do stopniowej ich deformacji, znacznego inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Badania dowodzą, że zwiększona śmiertelność pacjentów z RA w dużej mierze spowodowana jest współtowarzyszącymi chorobami układu krążenia, a w szczególności chorobą niedokrwinną serca (IHD, ang. *ischaemic heart disease*), gdyż u pacjentów z RA na skutek przewlekłego stanu zapalnego zaobserwowano szybszy rozwój miażdżycy [16]. Prowadzone w Wielkiej Brytanii badania dowiodły, że pacjenci z reumatoidalnym i łuszcycowym zapaleniem stawów oraz łuszcycą stanowią grupę wysokiego ryzyka rozwoju poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych prowadzących często do zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu [17, 18]. Wykazano, że chorzy na RA stanowią liczną grupę z klasycznymi czynnikami ryzyka CVD, w tym cierpiących na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię, osoby z hiperglikemią, niskim stężeniem lipoprotein dużej gęstości (HDL, ang. *High Density Lipoprotein*). Ważnym czynnikiem rozwoju CVD u tych pacjentów jest także chroniczny stan zapalny i zaburzenia immunologiczne [19]. Jednym z najczęstszych skutków RA jest zapalenie osierdzia, występujące u około 0-50% chorych i dotyczy przede wszystkim mężczyzn z ciężką guzkową pozastawową

postacią RA. Ziarniakowe zapalenie mięśnia sercowego prowadzi do kardiomiopatii występującej w RA. Groźnym powikłaniem jest również stosunkowo częste zapalenie naczyń wieńcowych, któremu sprzyja proces autoimmunizacji. W wyniku mechanizmów autoagresji rozwój RA doprowadza szczególnie często do dysfunkcji zastawek serca, głównie zastawki mitralnej i rzadziej aortalnej, co uniemożliwia prawidłowy przepływ krwi i prowadzi do zmian strukturalnych serca [20].

SLE jest wielonarządową autoimmunizacyjną chorobą tkanki łącznej, przede wszystkim dotyczącą uszkodzenia skóry, stawów, nerek, serca, płuc, systemu nerwowego, elementów krwi i błon surowiczych. W SLE charakterystyczna jest typowa dla IMDS aktywacja limfocytów B, T i makrofagów, produkcja cytokin prozapalnych, oraz autoprzeciwciał. Objawy SLE często są różnorodne i niespecyficzne, a przebieg choroby bywa zmienny u tego samego pacjenta. Utrudnia to rozpoznanie choroby we właściwym czasie i szybkie zapobieganie rozwijającym się schorzeniom współistniejącym, do jakich zalicza się chorobę niedokrwinną serca [β1]. SLE jest przyczyną zwiększonego ryzyka zawału serca, czego powodem jest przyspieszony rozwój miażdżycy. Oprócz zawału serca również udar niedokrwieny mózgu oraz martwica jelit ze względu na niedrożność zaopatrujących je tętnic są częstymi przyczynami zgonu pacjentów z SLE. U chorych na SLE obserwuje się rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych i wysoki poziom wydzielanej endoteliny, mającej działanie proagregacyjne i zwężające naczynia. W SLE obserwuje się nawracającą chorobę zakrzepowo-zatorową, szczególnie u pacjentów ze stanem nadkrzepliwości zależnym od przeciwciał antyfosfolipidowych, które są obecne u około 10% pacjentów z SLE [β2]. Charakterystyczne dla SLE jest zapalenie wsierdza, które cechuje obecność zgrubień (tzw. wegetacji) na zastawkach serca. Ostrej fazie choroby może towarzyszyć zapalenie ścian tętnic lub żył, związane z odkładaniem się kompleksów immunologicznych w ścianie naczynia. Objawy zależą od miejsca przebiegu procesu zapalnego. Zapalenie naczyń uczestniczy prawdopodobnie w patomechanizmie nadciśnienia płucnego (PH, ang. *pulmonary hypertension*). Wystąpienie PH stanowi czynnik złego rokowania u chorych na SLE. Natomiast mechanizm jego powstawania może być wielotorowy. Poza kompleksami immunologicznymi uszkodzającymi ścianę naczyń tętniczych ważną rolę odgrywają przeciwciała skierowane bezpośrednio przeciwko komórkom śródbłonna oraz przeciwko enzymowi przekształcającemu angiotensynę-2, działająca skurczowo na naczynia tętnicze. Ostatnio zwraca się także uwagę na rolę interleukiny 1 (IL-1) w rozwoju zmian naczyniowych, co wskazuje na ich zapalny charakter [23].

Il-1 jest silnym czynnikiem prozapalnym, którego ekspresja, aktywacja i wydzielanie jest ściśle kontrolowana na wielu poziomach. Jednym z naturalnie występujących regulatorów procesu zapalnego jest antagonist

receptora tej interleukiny (IL-1ra). Badania prowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że u myszy pozbawionych genu kodującego IL-1ra występują zmiany stawowe zbliżone do RA [β4]. Analogicznie wyniki uzyskano ze wstępnych badań prowadzonych na chorych z niedoborem IL-1ra, które potwierdziły rozwój artropatii zapalnej i zapalenia skóry oraz zmian w obrębie naczyń krwionośnych [25, 26].

Spośród wszystkich układowych chorób tkanki łącznej PH najczęściej występuje wśród pacjentów z mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD, ang. *mixed connective tissue disease*), co jest przyczyną rozwoju zaburzeń układu sercowo-naczyniowego [23]. U chorych na SSc również stosunkowo często rozwija się PH spowodowane angiopatią tętniczek przedwłośniczkowych oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych, co prowadzi do stopniowego wzrostu płucnego oporu naczyniowego i niewydolności prawej komory, będących przyczyną znacznej śmiertelności u tych pacjentów [β7-30]. SSc jest autoimmunizacyjną chorobą wielonarządową, która manifestuje się poprzez zmiany skórne, zaburzenia pracy płuc, nerek, krążenia obwodowego, układu mięśniowo-szkieletowego, przewodu pokarmowego i pracy serca. SSc charakteryzujące się zaburzeniem czynności układu immunologicznego oraz śródblonka i nadreaktywnością fibroblastów, które produkują nadmierną ilość kolagenu, który wraz z zwiększoną ilością glikozaminglikanów odkładany jest w obrębie macierzy pozakomórkowej [31]. Postęp choroby prowadzi do zwłóknienia narządów wewnętrznych i skóry. Poważne uszkodzenie narządów powoduje ich niewydolność prowadzącą do przedwczesnej śmierci pacjentów. U pacjentów z SSc, zwłaszcza w postaciach uogólnionych, dość często dochodzi do zajęcia procesem chorobowym mięśnia sercowego, co prowadzi do zwłóknienia serca i osierdzia oraz związanych z tym zaburzeń funkcji rozkurczowej serca. W wyniku rozwoju procesu chorobowego i upośledzenia przepływu krwi dochodzić może do zapalenia mięśnia sercowego oraz tętnic wieńcowych, brak jest natomiast danych wskazujących na przyspieszenie procesu miażdżycy w SSc [γβ, γγ].

Niemal u wszystkich chorych z DM lub PM spotyka się zmiany w układzie sercowo-naczyniowym. Mechanizmy patologiczne w PM i w DM są odmienne. Uogólniając, można stwierdzić, że w DM występują mechanizmy humoralne, a w PM dominują komórkowe. W DM w nacieku zapalnym dominują limfocyty T CD4+ oraz zaktywowane limfocyty B. W nacieku zapalnym u chorych na PM przeważają natomiast komórki CD8+ i to zarówno cytotoksyczne, jak i supresorowe. Rola przeciwciał w patogenezie tych chorób nie jest jasna, jednak wydaje się, że mogą uczestniczyć w podtrzymywaniu procesu zapalnego, którego główny rozwój zależy od cytokin prozapalnych. Zaburzenia rytmu serca wynikające z zajęcia mięśnia sercowego procesem zapalnym są obserwowane u ponad 70% pacjentów z DM lub PM [γ4].

Do zapalnych miopatii zalicza się także JDM, które jest rzadką chorobą autoimmunizacyjną charakteryzującą się waskulopatią małych naczyń krwionośnych. JDM wpływa głównie na stan skóry i mięśni, a w rzadkich przypadkach także płuc, stawów, jelit i serca. W ciężkim przebiegu choroby nasila się niewydolność serca, która może być następstwem rozwoju arytmii [35].

Zespół pierwotny Sjogrena (PSS, ang. *primary Sjögren syndrome*) jest również chorobą autoimmunizacyjną, w której na skutek nacieków z komórek limfocytarnych (głównie limfocytów T CD4+) oraz charakterystycznej hipersekcji cytokin prozapalnych (IFN $\gamma$ , IL-6, IL-12 i IL-18) dochodzi do uszkodzenia gruczołów ślinowych i łzowych, czego następstwem jest suchość w jamie ustnej, suchość oczu oraz powiększenie ślinianek przyusznych, ale też innych narządów i tkanek. W przebiegu choroby może również dochodzić do zajęcia innych układów i narządów, m.in. nerek, układu kostno-stawowego, mięśniowego, pokarmowego, oddechowego i nerwowego. Powolna destrukcja gruczołów wydzielania zewnętrznego może być przyczyną suchości w górnych drogach oddechowych. U pacjentów z PSS również rozwija się PH, szczególnie u kobiet około 50-tgo roku życia. Wtórny zespół Sjogrena towarzyszy innym chorobom układowym tkanki łącznej [23, 36].

#### **4. Podsumowanie**

W chorobach autoimmunizacyjnych układ odpornościowy produkuje przeciwciała skierowane przeciwko własnym tkankom, co jest przyczyną niszczenia organów oraz rozwoju chronicznego stanu zapalnego. W wyniku działania autoprzeciwciał, aktywacji autoreaktywnych limfocytów T oraz udziału mediatorów zapalnych dochodzi do rozwoju wielu schorzeń współtowarzyszących mających charakter miejscowy lub uogólniony. Choroby autoimmunizacyjne stanowią przyczynę strukturalnych uszkodzeń mięśnia sercowego, dysfunkcji zastawek, niewydolności serca, stanów zapalnych wsierdza i osierdza, arytmii, choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego układowego i płucnego. Reumatoidalne zapalenie stawów determinuje powstawanie w tkance mięśniowej serca guzków reumatoidalnych, co może być przyczyną kardiomiopatii. Za rozwój miażdżycy w chorobach autoimmunizacyjnych odpowiedzialne są takie czynniki jak profil aterogenny lipidów, przewlekły stan zapalny oraz upośledzone funkcje śródbłonna.

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2014/13/N/NZ5/01389 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

## Literatura

1. Sfriso P., Ghirardello A., Botsios C., Tonon M., Zen M., Bassi N., Bassetto F., Doria A. *Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship*, Journal of Leukocyte Biology, 87 (2010), p. 385-395
2. Whitacre C. C. *Sex differences in autoimmune disease*, Nature immunology., 2 (2001), p. 777-780
3. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. *Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow – up study from Sweden*, PLoS. One, 7 (2012), p. 1-7
4. Hampe Ch. S. B. *Cells in Autoimmune Diseases*, Scientifica, 2012, p.1-18
5. Onat A., Aydın M., Can G., Çelik E., Altay S., Karagöz A., Ademoğlu E. *Normal thyroid-stimulating hormone levels, autoimmune activation, and coronary heart disease risk*, Endocrine, 48 (2015), p. 218-226
6. Feldmann J. L., Becker M. J., Moutsopoulos H., Fye K., Blackman M., Epstein W. V., Talal N. *Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in selected autoimmune diseases*, The Journal of clinical investigation, 58 (1976), p. 173-179
7. Breed E. R., Binstadt B. A. *Autoimmune valvularcarditis*, Current Allergy and Asthma Reports, 15 (2015), p. 1-12
8. Salamunić I. *Laboratory diagnosis of autoimmune diseases – new technologies, old dilemmas*, Biochemia Medica, 20 (2010), p. 45-56
9. Minota S. *Fundamentals of Treatment for Autoimmune Diseases*, Japan Medical Association Journal, 47 (2004), p. 407-411
10. Mylonakis E., Calderwood S. B. *Infective endocarditis in adults*, The New England Journal of Medicine, 345 (2001), p.1318-1330
11. Marijon E., Mirabel M., Celermajer D. S., Jouven X. *Rheumatic heart disease*, Lancet, 379 (2012), p. 953-964
12. Galvin J. E., Hemric M. E., Ward K., Cunningham M. W. *Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin*, The Journal of clinical investigation, 106 (2000), p. 217-224
13. Hojnik M., George J., Ziporen L., Shoenfeld Y. *Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome*, Circulation, 93 (1996), p. 1579-1587
14. Tincani A., Rebaioli C. B., Taglietti M., Shoenfeld Y. *Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus*, Rheumatology, 45 (2006), p. 8-13
15. Blank M., Shani A., Goldberg I., Kopolovic J., Amigo M. C., Magrini L., Shoenfeld Y. *Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome and infection*, Thrombosis research, 114 (2004), p. 589-592
16. Houry Levi E., Watad A., Whitby A., Tiosano S., Comaneshter D., Cohen A. D., Amital H. *Coexistence of ischemic heart disease and rheumatoid arthritis patients-A case control study*, Autoimmunity Reviews, 15 (2016), p. 393-396
17. Guedes C., Bianchi-Fior P., Cormier B., Barthelemy B., Rat A. C., Boissier A. Ch., *Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case–control transesophageal echocardiography study in 30 patients*, Arthritis Care & Research, 45 (2001), p. 129-135

18. Zhu T. Y., Li E. K., Tam L. S. *Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis*, International Journal of Rheumatology, 714321 (2012), p. 1-11
19. Kaplan M. J. *Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis – Assessment, prevention and treatment*, Rheumatic diseases clinics of North America, 36 (2010), p. 405-426
20. Voskuyl A. *The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis*, Rheumatology, 45 (2006), p. 4-7
21. Merrill J. T., Buyon J. P., Utset T. *A 2014 update on the management of patients with systemic lupus erythematosus*, Seminars in arthritis and rheumatism, 44 (2014), p. 1-2
22. Pope J. *An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus – do we need to know about it?*, Lupus, 17 (2008), p. 274-277
23. Boueiz A., Hassoun P. M. *Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases*, Annals of Thoracic Medicine, 9 (2014), p. 26-37
24. Horai R., Saijo S., Tanioka H., Nakae S., Sudo K., Okahara A., Ikuse T., Asano M., Iwakura Y. *Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice*, The Journal of experimental medicine, 191 (2000), p. 313-320
25. Aksentijevich I., Masters S. L., Ferguson P. J., Dancy P., Frenkel J. *An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist*, The New England journal of medicine, 360 (2009), p. 2426-37
26. Reddy S., Jia S., Geoffrey R., Lorier R., Suchi M., Broeckel U., Hessner M. J., Verbsky J. *An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus*, The New England journal of medicine, 360 (2009), p. 2438-2444
27. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M. *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*, Annals of internal medicine, 115 (1991), p. 343-349
28. Gaine S. P., Rubin L. J. *Primary pulmonary hypertension*, Lancet, 352 (1998), p. 719-25
29. Buff D. D. *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*, Annals of internal medicine, 107 (1987), p. 216-223
30. Idrees M. *Pulmonary hypertension: Another light in the dark tunnel. Learning the lesson from cancer*, Annals of Thoracic Medicine, 8 (2013), p. 69-70
31. Jimenez S. A., Derk C. T. *Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis*, Annals of internal medicine, 140 (2004), p. 37-50
32. Kawut S. M., Taichman D. B., Archer-Chicko C. L., Palevsky H. I., Kimmel S. E. *Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis*, Chest, 123 (2003), p. 344-350
33. Soriano A., Afeltra A., Shoenfeld Y. *Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights*, Current opinion in rheumatology, 26 (2014): 653-667

34. Venalis P., Lundberg I. E. *Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy*, Rheumatology (Oxford), 53 (2004), p. 397-405
35. Boccaletti V., Di Nuzzo S., Feliciani C., Fabrizi G., Pagliarello C. *An update on juvenile dermatomyositis*, Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia, 149 (2014), p. 519-524
36. Sandhya P., Jeyaseelan L., Scofield R. H., Danda D. *Clinical Characteristics and Outcome of Primary Sjogren's Syndrome: A Large Asian Indian Cohort*, The Open Rheumatology Journal, 26 (2015), p. 36-45

### **Autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej zwiększają ryzyko chorób układu krążenia**

#### **Streszczenie**

Dane klinicystów wskazują na coraz częstsze występowanie schorzeń mających podłoże autoimmunizacyjne. Schorzenia autoimmunizacyjne występują u 7-8% populacji na świecie, w tym większość przypadków dotyczy kobiet. Choroby te rozwijają się na skutek działania różnych czynników, w tym genetycznych oraz środowiskowych. Procesy autoimmunizacyjne opierają się na reakcji immunologicznej organizmu skierowanej przeciwko własnym antygenom. Wynika to z utraty zdolności układu odpornościowego do rozróżniania antygenów „własnych” oraz „obcych”, co prowadzi do destrukcji własnych tkanek, a w konsekwencji uszkodzenia narządów. W rozwoju tych chorób uczestniczą zarówno mechanizmy komórkowe jak i humoralne. Klinicznie choroby te mają przebieg przewlekły z zamiennie występującymi okresami zaostrzeń i remisji. Skutkiem ich przebiegu może być inwalidztwo, a nawet śmierć. Ostatnio dużą uwagę przywiązuje się do możliwości współwystępowania różnych chorób z chorobami autoimmunizacyjnymi. Głównie dotyczy to występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które są szczególnie niebezpieczne dla zdrowia i życia pacjentów. Niniejsza praca ma na celu zwrócenie uwagi na ważny aspekt, jaki stanowi rozwój chorób krążenia u chorych na autoimmunizacyjne choroby tkanki łącznej.

Słowa kluczowe: procesy autoimmunizacyjne, choroby autoimmunizacyjne tkanki łącznej, choroby układu sercowo-naczyniowego

### **Autoimmune connective tissue diseases increase the risk of cardiovascular disease**

#### **Abstract**

Currently, the data of doctors show very common cases of autoimmune diseases, which are present in 3-8% of the population, and mainly affect women. These disorders result from various reasons, including genetic and environmental factor. Autoimmune processes base on immune responses directed against self-antigens. This is due to the loss of the ability immune system to recognize antigen "own" and "strange", which leads to destruction of their tissues and consequently to damage of organs. In the development of autoimmune diseases are important both humoral and cellular mechanisms. Clinically, these disorders are a chronic process with intensification and remission periods. The result of their progress may be a disability, and even death. Recently a lot of attention is paid to the possibility of coexistence of different illnesses with autoimmune diseases. Mainly, cardiovascular diseases, which are particularly dangerous to the health and lives of patients. This paper put attention to an important aspect of cardiovascular diseases development in patients with autoimmune disorders of connective tissue.

Keywords: autoimmune processes, autoimmune diseases of connective tissue, cardiovascular diseases



# AIDS w kontekście oportunistycznych zakażeń grzybiczych

## 1. Wprowadzenie

Oportunistyczne zakażenia stanowią infekcje wywołane przez mikroorganizmy (pierwotniaki, grzyby, bakterie i wirusy), które w normalnych warunkach nie stanowią zagrożenia dla ludzi zdrowych i często też należą do flory fizjologicznej. Pojawiają się one u osób o obniżonym poziomie odporności w wyniku zaburzeń układu immunologicznego, wywołanych szeregiem czynników takich jak zakażenie HIV, działanie leków immunosupresyjnych, chemioterapia, niedożywienie, antybiotykoterapia, zabiegi medyczne, ciąża, leukopenia, podeszły wiek, nawracające infekcje czy genetyczne predyspozycje. Stopień degradacji układu immunologicznego przejawia się w adekwatnym do niego, spadku liczby limfocytów T pomocniczych (marker CD4+), który z kolei zwiększa bezpośrednio ryzyko infekcji i rozwoju poszczególnych grzybic [1, 2].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie korelacji istniejącej pomiędzy infekcją wirusem HIV, a podatnością osób z upośledzeniem odporności o etiologii wirusowej, na zapadalność na zakażenia wybranymi, względnie niepatogennymi gatunkami grzybów. Wybór tematu motywowany był zainteresowaniem wirusem HIV, który pomimo dynamicznym postępom w dziedzinie medycy, wciąż jest przyczyną jednej z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych oraz chęcią wyjaśnienia istoty towarzyszącym HIV, wybranym, wtórnym zakażeniom grzybiczym, będących bezpośrednią przyczyną znacznej liczby zgonów u osób z AIDS. Metodą, służącą opracowaniu tematu była analiza literatury naukowej zawierające najnowsze informacje w dziedzinie badań nad HIV.

Zakażenie wirusem HIV czyli tzw. ludzkim wirusem upośledzenia odporności, którego objawy pojawiają się dopiero po kilku latach od momentu infekcji, może być wstępnie rozpoznane poprzez pojawienie się grzybicy wywołanej patogenem oportunistycznym, stanowiącym zakażenie wskaźnikowe, charakterystyczne dla osób HIV-pozytywnych (HIV+). Według CDC

---

<sup>1</sup> galanna9@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologów „Bakcyl”, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, www.umcs.pl

<sup>2</sup> kamilfilipek@wp.pl, Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologów „Bakcyl”, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, www.umcs.pl

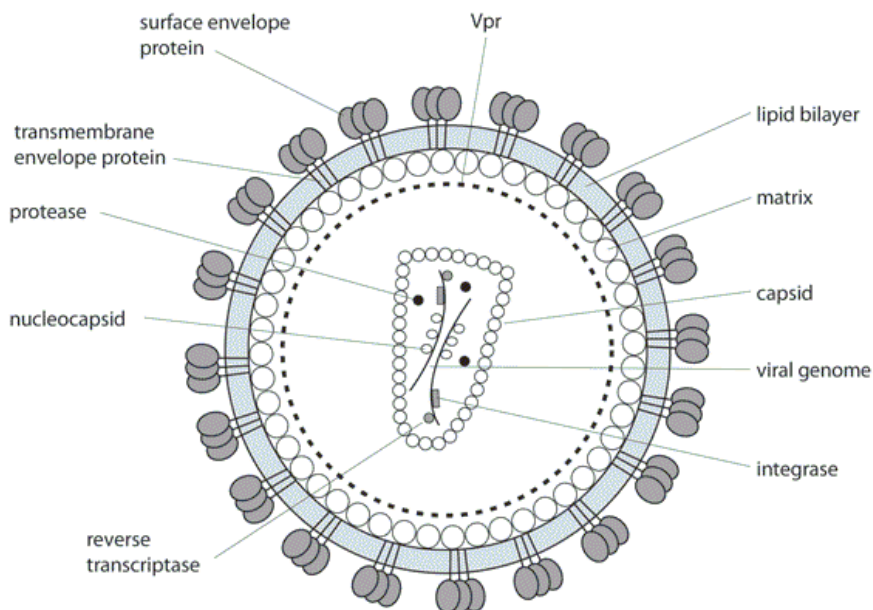
(Center for Disease Control and Prevention) do grzybic tych, w głównej mierze należą kandydoza, kryptokokoza, kokcydiodiomikoza, histoplazmoza, aspergiloza, pneumocystoza czy penicylioza. Przed upowszechnieniem skojarzonej terapii antyretrowirusowej (ART), wymienione grzybnice były głównym czynnikiem chorobowości i śmiertelności populacji osób chorych na AIDS. Pierwsze doniesienia o AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) czyli zespole nabytego niedoboru odporności, sięgają początku lat 80-tych. Szacuje się, że od tego czasu wirus HIV, wywołujący tą chorobę uśmiercił 39 mln osób, spośród 78 mln zarażonych. Obecnie żyje około 36.1 mln osób chorych, wśród których około 95% pochodzi z krajów słabo rozwiniętych, gdzie wciąż występuje problem z ograniczonymi środkami finansowymi, przeznaczonymi na profilaktykę oraz walkę z chorobą. Najwięcej przypadków choroby występuje na terenach Afryki Subsaharyjskiej (25.3 mln), południowej i południowo-wschodniej części Azji (5.8 mln), Ameryki Łacinijskiej (1.4 mln) oraz Ameryki Północnej (920 tys.) [1, 2].

## 2. Ludzki Wirus Upośledzenia Odporności (HIV)

Wirus HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*) z rodziny *Lentivirus*, rodzaju *Retroviridae* po raz pierwszy został wyizolowany w 1983 roku w Instytucie Pasteura przez zespół francuskiego wirusologa Luca Montagniera [3]. Na podstawie badań filogenetycznych opartych o genomy wirusowe HIV i retrowirusów małp afrykańskich (SIV z ang. *Simian Immunodeficiency Virus*) ustalono, że wirus został wprowadzony do ludzkiej populacji na drodze transmisji małpa człekokształtna-człowiek [4].

HIV należy do wirusów o kształcie kulistym, wielkości ok. 110-130 nm. Wiriony złożone są z podwójnego płaszczu białkowego czyli kapsydu oraz pochodzącej od gospodarza otoczki lipidowej (Rys. 1). Otoczka zawiera glikoproteiny gp120 i gp41 u HIV-1 oraz gp120 i gp36 u HIV-2. Gp120 pełni funkcję wiążącą wirus do białek powierzchniowych limfocytów T. Gp41 i gp36 kotwiczą glikoproteinę 120 do otoczki lipidowej. Wewnątrz kapsydu znajduje się odwrotna transkryptaza, proteaza, rybonukleaza, integraza oraz zbudowany z białek p24 nukleokapsyd, do którego przyłączony jest genom, złożony z 2 nici RNA kodujących 9 genów:

- *gag*, *pol*, *env* kodujące kolejno główne białka strukturalne, enzymy wirusowe i glikoproteiny otoczki lipidowej;
- *tat* i *rev* kodujące białka regulatorowe;
- *vpu*, *vpr*, *vif*, *nef* kodujące dodatkowe białka biorące udział w procesie infekcji [5].



Rycina 1. Struktura wirusa HIV z najważniejszymi elementami budowy  
(Źródło: [http://idshowcase.lshtm.ac.uk/id501/ID501/S1S2/ID501\\_S1S2\\_050\\_010.html](http://idshowcase.lshtm.ac.uk/id501/ID501/S1S2/ID501_S1S2_050_010.html))

Wirus HIV podzielony jest na 2 typy: HIV-1 oraz HIV-2. HIV-1 od początku stanowił główny czynnik sprawczy większości przypadków pandemii AIDS. Charakterystyczna dla HIV-1 jest wysoka heterogenność genetyczna oraz duża częstotliwość mutacji. W obrębie tego typu, w oparciu o różnice w strukturze otoczki, wyróżnione zostały 3 grupy o zróżnicowanej chorobowości. Są to grupy N i O (bardzo rzadko występujące) oraz M, odpowiedzialna prawdopodobnie za 98% zakażeń i wykazująca dużą różnorodność [4].

Infekcja wirusem typu 2 jest charakterystyczna dla Zachodniej Afryki, szczególnie dla terenów Gwinei, Gambii, Senegal, Mali, Sierra Leone czy Nigerii ale wzrastającą liczbę przypadków odnotowywano również w Europie, Indiach i Stanach Zjednoczonych. HIV-2 posiada dłuższą fazę asymptotyczną i wolniejszy postęp choroby AIDS niż HIV-1. Wykazuje też niższe ok. 6-krotnie tempo transmisji z matki na dziecko oraz niższą infekcyjność, związaną z niższym poziomem wirusowego RNA i wyższą liczbą komórek CD4+. HIV-2 posiada naturalną odporność na niektóre powszechnie stosowane klasy leków antyretrowirusowych, co powinno być brane pod uwagę w ustalaniu leczenia [4, 7].

### **3. Przebieg zakażenia i rozwój AIDS**

Celem ataku są przede wszystkim limfocyty typu T, posiadające marker CD4+ (limfocyty Th-pomocnicze) ale wrażliwość na zakażenie wykazują również monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne, eozynofile, komórki nabłonka, komórki glejowe itd. Wirus wiąże się specyficznie z antygenem CD4+ oraz z receptorami dla chemokiny typu 5 (CCR5) lub chemokiny CXCR4 typu 4 (CXCR4), znajdującymi się na powierzchni limfocytów pomocniczych. Rozwój choroby skorelowany jest ze spadkiem ilości tych komórek, co skutkuje poważnym upośledzeniem mechanizmów odpornościowych organizmu i wzrostem podatności na rozmaite zakażenia oportunistyczne. Ryzyko wystąpienia wybranych stanów chorobowych jest na ogół wprost proporcjonalne do spadku liczby limfocytów CD4+ poniżej normy wahającej się między 500 a 1500 komórek/mm<sup>3</sup> [8].

Do zakażenia wirusem HIV może dojść poprzez ekspozycję błon śluzowych i skóry na materiał zakaźny, dożylne podanie materiału lub na drodze transmisji wertykalnej. Infekcja przebiega w kilku fazach różniących się czasem przebiegu oraz stopniem destrukcji układu immunologicznego. Pierwszy etap stanowi zakażenie i kilku tygodniowy okres wylęgania, objawiający się leukopenią z limfocytozą oraz obecnością krwinek atypowych. Po wstępnej fazie następuje ostra choroba retrowirusowa skutkująca spadkiem liczby komórek CD4+ oraz wzrostem CD8+ i wirerii wirusa. Konsekwencją jest zniszczenie tkanki limfatycznej, co doprowadza do rozwoju choroby AIDS. W tym czasie może dochodzić do pojawienia się zakażeń oportunistycznych. Kolejnym etapem jest przewlekła, bezobjawowa faza zakażenia, trwająca przez wiele lat, charakteryzująca się wciąż postępującą degradacją układu immunologicznego. Bez zastosowania odpowiedniej terapii antyretrowirusowej w ostatniej fazie zakażenia objawowego, może dojść do ciężkich schorzeń, będących wynikiem infekcji oportunistycznych skutkujących zgonem [5].

### **4. Oportunistyczne zakażenia grzybicze**

Infekcje oportunistyczne stanowią jedne z głównych powikłań pojawiających się przy AIDS. Pomimo dużej skuteczności terapii antyretrowirusowej, sprzężonej z przeciwgrzybiczną antybiotykoterapią, wciąż istnieje znaczna zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów HIV+, wynikające z rozwoju wtórnych zakażeń. Patogeny grzybicze stanowią znaczną część czynników odpowiedzialnych za rozwój schorzeń, pojawiających się przy zdegradowanym systemie immunologicznym w przebiegu AIDS [9].

Grzybice oportunistyczne wykazują odrębne, regionalne wzorce zapadalności na całym świecie i mogą wykazywać różne cechy epidemiolo-

giczne, w zależności od regionu geograficznego [10]. Zakażenia oportunistyczne mogą mieć zarówno charakter endogenny (źródłem zakażenia jest flora fizjologiczna) jak i egzogeny (zakażenie patogenami pochodzącymi ze środowiska). Przykładem grzybicy endogennej, pojawiającej się przy chorobie AIDS jest kandydoza. Pozostałe schorzenia jak aspergiloza, histoplazmoza, kokcydiodomikoza, kryptokokoza, penicilioza czy pneumocystoza mają charakter zakażenia egzogenego. Czynnikiem infekcyjnym są zarodniki czyli konidia (lub cysty jak w przypadku pneumocystozy), wytwarzane w saprofitycznej fazie wzrostu, które drogą respiracyjną i dzięki niewielkim rozmiarom, dostają się do pęcherzyków płucnych, gdzie celem ataku stają się fagocyty, komórki nabłonka oraz śródbłonka. Konidia posiadają możliwość przylegania do komórek nabłonkowych, co chroni je przed fagocytozą, zatrzymaniem przez śluz znajdujący się w drogach oddechowych lub usunięciem przez ruch komórek rzęskowych. Molekularne mechanizmy wnikania do komórek są odrębne dla różnych gatunków grzybów patogennych [11].

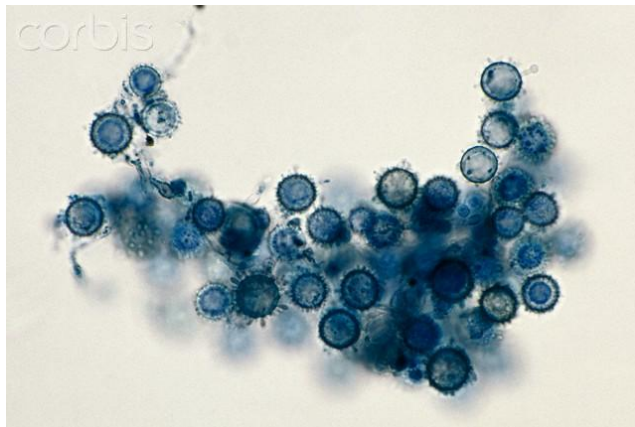
#### 4.1. Aspergiloza

Infekcja szeroko rozpowszechnionymi grzybami z rodzaju *Aspergillus* jest rzadkim czynnikiem etiologicznym grzybic pojawiających się w przebiegu choroby AIDS, jednak przypadki zachorowania mogą pojawiać przy zaawansowanym stadium choroby na obszarach śródziemnomorskich, przede wszystkim Włoch. Inwazyjna Aspergiloza stanowi w tym rejonie drugą, pod względem śmiertelności, najczęściej identyfikowaną grzybicę. Aspergiloza należy do oportunistycznych grzybic egzogennych, w przypadku których czynniki etiologiczne pochodzą ze środowiska zewnętrznego. Należą do nich przede wszystkim gatunki *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger* i *A. terreus*. Za ponad 90% infekcji odpowiedzialny jest *A. fumigatus*. Czynniki zakaźne *Aspergillus sp.* czyli konidia, na drodze inhalacji dostają się do pęcherzyków płucnych, skąd zakażenie może rozsiewać się do kolejnych narządów, powodując grzybicę o ciężkim przebiegu. Aspergiloza płucna może stanowić wtórne zakażenie, pojawiające się u osób HIV+ w następstwie zapalenia płuc wywołanego innym grzybem oportunistycznym *Pneumocystis jiroveci* ale również patogenami takimi jak *Streptococcus pneumoniae*, wirusem cytomegalii i Mykobakteriami. Ryzyko zakażenia pojawia się przy poziomie limfocytów T CD4+ niższym niż 100 komórek/mm<sup>3</sup>. Aspergiloza występuje w 3 postaciach chorobowych:

- alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej;
- aspergillomy;
- aspergilozy inwazyjnej [3, 12].

## 4.2. Histoplazmozy

Czynnikiem etiologicznym histoplazmozy jest grzyb dimorficzny *Histoplasma capsulatum*, endemiczny dla Ameryki Północnej (rejonu rzeki Missisipi i Ohio) oraz umiarkowanych stref Ameryki Południowej. Dimorfizm gatunku odznacza się wzrostem w postaci mycelialnej (Rys. 2), spotykanej często w odchodach w miejscach bytowania ptactwa i nietoperzy. Infekcyjna forma drożdżopodobna wykazuje wzrost w zakażonych tkankach lub w warunkach *in vitro* na specjalnym podłożu w temperaturze 35°C. Objawy spotykane przy histoplazmozie nie są jednoznaczne, a choroba może objąć różne narządy. W przypadku grzybicy, obejmującej płuca choroba może przybierać postać przewlekłą, w przebiegu podobną do gruźlicy. W przypadku osób z AIDS bezpośrednie zagrożenie dla życia stwarza rozsiana postać histoplazmozy. Zakażenie pojawia się u 5% z tej grupy, przy poziomie limfocytów T CD4+ poniżej 150 komórek/mm<sup>3</sup>. Za wskaźnik obecności wirusa HIV jest to uznawane u 25-61% pacjentów [13, 14].



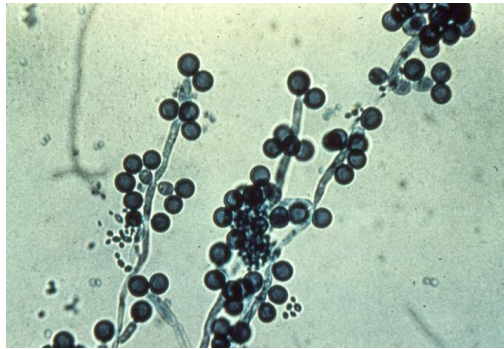
Rycina 2. Makrokonidia fazy mycelialnej *Histoplasma capsulatum*

(Źródło: <http://www.corbisimages.com/stock-photo/rightsmanaged/4226606859/histoplasma-capsulatum-fungus-with-tuberculate-macroconidia-from>)

## 4.3. Kandydoza

Grzyby z rodzaju *Candida*, będące jednokomórkowymi drożdżami, stanowią jeden z głównych czynników grzybic oportunistycznych, znanych jako kandydozy, występujących na całym świecie często w postaci szpitalnych zakażeń krwi [10]. W obrębie rodzaju istnieje wiele patogennych gatunków oportunistycznych takich jak *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* oraz *C. parapsilosis*, jednak najmocniej związany z przypadkami osób o obniżonej odporności jest *C. albicans* (Rys. 3). Jest to gatunek należący do fizjologicznej mikroflory przewodu pokarmowego, której przerost jest

najczęstszym powodem pojawienia się endogennej infekcji grzybiczej. Zakażenie dotyka błon śluzowych jamy ustnej i gardła, przełyku oraz dróg rodnych, często jest rozpoznawane jako wskaźnik immunosupresji typowej u osób z AIDS [8, 16]. Kandydozy dotykające różnych obszarów ciała nie zawsze jednak wskazują na obecność zakażenia wirusem HIV ale mogą stanowić (dość częste) epizody u zdrowych, dorosłych osób np. kandydoza dróg rodnych u kobiet. Objawy zakażeń *C. albicans* przedstawiają się w postaci o zróżnicowanym obrazie klinicznym. Zmiany chorobowe mogą mieć postać rzekomobłoniastą, rumieniową lub przerostową. Najczęstsza w przypadku osób HIV+ jest kandydoza jamy ustnej, objawiająca się zaczerwienieniem, obrzękiem, biało-kremowymi nalotami, pojawiającymi się po kilku dniach, zapaleniem kątów ust itd. Pojawienie się kandydozy skorelowane jest ze spadkiem poziomu komórek CD4+ poniżej 200 komórek/mm<sup>3</sup> [8, 9].



Rycina 3. Obraz mikroskopowy pseudostrzępek i blastospor *C. albicans*  
(Źródło: <http://www.candidaalbicans.net>)

#### 4.4. Kokcydioidomikoza

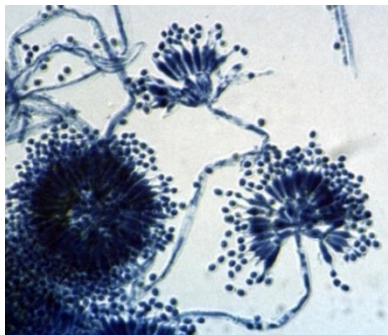
Kokcydioidomikoza wywoływana jest przez 2 gatunki grzybów izolowanych z gleby tzn. *Coccidioides immitis* i *Coccidioides posadasii*. Najwięcej zachorowań stwierdza się na obszarze Stanów Zjednoczonych, obejmującym szczególnie endemiczne obszary jakimi są Kalifornia, Arizona, Południowe Utah, Nevada, Nowy Meksyk i Zachodni Teksas. Przypadki grzybicy stwierdzane poza wymienionymi obszarami są nazwyczaj wynikiem reaktywacji zakażenia uprzednio nabytego w rejonach endemicznych dla rodzaju *Coccidioides*. Grupę najbardziej narażoną na infekcje stanowią osoby HIV+, u których spadek limfocytów Th sięga poniżej 250 komórek/mm<sup>3</sup>. W 60% przypadkach choroba ma przebieg bezobjawowy, natomiast u 40% początkowo mogą wystąpić objawy grypopodobne, po czym grzybica przybiera formę ostrej kokcydioidomikozy obejmującej infekcję dróg oddechowych. Chorobie towarzyszyć mogą zmiany skórne w postaci rumieniowej, guzkowatej lub wielopostaciowej wysypki [8, 14].

#### 4.5. Kryptokokoza

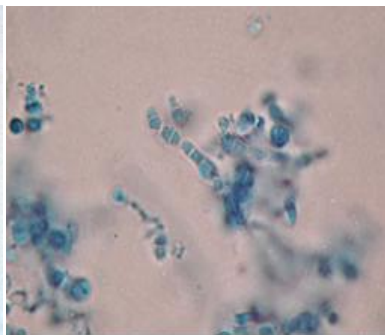
W większości odnotowanych przypadków zachorowania na kryptokokozę (turolozę, drożdżycę europejską) głównym czynnikiem sprawczym jest, należący do klasy *Deuteromycetes*, szeroko rozpowszechniony grzyb drożdżopodobny *Cryptococcus neoformans*. Źródłem konidii infekujących organizm na drodze inhalacji są odchody gołębi i kur. Sporadycznie powodem infekcji może być inny gatunek *Cryptococcus gattii*, którego występowanie ograniczone jest do tropikalnych i subtropikalnych stref klimatycznych tzn. Australii, Kambodży, Afryki Środkowej, Brazylii, Meksyku i Paragwaju. Pojawienie się kryptokokozy skorelowane jest z mniejszą niż 100 komórek/mm<sup>3</sup> ilością limfocytów T CD4+. Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej liczba zdiagnozowanych przypadków grzybic u osób z AIDS sięgała 8%. Choroba przejawia się najczęściej kryptokokozowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, infekcją skóry (u 15% chorych) w postaci ropnych grudek, owrzodzeń i rumieniowych guzków oraz zakażeniem płuc [18].

#### 4.6. Penicylioza

Grzyby z rodzaju *Penicillium*, będące gatunkami kosmopolitycznymi, rzadko są powodem infekcji ogólnonarządowych i do roku 1980 uznawane były za medycznie nieistotne. W tym czasie odkryty jednak został gatunek *Penicillium marneffei*, będący jedynym w obrębie rodzaju grzybem wykazującym dimorfizm zależny od temperatury (wzrost fazy mycelialnej w 25<sup>o</sup>C (Rys. 4) i drożdżopodobnej w 37<sup>o</sup>C (Rys. 5)) [11].



Rycina 4. Obraz mikroskopowy fazy mycelialnej *Penicillium marneffei*  
(Źródło: Vanittanakom N., Cooper C.R., Fisher M.C., Sirisanthana T. *Penicillium marneffei* infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects, *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2006), s. 95-110)



Rycina 5. Obraz mikroskopowy formy drożdżopodobnej  
(Źródło: [http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung\\_morph/fungal\\_site/di\\_morphpage.html](http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung_morph/fungal_site/di_morphpage.html))



*Penicillium marneffei* jest endemicznym gatunkiem południowo-wschodniej części Azji, obejmującej Tajlandię, Indie, Chiny, Wietnam, Kambodżę oraz Tajwan. Rezerwuar grzyba stanowią gatunki gryzoni z rodzaju *Rhizomys* i *Cannomys*, oraz gleba występująca w środowiska ich życia, która jest głównym źródłem zakażenia dla ludzi. Obraz kliniczny penicyliozy nie jest jednoznaczny i odznacza się dużym podobieństwem do objawów obserwowanych w przypadku kryptokokozy, drożdżycy, histoplazmozy czy gruźlicy. Charakterystyczne dla zakażenia są zmiany skórne pojawiające się w 80% przypadkach, w postaci rumieniowych grudek, guzków lub ropni z centralnym martwiczym zagłębieniem, zlokalizowanym na twarzy, szyi, podniebieniu, tułowiu lub kończynach. Grzybica wywołana *P. marneffei* pojawia się w przebiegu infekcji HIV w momencie, gdy poziom limfocytów CD4+ spada poniżej 100 komórek/mm<sup>3</sup>. Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowych, penicylioza wykrywana była u 6,8% pacjentów z HIV w północnych prowincjach Tajlandii i nieco mniej na innych obszarach. Terapię antyretrowirusową u pacjentów HIV+ z ostrą penicyliozą, u których liczba limfocytów CD4+ wynosi  $\leq 50$  komórek/mm<sup>3</sup>, wprowadza się zaraz po rozpoczęciu terapii przeciwgrzybiczej [8, 11].

#### 4.7. Pneumocystoza

*Pneumocystis jirovecii* jest grzybem wywołującym schorzenie określane jako pneumocystozowe zapalenie płuc (PCP). Dzięki wielu cechom charakterystycznym dla pierwotniaków, patogen ten do niedawna zaliczany był do gromady *Protozoa*. Grzyb jest szeroko rozpowszechniony, a głównym jego rezerwuarem jest człowiek. Do pierwotnego zakażenia dochodzi często we wczesnym dzieciństwie i 2/3 zdrowych dzieci w wieku 2-4 lat posiada przeciwciała przeciwko *P. jirovecii*. Jest to tzw. przejściowe zakażenie, natomiast kolonizacja wtórna jest typowa dla osób HIV+. Przed wprowadzeniem terapii antyretrowirusowej PCP występowało u 70-80% pacjentów i tym samym choroba ta należała do najczęstszych zakażeń oportunistycznych ze śmiertelnością sięgającą 30%. Szczególnym ryzykiem zarażenia obarczone są osoby z liczbą limfocytów T pomocniczych poniżej 200 komórek/mm<sup>3</sup>. Czynnikiem zakaźnym patogena są charakterystyczne cysty, dostające się do organizmu drogą wziewną. Do podstawowych objawów pneumocystozy należą gorączka, kaszel i duszność [8, 20].

#### 5. Podsumowanie

Pomimo dużej skuteczności terapii antyretrowirusowej, stosowanej w walce z rozpowszechniającą się pandemią AIDS, skorelowanej z antybiotykoterapią, wciąż zakażenia oportunistyczne stanowią duży odsetek schorzeń współwystępujących z infekcją wirusem HIV. Grzybnice te stanowią

poważny problem ze względu na trudność leczenia i wysoką śmiertelność. Dlatego istotne jest w planowaniu leczenia odpowiednie skojarzenie obu typów terapii, tak aby zwiększyć skuteczność ich zastosowania i zwiększyć szanse pacjentów na powrót do zdrowia i zwiększenie szans na przedłużenie życia.

Z praktycznego punktu widzenia, kwestia oportunistycznych zakażeń grzybiczych jest niezwykle ważna, nie tylko ze względu na osoby z AIDS, ale też innych pacjentów, których układ odpornościowy uległ osłabieniu w następstwie różnych, pozornie nieistotnych czynników (podeszły wiek, ciąża, powracające infekcje, drobne zabiegi medyczne). Należy mieć to na uwadze i być świadomym zagrożenia ze strony infekcji oportunistycznych, gdy homeostaza naszego organizmu ulega zaburzeniu, czego potwierdzeniem są ciągle doniesienia o ciężkich przypadkach zakażeń grzybiczych, pojawiających się we wszystkich rejonach świata.

## Literatura

1. <http://www.cdc.gov/hiv/library/factsheets/index.html> [dostęp 20.02.2016]
2. Morison L. *The global epidemiology of HIV/AIDS*, British Medical Bulletin, 1(2001), s. 7-18
3. Tumbarello M., Ventura G., Caldarola G., Morace G., Cauda R., Ortona L. *An emerging opportunistic infection in HIV patients: a retrospective analysis of 11 cases of pulmonary Aspergillosis*, European Journal of Epidemiology, 6(1993), s. 638-644
4. Sharp P. M., Hahn B. H. *The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS*, The Royal Society Publishing, 365(2010), s. 2487-2494
5. Gładysz A., Knysz B. *Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS- współczesne możliwości i problemy*, Wyd. Continuo, Wrocław 2009, s. 7-45
6. [http://idshowcase.lshtm.ac.uk/id501/ID501/S1S2/ID501\\_S1S2\\_050\\_010.html](http://idshowcase.lshtm.ac.uk/id501/ID501/S1S2/ID501_S1S2_050_010.html) [dostęp 15.03.2016]
7. Campbell-Yesufu O. T., Gandhi R. *Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection*, Clinical Infectious Diseases, 50(2011), s. 780-787
8. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> [dostęp 19.01.2016]
9. Duffalo M. L. *Fungal Opportunistic Infections in HIV Disease*, Journal of Pharmacy Practice, 19(2006), s. 17-30
10. Nucci M., Queiroz-Telles F., Tobon A. M., Restrepo A., Colombo A.L. *Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America*, Clinical Infectious Diseases, 51(2010), s. 561-570
11. Vanittanakom N., Cooper C. R., Fisher M. C., Sirisanthana T. *Penicillium marneffeii infection and recent advances in the epidemiology and molecular biology aspects*, Clinical Microbiology Reviews, 19(2006), s. 95-110
12. Decker C. F., Parenti D. M. *Invasive Aspergillosis in Patients with HIV Infection: Report of Two Patients and a Review of the Literature*, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 4(1991), s. 603-606

13. Pervez M., Cobb B., Nashaba M., Shahrin L., Ford E. R., Pietroni M. *Disseminated Histoplasmosis in a Patient with Advanced HIV Disease- Lessons Learnt from Bangladesh*, Journal of Health, Population and Nutrition, 3(2010), s. 305-307
14. Hood S., Denning D. W. *Treatment of fungal infection in AIDS*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 37(1996), s. 71-85
15. <http://www.corbisimages.com/stock-photo/rightsmanaged/4226606859/histoplasma-capsulatum-fungus-with-tuberculate-macroconidia-from> [dostęp 22.03.2016]
16. Dupont B. F., Lortholary O., Ostrosky-Zeichner L., Stucker F., Yeldandi V. *Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B*, Critical Care, 13(2009), s. 1-10
17. <http://www.candidaalbicans.net> [dostęp 22.03.2016]
18. Huston S. M., Mody C. H. *Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis*, Clinics in Chest Medicine, 30(2009), s. 253-264
19. [http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung\\_morph/fungal\\_site/dimorphage.html](http://labmed.ucsf.edu/education/residency/fung_morph/fungal_site/dimorphage.html) [dostęp 28.03.2016]
20. Polaczek M. M., Zych J., Onisz K., Szopiński J., Grudny J., Roszkowski-Śliż K. *Pneumocystozowe zapalenie płuc u zakażonych HIV przy współistniejącym zakażeniem cytomegalowirusem. Opis dwóch przypadków i przegląd literatury*, Pneumologia i Alergologia Polska, 82(2014), s. 458-466

## **Choroba AIDS w kontekście oportunistycznych zakażeń grzybiczych**

### Streszczenie

AIDS (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) czyli zespół nabytego niedoboru odporności jest konsekwencją postępującego zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, będącego wynikiem infekcji ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV ang. *Human Immunodeficiency Virus*) należącego do rodzaju *Lentivirus* oraz rodziny *Retroviridae*. AIDS klasyfikuje się do grupy chorób cywilizacyjnych a pierwsze o niej doniesienia pochodzą z przełomu roku 1980 i 1981. Szacuje się, że od tego czasu z powodu HIV/AIDS zmarło 39 mln osób spośród 78 mln zarażonych. Zgodnie z aktualnymi danymi z Worldometers obecna liczba osób ze stwierdzonym zakażeniem HIV/AIDS wynosi około 37 mln natomiast liczba zgonów tylko w tym roku to około 450 tys. Komórkami wrażliwymi na zakażenie HIV są przede wszystkim limfocyt T posiadające marker CD4<sup>+</sup> (limfocyty Th-pomocnicze) ale także monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki nabłonka, eozynofile, astroglej, mikroglej, oligodendroglej, komórki prekursorowe szpiku i grasicy. Wirus HIV wykazuje wysoką zmienność genetyczną, a co za tym idzie również dużą częstość mutacji. Ryzykiem zakażenia tym wirusem są obciążone osoby, które oddają się ryzykownym zachowaniom, bądź też ulegają ekspozycji na materiał zakaźny zawierający wirus, zawodowo lub pozazawodowo. Charakterystyczne dla choroby AIDS jest bardzo wysoka podatność na występowanie u osób chorych na występowanie licznych zakażeń wywołanych przez tzw. drobnoustroje oportunistyczne, w tym grzybicze. Infekcje oportunistyczne są to infekcje występujące u osób z upośledzonym układem immunologicznym wskutek m.in. AIDS. Są one wywoływane przez ponad 100 patogenów, do których należą wirusy, bakterie, pierwotniaki oraz grzyby. Patogeny te nie wywołują infekcji u osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym w związku z tym stanowią one tzw. choroby wskaźnikowe AIDS. Według CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) z 1993 r. grzybicze infekcje oportunistyczne pojawiające się

u osób HIV+, wywoływane są głównie przez takie gatunki jak *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, *Penicillium marneffeii*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Pneumocystis jirovecii* oraz grzyby z rodzaju *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus*).

Słowa kluczowe: AIDS, HIV, grzybnice oportunistyczne

## **AIDS in the context of opportunistic fungal infections**

### **Abstract**

AIDS means *Acquired Immune Deficiency Syndrome* is a consequence of progressive immune deficiency caused by infection of HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). HIV virus belongs to *Lentivirus* genus and *Retroviridae* family. AIDS is classified to civilization diseases, which first reports were in 1980 and 1981. It is estimated that since that time have died about 39 million of the 78 million infected people. Now around the World is 37 million people infected of HIV, but in 2015 died about 450 000 people. Lymphocytes T with CD4<sup>+</sup> marker – helper lymphocytes are sensitive cells to HIV infections. Also sensitive cells are dendritic cells, macrophages, epithelial cells, astroglial, microglial cells and pre-cells of bone marrow and thymus. HIV virus shows a high genetic variability. People who are working with the virus and risky people are susceptible to infection. Characteristic of AIDS is high susceptibility to opportunistic infection including mycosis. Opportunistic infection is a infection where the immune system is defective and is caused by bacteria, viruses, fungi and protozoa. CDC (Center for Disease Control and Prevention) has reported since that 1993 fungal opportunistic infection in HIV-positive people are caused by *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, *Penicillium marneffeii*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* and *A. terreus*.

Keywords: AIDS, HIV, opportunistic mycosis

## Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet ciężarnych

### 1. Wstęp

Zaburzenia funkcji tarczycy należą do jednych z najczęstszych schorzeń występujących u młodych kobiet [1, 2]. W okresie ciąży dochodzi do wielu zmian adaptacyjnych w obrębie gruczołu tarczowego, takich jak niewielkie powiększenie tarczycy, zmiany w metabolizmie jodu czy stężeniu globuliny wiążącej tyroksynę. W tym czasie często dochodzi do zmian w klinicznym przebiegu schorzeń tyreologicznych, które istniały już wcześniej. Mogą się także pojawić zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego typowe dla okresu ciąży. Zaburzenia czynności tarczycy mogą powodować trudności z zająciem w ciążę. W czasie ciąży natomiast, zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań położniczych oraz negatywnie oddziałują na rozwijający się płód. Gruczoł tarczowy powstaje z endodermy i zaczyna się rozwijać między 16 a 17 dniem życia płodowego. Przez łożysko do dziecka przechodzą hormony tarczycy, przeciwciała tarczycowe, TRH, jod i tyreostatyki. TSH nie przedostaje się od matki do dziecka. Około 10 tygodnia ciąży tarczyca rozwijającego się płodu jest zdolna do wychwyty jodu i zaczyna produkować tyreoglobulinę. Od 11 tygodnia osiąga ona dojrzałość wydzielniczą [3]. Jednak do ok. 18-20 tygodnia ciąży hormony wydzielane są w niej w nieznaczej ilości, dopiero po 20 tygodniu tarczyca płodu produkuje wystarczającą ilość hormonów. Najczęstszą patologią tarczycy w okresie ciąży jest niedoczynność tego narządu na tle przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy – choroba Hashimoto. Znacznie rzadziej mamy do czynienia z nadczynnością gruczołu tarczowego, której przyczyną w ponad 90% jest choroba Graves-Basedowa. Szybkie wyrównywanie zaburzeń tyreologicznych, zwłaszcza o charakterze niedoczynności ma ogromne znaczenie dla prawidłowego rozwoju płodu już od samego początku trwania ciąży, stąd wskazane jest oznaczenie poziomu TSH u każdej ciężarnej w trakcie pierwszej wizyty położniczej.

<sup>1</sup> magdalena.amarowicz@wp.pl, Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, UM w Lublinie, www.patomorfologia.lublin.pl

<sup>2</sup> marcin\_urbanczuk@wp.pl, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, UM w Lublinie

<sup>3</sup> kas.s@o2.pl, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, UM w Lublinie, www.immunologia.am.lublin.pl

Praca powstała na podstawie przeglądu aktualnej literatury na temat zaburzeń tyreologicznych u kobiet ciężarnych. Celem niniejszej pracy było omówienie fizjologicznych zmian zachodzących w tarczycy w okresie ciąży, przedstawienie zagadnień dotyczących najczęściej występujących zaburzeń tyreologicznych u ciężarnych i sposobów ich leczenia.

Temat zaburzeń tyreologicznych okresu ciąży jest niezwykle istotnym problemem klinicznym z uwagi na stosunkowo dużą częstość ich występowania jak i możliwe poważne i czasami nieodwracalne konsekwencje zaniechania lub opóźnienia właściwego leczenia.

## **2. Fizjologiczne zmiany funkcji tarczycy pojawiające się w okresie ciąży**

Już od początku trwania ciąży w czynności gruczołu tarczowego zachodzą dynamiczne zmiany. Konieczne jest więc uwzględnienie tego faktu w trakcie wykonywania badań diagnostycznych i następczej ich interpretacji. Po pierwsze warto zauważyć, że w okresie ciąży dochodzi do zwiększenia filtracji kłębuszkowej, a co za tym idzie wzrostu wartości klirensu nerkowego jodu nieorganicznego, a więc jego zwiększonej utraty z moczem [4-7]. W efekcie takiego stanu mamy do czynienia z obniżonym stężeniem jodu w organizmie. Jest on czynnikiem wolotwórczym, zarówno dla matki jak i rozwijającego się płodu. Dodatkowo zjawisko to jest potęgowane przez występujące od samego początku ciąży zwiększenie zapotrzebowania na ten pierwiastek. Jest to szczególnie istotny problem w rejonach, w których występuje niedobór jodu. Na obszarach o prawidłowej podaży tego pierwiastka nie dochodzi do powstania wola, wielkość tarczycy nie ulega zmianie lub może się tylko nieznacznie powiększyć [8]. Wg polskiego Zespołu Ekspertów do spraw Opieki Tyreologicznej w Ciężary oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2007) kobiety ciężarne oraz matki karmiące powinny dziennie przyjmować ok. 250 µg jodu [9, 10]. Jest to ilość, której nie jest w stanie zapewnić spożycie jedynie jodowanej soli kuchennej. Potwierdzono ten fakt w badaniach przeprowadzonych niedawno w Polsce. Na podstawie 10-letniej obserwacji ciężarnych Polek wykazano niedostateczną podaż jodu w tej populacji [11]. W latach 2007-2011 Polska Komisja ds. Kontroli Zaburzeń Niedoboru Jodu przeprowadziła badania na temat podaży jodu wśród kobiet ciężarnych. Ocenie poddano stężenie jodu wydalanego z moczem. Zdecydowana większość przebadanych ciężarnych (70-83,5%) uzyskała wynik wydalania jodu z moczem poniżej wymaganej wartości (150 µg/L) [12]. Wobec tego zalecana jest dodatkowa suplementacja 150 µg jodu dla kobiet w okresie prokreacyjnym, w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią [9].

Innym typowym zjawiskiem w okresie ciąży jest wzrost stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TGB). Jest to konsekwencja zwiększonej syntezy TGB w wątrobie wskutek hiperestrogenizmu oraz wzrostu stopnia sialilacji i zmniejszonego klirensu nerkowego tego białka [13, 14]. Efektem tego jest wzrost syntezy hormonów tarczycy do ok. 50%, a więc wzrost TT3 i TT4 [6].

Kolejnym zjawiskiem zachodzącym w okresie ciąży, a mającym wpływ na funkcje tarczycy jest podobieństwo w budowie TSH i ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Oba hormony składają się z identycznych podjednostek  $\alpha$ , a ich podjednostki  $\beta$  wykazują znaczne podobieństwo. Wzrost stężenia hCG, szczególnie w początkowym okresie ciąży, osiągający najwyższą wartość pod koniec I trymestru, działa pobudzająco na receptor dla TSH, mimo niewielkiego powinowactwa [9, 13, 15, 16]. Efektem tego jest okresowe obniżenie stężenia TSH, z towarzyszącym wzrostem poziomu FT4. Obniżone wartości TSH mogą być obecne do 18 tygodnia ciąży. U ok. 20% kobiet obserwuje się stężenie TSH poniżej dolnej granicy normy [9]. Opisane zjawisko ma istotne znaczenie zwłaszcza w przypadkach powikłań pojawiających się w okresie ciąży, przebiegających z niefizjologicznymi wartościami stężenia hCG, jak np. ciążowa choroba trofoblastyczna czy niepowściągliwe wymioty ciężarnych [9, 15]. Wówczas wskazane jest poszerzenie diagnostyki tyreologicznej celem wykluczenia choroby Graves-Basedowa lub innej patologii tarczycy [9].

Dla okresu ciąży typowym zjawiskiem jest względna immunosupresja, której celem jest zapobieganie usunięciu rozwijającego się płodu przez aparat immunologiczny organizmu matki. Efektem tego jest obniżenie miana przeciwciał przeciwtarczycowych w okresie ciąży i ujawnienie się lub nawrót patologii o podłożu autoimmunologicznym po zakończeniu ciąży [17, 18].

### **3. Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet ciężarnych**

Zaburzenia funkcji tarczycy należą do jednych z najczęstszych schorzeń występujących u młodych kobiet. Obecne w czasie ciąży fizjologiczne zmiany czynności tarczycy mogą sprawiać trudności w rozpoznawaniu patologii tego gruczołu. Prawidłowa ocena kliniczna matki, rozwijającego się dziecka oraz właściwa interpretacja badań laboratoryjnych oceniających funkcję tarczycy ma duży wpływ na sposób postępowania u kobiet ciężarnych [2, 7, 9].

#### **3.1. Niedoczynność tarczycy**

Szacuje się, że jawna niedoczynność tarczycy dotyczy ok. 0,3-0,5% ciężarnych kobiet, natomiast subkliniczna niedoczynność ok. 2-3% [9]. Najczęstszą jej przyczyną w okresie ciąży jest przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy – choroba Hashimoto [9, 19]. Do innych przy-

czyn zaliczyć można pooperacyjną hipotyreozę, leczenie radiojodem, niedobór jodu, stosowanie leków przeciwarczycowych, limfocytowe zapalenie przysadki, obecność przeciwciał przeciwarczycowych i inne [9, 20]. Klinicznie hipotyreoza w ciąży ma mało charakterystyczny obraz. Typowe dla niedoczynności tarczycy objawy, takie jak senność, osłabienie, zaparcia, zwykle utożsamiane są z występującymi w okresie ciąży zaburzeniami co opóźniania postawienie właściwego rozpoznania. Charakterystyczne dla jawnej niedoczynności tarczycy jest stwierdzenie podwyższonego poziomu TSH ( $>2,5$  mIU/L) oraz obniżonego poziomu wolnych hormonów tarczycy. W subklinicznej postaci choroby podwyższonemu stężeniu TSH towarzyszą stężenia wolnych hormonów w zakresie wartości referencyjnych. Wskazane jest również oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) oraz przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG). Istnieją doniesienia naukowe o tym, że podwyższone miano przeciwciał przeciwarczycowych może negatywnie wpływać na rozwój intelektualny płodu, mimo stwierdzonej eutyreozy w badaniach laboratoryjnych [21]. Z uwagi na fakt zwiększonej tolerancji immunologicznej w ciąży u kobiet z rozpoznaną przed ciążą chorobą Hashimoto może dojść do zmniejszenia poziomu przeciwciał, jednak pod koniec ciąży dochodzi do gwałtownego ich wzrostu i nasilenia hipotyreozy [22, 23].

Hormony tarczycy odgrywają niezwykle ważną rolę dla prawidłowego rozwoju płodu. Od stopnia zaawansowania niedoczynności i okresu jej występowania zależy rodzaj i ciężkość pojawiających się powikłań położniczych [7]. Liczne badania naukowe udowodniły występowanie ciężkich zaburzeń rozwoju dziecka, zwłaszcza jego układu nerwowego, a co za tym idzie obniżenia poziomu inteligencji, upośledzenia funkcji poznawczych i zaburzeń ruchowych w przypadku nieleczonej hipotyreozy u matki w I trymestrze ciąży. Należy pamiętać, że jawna i subkliniczna niedoczynność tarczycy niesie ryzyko powikłań w każdym okresie ciąży. Udowodniono większe ryzyko (31%) występowania poronień u kobiet nieprawidłowo leczonych z powodu niedoczynności tarczycy w porównaniu z tymi, które przyjmowały substytucje lewotyroksyny i były w stanie eutyreozy (4%) [24]. Podobnie stwierdzili Nambiar i wsp. Wykazali oni częstsze występowanie poronień u kobiet z niedoczynnością tarczycy i autoimmunologiczną chorobą tarczycy [25]. Natomiast Negro i wsp. przeprowadzili badanie, w którym wykazali, że przyjmowanie lewotyroksyny u kobiet w stanie eutyreozy z podwyższonym mianem przeciwciał tarczycowych istotnie zmniejsza ryzyko straty ciąży (2%). Odsetek poronień u kobiet bez leczenia w tym badaniu wyniósł 14% [26]. Niedoczynność tarczycy zarówno jawna jak i subkliniczna w ciąży może być także przyczyną niedokrwistości, przedwczesnego oddzielenia się łożyska, nadciśnienia tętniczego, porodu przedwczesnego, niskiej masy urodze-



niowej, zespołu zaburzeń oddychania czy nawet może doprowadzić do zgonu płodu i noworodka [9, 27-31].

Celem leczenia niedoczynności tarczycy u ciężarnych jest utrzymanie poziomu TSH  $< 2,5$  mIU/L, a stężenia FT4 w zakresie wartości referencyjnych. Początkowa dawka substytucyjna u ciężarnych ze świeżo wykrytą niedoczynnością wynosi 2,0-2,4  $\mu$ g/kg m.c./d. Niedoczynność tarczycy wykryta w ciąży wymaga od razu zastosowania pełnej dawki substytucyjnej [32]. U kobiet z hipotyreozą rozpoznaną przed ciążą należy zwiększyć przyjmowaną dawkę lewotyrosyny o 30-50%. Monitorowanie funkcji tarczycy po zmianie dawkowania leczenia powinno polegać na oznaczaniu stężenia TSH i FT4 co 4-6 tygodni [7, 9].

### 3.2. Nadczynność tarczycy

Hipertyreoza u kobiet ciężarnych występuje z częstością ok. 0,1-0,4%, z czego ok. 85% stanowi choroba Graves-Basedowa. Nie można zapomnieć o przejściowej tyreotoksykozie wynikającej z agonistycznego działania na receptor TSH cząsteczki hCG, która dotyczy ok. 70% nadczynności w I trymestrze ciąży [1, 9]. Do innych ale zdecydowanie rzadszych przyczyn zaliczamy wole guzkowe toksyczne i podostre zapalenie tarczycy.

Objawy pojawiające się w przebiegu nadczynności tarczycy (tachykardia, nerwowość, wilgotna skóra, szmer skurczowy serca) mogą występować również w czasie ciąży [21]. Przebieg nadczynności tarczycy na podłożu autoimmunologicznym ulega złagodzeniu w ciąży na skutek immunologicznej tolerancji jednak po porodzie dochodzi do nasilenia objawów [33]. Wiadomo, że przez łożysko od matki do dziecka przechodzą hormony tarczycy, jednak produkowana przez łożysko 5'-monodejodynaza typu 3 ma za zadanie ochronić płód przed nadmiernym ich stężeniem. Czasami dochodzi u dziecka do nadczynności tarczycy na skutek przechodzenia przez łożysko od matki przeciwciał stymulujących receptor TSH (TRAb), wówczas objawami mogą być tachykardia i nadmierna ruchliwość płodu. Hipertyreoza w ciąży może być przyczyną wielu powikłań położniczych, jak np.: poronienie, obumarcie wewnątrzmaciczne, stan przedrzecawkowy, nadciśnienie tętnicze, mała masa urodzeniowa dziecka, poród przedwczesny czy przełom tarczycowy [7].

Aby stwierdzić nadczynność tarczycy należy potwierdzić obniżony poziom TSH oraz podniesioną wartość wolnych hormonów. W diagnostyce różnicowej tyreotoksykozy ciążyowej i choroby Graves-Basedowa wskazane jest oznaczenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TRAb).

Jawna nadczynność tarczycy w ciąży wymaga leczenia tyreostatycznego za pomocą jak najmniejszych dawek. Lekiem preferowanym do stosowania w I trymestrze ciąży jest propylotiouracyl. Z kolei w II i III trymestrze

zalecane jest przyjmowanie tiamazolu. Powinno się unikać stosowania propranololu w ciąży. W przypadku przeciwwskazań do stosowania tyreostatyków (alergia, oporność) lub obecności ogromnego wola konieczne jest leczenie operacyjne. Optymalnie tyreoidektomia powinna być wykonana w II trymestrze ciąży. Bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży jest leczenie za pomocą jodu radioaktywnego.

#### **4. Wole guzkowe**

Występowanie wola guzkowego w ciąży kształtuje się na poziomie ok. 20-30% [9]. W diagnostyce u ciężarnych stosuje się postępowanie jak w populacji ogólnej [25, 34]. W przypadku podejrzenia zmiany nowotworowej wskazane jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BACC). Badania takie można wykonać w każdym okresie ciąży. Dla właściwej oceny funkcji tarczycy powinno się oznaczyć dodatkowo TSH i FT4. Wykrycie raka w materiale biopsyjnym wymaga rozważenia zabiegu operacyjnego. W przypadku obecności raka zróżnicowanego tyreoidektomia może zostać przesunięta na okres po porodzie. Nie udowodniono negatywnego wpływu ciąży na ryzyko występowania przerzutów odległych czy wznowy procesu nowotworowego w porównaniu do kobiet nie ciężarnych [34]. W sytuacji odroczenia strumektomii należy utrzymywać TSH ciężarnej  $<0,1$  mIU/L a FT4 przy górnej granicy normy, stosując terapię substytucyjną preparatem lewotyroksyny [9]. Nie ma wskazań do substytucji preparatem lewotyroksyny w przypadku wola guzkowego nietoksycznego [9]. Wole guzkowe toksyczne ulega złagodzeniu w okresie ciąży. Wymaga leczenia podobnie jak choroba Graves-Basedowa.

U kobiet ciężarnych może dochodzić do subtelnego powiększenia gruczołu tarczowego, szczególnie na obszarach ubogich w jod oraz z uwagi na wolotwórcze właściwości ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej [35].

#### **5. Wnioski**

Wysoka częstość występowania patologii tarczycy u kobiet w okresie koncepcyjnym oraz w ciąży, a także liczne powikłania położnicze z nimi związane sprawiają, że zaburzenia tyreologiczne stanowią istotny problem w praktyce klinicznej. Brak typowych, charakterystycznych objawów, które mogą być maskowane fizjologicznymi wykładnikami okresu ciąży sprawiają, że rozpoznanie zaburzeń funkcji tarczycy i rozpoczęcie właściwego leczenia jest opóźnione. Ma to niekorzystne implikacje dla rozwijającego się dziecka i może się wiązać z powikłaniami przebiegu ciąży i okresu okołoporodowego. Mając na uwadze potencjalne powikłania położnicze i możliwość wystąpienia nieodwracalnych zaburzeń w rozwoju

dziecka niezbędne jest prowadzenie diagnostyki tyreologicznej w okresie planowania ciąży lub w jej początkowym okresie.

Celem leczenia niedoczynności tarczycy u ciężarnych jest uzyskanie TSH < 2,5mIU/L, a stężenia FT4 w zakresie normy. Niedoczynność tarczycy wykryta w ciąży wymaga od razu zastosowania pełnej dawki substytucyjnej. U kobiet z hipotyreozą rozpoznaną przed ciążą należy zwiększyć dotychczasową dawkę lewotyroksyny o 30-50%. Jawna nadczynność tarczycy w ciąży wymaga leczenia tyreostatycznego za pomocą jak najmniejszych dawek leków. Lekiem preferowanym do stosowania w I trymestrze ciąży jest propylotiouracyl, natomiast w II i III trymestrze tiamazol. W przypadku wykrycia zmiany ogniskowej w gruczole tarczowym, która budzi podejrzenie złośliwości, BACC można wykonać w dowolnym okresie ciąży.

## Literatura

1. Krassas G. E., Poppe K., Glinoe D. *Thyroid function and human reproductive health*, Endocrine Reviews, 31(2010), s. 702-55
2. Krysiak R., Okopień B., Szkróbka W., Herman Z. S. *Choroby tarczycy w ciąży i po porodzie*, Przegląd Lekarski, 64 (2007), s. 159-164
3. Bartel H. *Embriologia*, Wyd. Lek. PZWL W-wa 1995
4. Fantz C. R., Dagogo-Jack S., Ladenson J. H., Gronowski A. M. *Thyroid function during pregnancy*, ClinicalChemistry, 45(1999), s. 2250-2258
5. Glinoe D. *The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status*, Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism., 18(2004), s. 133-152
6. Koutras D. A. *Thyroidopathies*, Annals of the New York Academy of Sciences, 900(2000), s. 77-88
7. Tkaczuk-Włach J., Sobstyl M., Jakiel G. *Choroby tarczycy w okresie przed-koncepcyjnym, ciąży i porodu*, Przegląd Menopauzalny, 2(2012), s. 151-155
8. Lazarus J. H. *Thyroid diseases in relation to pregnancy: a decade of change*, Clinical Endocrinology, 53(2000), s. 265-278
9. Hubalewska-Dydejczyk A., Lewiński A., Milewicz A., Radowicki S., Poręba R., Karbownik-Lewińska M., Kostecka-Matyja M., Trofimiuk-Müldner M., Pach D., Zygmunt A., Bandurska-Stankiewicz E., Bar-Andziak E., Bednarczuk T., Buziak-Bereza M., Drews K., Gietka-Czernel M., Górńska M., Jastrzębska H., Junik R., Nauman J., Niedziela M., Reroń A., Sowiński J., Sworczak K., Syrenicz A., Zgliczyński W. *Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży*, Endokrynologia Polska., 62(2011), s. 362-381
10. World Health Organization, United Nation Children's Found, and International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders 2007 *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for program manager*. 3rd ed. Geneva: WHO 2007
11. Gietka-Czernel M., Dębska M., Kretowicz P., Jastrzębska H., Kondracka A., Snochowska H., Ołtarzewski M. *Iodine status of pregnant women from central*

- Poland ten years after introduction of iodine prophylaxis*, *Endokrynologia Polska.*, 61(2010), s. 646-651
12. Gietka-Czernel M. *Profilaktyka niedoboru jodu*, *Postępy Nauk Medycznych.*, 12(2015), s. 839-845
  13. Malkawi O. M. *Thyroid disease and pregnancy*, *Saudi Medical Journal.*, 23(2002), s. 633-639
  14. Redmond G .P. *Thyroid dysfunction and women's reproductive health*, *Thyroid.*, 14(2004), s. 5-15
  15. Hershman J. M. *Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid*, *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 18(2004), s. 249-265
  16. Neale D., Burrow G. *Thyroid disease in pregnancy*, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.*, 31(2004), s. 893-905
  17. Amino N., Tada H. *Postpartum thyroid disease*, *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism.*, 6(1997), s. 327-330
  18. Amino N., Tada H., Hidaka Y. *Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease*, *Thyroid.*, 9(1999), s. 705-713
  19. Abalovich M., Amino N., Barbour L .A., Cobin R. H., De Groot L. J., Glinoe D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrinology Society Clinical Practice Guideline*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 92(2007), s. 1-47
  20. Sullivan S. C. *Subclinical hypothyroidism. Identification and treatment in pregnancy*, *Contemporary Obstetrics – Gynecology and Women’s Health.*, 57(2011). <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/modernmedicine/modern-medicine-now/subclinical-hypothyroidism-identification?page=full> dostępnia: 15.04.2016
  21. Lazarus J .H., Premawardhana L. D. *Screening for thyroid disease in pregnancy*, *Journal of Clinical Pathology.*, 58(2005), s. 449-452
  22. Poppe K., Velkeniers B., Glinier D. *The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy*, *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism.*, 4(2008), s. 394-405
  23. Mandel S. J. *Hypothyroidism and chronic auto-immune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects*, *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 18(2004), s. 213-224
  24. Abalovitch M., Gutierrez S., Alcaraz G., Maccallini G., Garcia A., Levalle O. *Overt subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*, *Thyroid.*, 12(2002), s. 63-68
  25. Nambiar V., Jaqta V. S., Sarathi V., Lila A. R., Kamalanathan S., Bandgar T. R., Menon P. S., Shah N. S. *Prevalence and Impact of Thyroid Disorders on Maternal Outcome in Asian-Indian Pregnant Women*, *Journal of Thyroid Research.*, 2011, 429097, doi: 10.4061/2011/429097
  26. Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 91(2006), s. 2587-2591

27. Banhadi N., Wiersinga W. M., Reitsma J. B., Vrijkotte T. G., Bonsel G. J. *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk of miscarriage, fetal or neonatal death*, European Journal of Endocrinology.,160(2009), s.985-991
28. De Vivo A., Mancuso A., Giacobbe A., Moleti M., Maggio Savasta L., De Dominicis R., Priolo A. M., Vermiglio F. *Thyroid function in women found to have early pregnancy loss*, Thyroid.,20(2010), s. 633-637
29. Henrichs J., Bongers-Schokking J. J., Schenk J. J., Ghassabian A., Schmidt H. G., Visser T. J., Hooijkaas H., de Muinck Keizer-Schrama S .M., Hofman A., Jaddoe V. V., Visser W., Steegers E. A., Verhulst F. C., de Rijke Y. B., Tiemeier H. *Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.,95(2010), s. 4227-4234
30. Sahu M. T., Das V., Mittal S., Agarwal A., Sahu M. *Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome*, Archives of Gynecology and Obstetrics.,81(2010), s. 215-220
31. Ajmani S. N., Aggarwal D., Bhatia P., Sharma M., Sarabhai V., Paul M. *Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome*, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India., 64(2014), s. 105-110
32. Czerwińska E., Walicka M., Marcinowska-Suchowierska E. *Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet w ciąży i po porodzie*, Postępy Nauk Medycznych., 5(2010), s. 387-390
33. Rotondi M., Cappeli C., Pirali B., Pirola I., Magri F., Fonte R., Castellano M., Rosei E. A., Chiovato L. *The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after successful course of antithyroid drug therapy*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.,93(2008), s. 3985-3988
34. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. *The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase antibodies*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.,92(2007), s. 1263-1268
35. Lazarus J. H. *Thyroid dysfunction during pregnancy and after delivery* (Chapter 14), [W:] Braverman L.E.(red.) Contemporary endocrinology: diseases of the thyroid 2nd edition. Humana Press, Totowa, NJ,2002, s. 291-305
36. Zimmermann M., Delange F. *Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations*, European Journal of Clinical Nutrition.,58(2004), s. 979-984

## **Zaburzenia czynności tarczycy u kobiet ciężarnych**

Streszczenie

Zaburzenia funkcji tarczycy należą do jednych z najczęstszych schorzeń występujących u młodych kobiet. W okresie ciąży dochodzi do wielu zmian adaptacyjnych w obrębie gruczołu tarczowego, takich jak niewielkie powiększenie tarczycy, zmiany w metabolizmie jodu czy stężeniu globuliny wiążącej tyroksynę. W czasie trwania ciąży często dochodzi do zmian w klinicznym przebiegu schorzeń tyreologicznych, które istniały już wcześniej. Mogą się w tym stanie także pojawić zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego typowe dla okresu ciąży. Zaburzenia czynności tarczycy mogą powodować trudności z zejściem w ciążę. W czasie ciąży natomiast, zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań położniczych oraz negatywnie oddziałują na rozwijający się płód. Najczęstszą patologią tarczycy w okresie ciąży jest niedoczynność tego narządu na tle autoimmunologicznym – choroba Hashimoto. Znacznie rzadziej mamy do czynienia z nadczynnością gruczołu tarczowego. Szybkie wyrównywanie zaburzeń tyreologicznych, zwłaszcza o charakterze niedoczynności ma ogromne znaczenie dla prawidłowego rozwoju płodu już od samego początku trwania ciąży, stąd wskazane jest oznaczenie poziomu TSH u każdej ciężarnej w trakcie pierwszej wizyty położniczej. Praca powstała na podstawie przeglądu aktualnej literatury na temat zaburzeń tyreologicznych u kobiet ciężarnych.

Słowa kluczowe: tarczyca, ciąża, zaburzenia tyreologiczne

## **Thyroid disorders in pregnant**

Abstract

Thyroid function's disorders are the most common diseases occurring in young women. During pregnancy thyroid gland undergoes many adaptive, physiological changes such as minor thyroid enlargement and fluctuation of iodine metabolism or serum level of thyroxine-binding globulin. Pregnancy might lead to the change in the clinical course of previously existing thyroid diseases but it can also predispose to appearing of thyroid dysfunction typical for gestation period. It has been well documented that thyroid disorders can cause difficulties in becoming pregnant. When the thyroid malfunction occurs during pregnancy, it might increase the risk of obstetric complications and negatively affects the fetus' development. The most common pathology of thyroid function during pregnancy is the autoimmune thyroiditis – Hashimoto disease, while hyperthyroidism occurs less frequently. Rapid compensation of thyroid hormones' imbalance, especially in hypothyroidism, is essential for the proper development of the fetus from the very beginning of pregnancy, so it is recommended to test the level of TSH on the first obstetric visit in every pregnant woman. This paper constitutes a review of the current literature on thyroid disorders in pregnant women.

Keywords: thyroid, pregnant, thyroid disorders

## **Choroba Creutzfeldta-Jakoba jako postępujący proces neurodegeneracyjny**

### **1. Wstęp**

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) jest postępującą, śmiertelną i nieuleczalną chorobą neurowyrodnieniową zaliczaną do schorzeń związanych z akumulacją patologicznego białka prionu (PrP<sup>Sc</sup>) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U podstawy patogenezы CJD leży przekształcenie prawidłowego białka komórkowego PrP<sup>C</sup> w izoformę patologiczną PrP<sup>Sc</sup>. Zdegenerowane białka ulegają akumulacji w neuronach, natomiast w przypadku gdy ich ilość osiąga wartość krytyczną, nabywają zdolności do agregacji, zaburzając funkcję komórki, co w konsekwencji prowadzi do jej śmierci. Jak się więc wydaje, zjawisko to może mieć znaczącą rolę w procesie neurodegeneracji.

Manifestacją kliniczną CJD jest przede wszystkim postępujące otępienie z towarzyszącymi zaburzeniami dotyczącymi narządu wzroku i mowy, napadami mioklonii, niedowładem kończyn, ataksją czy zaburzenia równowagi. Trudności w przyżyciowym rozpoznaniu choroby wynikają zarówno z braku swoistego markera pozwalającego na pewną identyfikację choroby jak i z niejednorodnego obrazu klinicznego, co wymaga diagnostyki różnicowej z innymi schorzeniami przypominającymi szybko postępujący zespół otępienny. Obecnie do ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczne jest przeprowadzenie badania neuropatologicznego mózgu, natomiast obraz kliniczny wskazuje jedynie na możliwą lub prawdopodobną diagnozę choroby. Aktualnie CJD jest najczęściej spotykaną encefalopatią gąbczastą występującą u człowieka, w przebiegu której można wyróżnić kilka podtypów choroby (sporadyczne, dziedziczne, nabyte) mających istotne znaczenie w praktyce klinicznej [1, 2].

Do pierwszej podgrupy należy postać sporadyczna choroby Creutzfeldta-Jakoba [sCJD] będąca najczęściej występującą postacią CJD zarówno w Polsce jak i na świecie. Wśród chorób dziedziczonych gene-

---

<sup>1</sup> awieteska@interia.pl Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> krej dak@europe.com Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

tycznie, autosomalnie dominująco związanych z mutacją w obrębie genu PRNP wyróżnia się postać rodzinną CJD (fCJD) [2-22]. Natomiast w grupie chorób nabytych umieszczana jest postać jatrogenna CJD (iCJD) oraz wariant CJD (vCJD). O ile postać rodzinna występuje bardzo rzadko, jak dotąd w Polsce nie odnotowano żadnego przypadku vCJD. Zgodnie z informacjami podanymi przez brytyjski ośrodek referencyjny National CJD Surveillance Unit do roku 2014 zarejestrowano 177 przypadków vCJD w Wielkiej Brytanii [3], co stanowi największy odsetek vCJD w Europie. Również bardzo możliwe wydaje się, iż brak zgłoszeń przypadków CJD w Polsce związany jest z niewielkim doświadczeniem klinicznym lekarzy, co w konsekwencji utrudnia prawidłową diagnostykę choroby [4].

Choroba może dotyczyć każdego człowieka niezależnie od wieku, rasy, płci, w związku z czym niezwykle istotne jest zapoznanie się z mechanizmami patogenetycznymi, typowymi objawami, wariantami oraz metodami diagnostycznymi CJD.

## **2. Cel pracy**

Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat choroby Creutzfeldta-Jakoba jako przyczyny postępującej neurodegeneracji.

## **3. Materiał**

Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy Medline, PubMed, oraz dostępnych stron internetowych.

## **4. Omówienie**

### **4.1. Zarys historyczny**

W początkowym etapie prac nad czynnikiem odgrywającym główną rolę w patogenezie CJD dużo uwagi poświęcono elementowi infekcyjnemu, którym najprawdopodobniej miał być wirus, jednakże teorii tej nie udało się ostatecznie potwierdzić. W 1967 roku Griffith [5] zasugerował potencjalną rolę czynnika infekcyjnego w postaci białka biorącego udział w patogenezie CJD. Następnie Bolton w 1982 roku potwierdził powyższą tezę poprzez wyizolowanie sialoglikoproteiny z mózgów chomików zakażonych scrapie. Wykazano wówczas akumulację powyższego białka również w obrębie mózgu zainfekowanych ludzi i zwierząt. Białko to otrzymało nazwę białka prionowego (PrP) nadaną przez Prusiner w 1982, który następnie w 1997 roku otrzymał za powyższe odkrycie Nagrodę Nobla. Z kolei w 1985 roku Bruno Oesch potwierdził, iż białko prionu jest również obecne w tkance mózgowej osób zdrowych, jednakże izoformy



obu białek wykazywały pewne różnice, szczególnie dotyczące cech fizykochemicznych.

W związku z tym, iż białko PrP występujące w zainfekowanej tkance mózgowej nie jest wrażliwe na trawienie proteinazami, otrzymało nazwę PrP<sup>Sc</sup> (od *scarpie*) lub PrP<sup>d</sup> (od *disease* – choroba), czasem można spotkać również określenie PrP<sup>res</sup> (od *resistant* – odporne), natomiast izoforma występująca w warunkach fizjologicznych jest wrażliwa na działanie proteinaz i nosi nazwę PrP<sup>c</sup> (od *cellular* – komórkowy). Ze względu na białkową strukturę cząsteczki prionu, przy jednoczesnym braku obecności kwasu nukleinowego, proces replikacji prionów nie jest możliwy. W związku z tym odkrycie genu PRNP u człowieka wykazało możliwość ekspresji odpowiednich białek prionowych. Jako pierwszy, gen PRNP amplifikował Bruno Oesch. Następnie w 1922 roku Spielmeyer wprowadził nazwę choroby Creutzfeldta-Jakoba odnosząc się do kilku przypadków schorzeń neurologicznych, opisanych po raz pierwszy niezależnie od siebie przez Alfonsa Jakoba i Hansa Gerharda Creutzfeldta [6].

## **4.2. Rola białek w procesie neurodegeneracji**

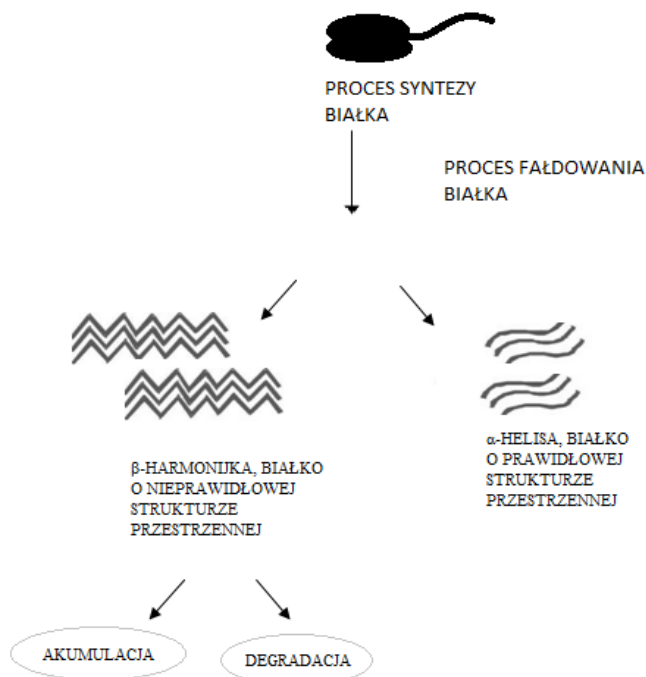
Aktualnie wydaje się, iż choroby neurodegeneracyjne związane są przede wszystkim z patologią budowy białek oraz akumulacją ich agregatów w obrębie komórki nerwowej, co odpowiada procesowi neurodegeneracji, obejmującemu zarówno choroby prionowe jak i chorobę Parkinsona, Alzheimera czy taupatie.

Białka należą do podstawowych składników funkcjonalnych i strukturalnych każdej komórki, a ich funkcja związana jest zarówno z ich sekwencją aminokwasową jak i strukturą przestrzenną. Strukturę przestrzenną białko uzyskuje w procesie fałdowania [7], który prowadzi do powstania białka o określonej konformacji, zapewniającego stabilność cząsteczki na najniższym poziomie energetycznym. Natomiast w przypadku wystąpienia mutacji genu kodującego dane białko, jego potranslacyjnej modyfikacji czy stresu oksydacyjnego [7, 8] dochodzi do pojawienia się licznych zaburzeń procesu fałdowania, a w efekcie do powstania zdegenerowanych białek, które ulegają akumulacji w obrębie neuronów pod postacią blaszek starczych, spletków neurofibrilarnych i innych struktur patologicznych [6].

Istotną rolę w mechanizmach chroniących przed negatywnymi skutkami działania zdegenerowanych białek odgrywają białka opiekuńcze (chaperony) [8], które są odpowiedzialne za przyjęcie przez białko odpowiedniej struktury przestrzennej, a ponadto biorą udział w rozpoznawaniu białek nieprawidłowo sfałdowanych ułatwiając ich ponowne poprawne zwinięcie, a jednocześnie chroniąc komórkę przed skutkami stresu oksydacyjnego [9]. Jednakże pomimo obecności chaperonów może dojść do nieprawidłowego

fałdowania łańcucha polipeptydowego, w wyniku czego powstają białka patologiczne, a to inicjuje aktywację systemu ubikwityna-proteasom (UPS). Funkcją tego systemu jest rozpoznawanie i znakowanie zdegenerowanych białek, które trafiając do proteasomów ulegają systematycznej eliminacji z komórki. Z kolei w wyniku zaburzenia funkcji UPS dochodzi do nieuchronnej akumulacji patologicznych form białek w obrębie komórki nerwowej [7].

Wszelkie nieprawidłowości dotyczące struktury neuronów, tj. powstawanie złogów białka prionowego, wakuolizacja czy proliferacja astrocytów są wynikiem agregacji patologicznych form białka, które pozostają niezwykle odporne na działanie enzymów proteolitycznych [6].



Ryc. 1. Schemat agregacji białka o nieprawidłowej strukturze

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szwed A., Miłowska K.: *Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych*. *Postepy Hig Med Dosw* (online), (2012); tom 66: 187-195.

#### 4.3. Rola białek w patogenezie choroby Creutzfeldta-Jakoba

Jak już wspomnieliśmy we wstępie pracy, w przypadku chorób prionowych charakterystyczne jest występowanie patologicznego białka prionowego PrP<sup>Sc</sup>, które jest odmianą fizjologicznego białka PrP<sup>C</sup>, występującego głównie w neuronach mózgu i rdzenia kręgowego, komórkach gleju a także

na niektórych komórkach poza OUN t.j. leukocyty [10-13]. Funkcja tego białka nie została jeszcze do końca poznana [13], jednakże wiadomo, iż pojawia się ono w sposób analogiczny do pozostałych białek naszego organizmu w procesie biosyntezy, którego zaburzenie prowadzi do powstania białka zdegenerowanego, które w prawidłowo funkcjonującej komórce ulega degradacji poprzez enzymy nazywane proteinazami. Prawidłowe białka prionowe mają taką samą strukturę pierwszorzędową (sekwencje aminokwasów), natomiast różnią się od białek patologicznych (PrP<sup>Sc</sup>) odmienną strukturą drugorzędową (budową przestrzenną). Białka zdegenerowane wytworzone w nieprawidłowym procesie fałdowania przyjmują strukturę  $\beta$ -harmonijki, natomiast w prawidłowej strukturze przestrzennej jest to  $\alpha$ -helisa, co ma zasadniczy wpływ na właściwości fizyczne i biologiczne obu grup białek. Cząsteczki patologiczne (PrP<sup>Sc</sup>) są bardziej odporne na działanie proteinaz, jednakże nie są rozpuszczalne, co powoduje, że ich degradacja nie jest możliwa w przeciwieństwie do PrP<sup>c</sup>. Ponadto wykazują one odporność na działanie wysokich temperatur, promieniowania UV czy sterylizacji [11].

W rozwoju chorób prionowych istotne są trzy fazy, pierwszą z nich jest infekcja i replikacja. Następnie dochodzi do migracji czynnika zakaźnego z obszarów replikacji do OUN (neuroinwazja), a w ostatniej fazie obserwowane są zmiany neurodegeneracyjne w obrębie OUN, konsekwentnie prowadzące do śmierci komórki [14].

#### **4.4. Diagnostyka choroby Creutzfeldta- Jacoba**

Ostateczne rozpoznanie CJD możliwe jest tylko i wyłącznie przy pomocy badania neuropatologicznego mózgu. Przyżyciowo chorobę można rozpoznać jako prawdopodobną lub możliwą, zgodnie z kryteriami zalecanymi przez WHO, obowiązującymi od 2010 roku dla sporadycznej postaci CJD (Tabela 1.).

W 2010 roku do poprzednich kryteriów diagnostycznych dołączono również wynik badania rezonansu magnetycznego OUN z zastosowaniem metody DWI lub FLAIR. Dodatkowo zaobserwowano, iż wzmocnienie sygnału w jądrze ogoniastym, skorupie lub w przynajmniej dwóch rejonach kory mózgowej (skroniowej, ciemieniowej lub potylicznej) wykazywało podobne znaczenie diagnostyczne w porównaniu z badaniem EEG lub wykryciem białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym [16].

Aktualnie nie dysponujemy możliwością wykonania badań laboratoryjnych, które pozwalałyby na jednoznaczne rozpoznanie schorzenia za życia pacjenta. Markery biochemiczne, obejmujące białko 14-3-3 czy S-100b nie należą do swoistych wykładników choroby, a w związku z tym mogą być jedynie pomocne w diagnostyce CJD. W kryteriach diagnostycznych sCJD zostało uwzględnione jedynie białko 14-3-3, dlatego też jest ono rutynowo badane we wszystkich ośrodkach zajmujących się diagnostyką i nadzorem CJD [17].

Tabela 1. Kliniczne i laboratoryjne kryteria diagnostyczne choroby Creutzfeldta-Jakoba

I. Szybko postępujące otępienia
II. Inne objawy kliniczne: a. mioklonie b. zaburzenia widzenia lub mózdkowe c. objawy piramidowe lub pozapiramidowe d. mutyzm akinetyczny
III. Wyniki badań: a. typowy EEG z okresami występującymi falami wolnymi i ostrymi (niezależnie od czasu trwania choroby) b. dodatni wynik badania białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym (przy chorobie trwającej poniżej 2 lat) c. wzmocniony sygnał w jądrze ogoniastym i w skorupie lub w przynajmniej dwóch regionach korowych (skroniowy – ciemieniowy – potyliczny) w rezonansie magnetycznym w sekwencji FLAIR lub DWI
Choroba definitywna: Typowy obraz neuropatologiczny i/lub stwierdzenie złogów PrP (immunohistochemicznie) i/lub PrP opornego na proteinazę K (Western blotting), i/lub włókienek związanych ze scrapie Choroba prawdopodobna: I i przynajmniej 2 objawy z punktu II, i przynajmniej 1 wynik dodatni z punktu III, i rutynowe badania nie wskazują na inne rozpoznanie Choroba możliwa: I i przynajmniej 2 objawy z punktu II, i czas trwania choroby poniżej 2 lat, i rutynowe badania nie wskazują na inne rozpoznanie

Źródło [15]

Białko 14-3-3 należy do białek występujących w warunkach fizjologicznych we wszystkich neuronach, a jego obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym wiąże się z procesem intensywnego obumierania komórek nerwowych, czego przykładem jest sCJD. W związku z tym, iż do śmierci neuronów dochodzi nie tylko w chorobach prionowych, implikuje to wniosek, iż białko 14-3-3 jest markerem nieswoistym w przypadku CJD. Dlatego też wynik testu na obecność białka 14-3-3 powinien być rozpatrywany w połączeniu z pozostałymi kryteriami diagnostycznymi. Zgodnie z zaleceniami WHO, wskazaniem do wykonania badania PMR na obecność białka 14-3-3 jest podejrzenie sCJD. W przypadku wyniku pozytywnego następuje zmiana klasyfikacji z choroby możliwej do wystąpienia na prawdopodobną, jednakże wynik ujemny nie wyklucza rozpoznania CJD [18].

W 2009 roku międzynarodowy zespół specjalistów dokonał analizy trzech badań (EEG; poziomu białka 14-3-3 w PMR oraz MR) pod kątem ich przydatności diagnostycznej w rozpoznaniu CJD. W grupie 291 pacjentów wykazano, iż badanie rezonansu magnetycznego osiągało zarówno czułość jak i swoistość diagnostyczną wynoszącą ok. 83%, dla testu na obecność białka 14-3-3 czułość diagnostyczna wynosiła 86%, natomiast swoistość

znajdowała się na dość niskim poziomie wynoszącym 68%. Wynik zapisu EEG posiadał najniższą czułość (44%) oraz najwyższą swoistość na poziomie 92%, co w przypadku nowych kryteriów diagnostycznych przekładało się na czułość rzędu 98%, natomiast swoistość na poziomie 71% [16].

## **4.5. Charakterystyka podtypów choroby Creutzfeldta-Jakoba**

### **4.5.1. Sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD)**

Postać sporadyczna należy do najczęściej występujących podtypów CJD, ze szczytem zapadalności mieszczącym się w przedziale wiekowym 55-70 lat. W postaci tej obserwuje się samoistną konwersję białka PrPc do patologicznego białka PrPSc, co wskazuje na dosyć niejednorodny obraz zarówno kliniczny jak i neuropatologiczny choroby. Wśród typowych objawów sCJD wymienia się: postępujące otępienie, zaburzenia wzrokowe, objawy mózdkowe oraz objawy uszkodzenia układu piramidowego i pozapiramidowego. Natomiast w późnych fazach choroby mogą wystąpić również mioklonie.

Zmiany neuropatologiczne o typie zaniku mózgowia w okolicach kory mózgu, rdzenia przedłużonego, prążkowiec i mózdzku w badaniu makroskopowym nie są elementem patognomicznym choroby. Z kolei w obrazie mikroskopowym możemy zaobserwować charakterystyczną triadę obejmującą:

- zanik neuronów;
- zwyrodnienie gąbczaste oraz
- gliozę astrocytarną.

W obrębie istoty szarej jak i białej mózgu pojawiają się okrągłe wakuole, które wymagają diagnostyki różnicowej ze zmianami występującymi w obrzęku i niedokrwieniu mózgu lub wielu postaciach otępień. Mechanizm ich powstawania nie został do końca poznany, sugerowano, iż mogą one stanowić wynik zaburzeń w ułożeniu błon komórkowych. Ponadto dosyć duże kontrowersje wzmagają teorie zaniku neuronów w mechanizmie stresu oksydacyjnego czy autofagii, chociaż żadna z nich nigdy nie została jednoznacznie potwierdzona.

Duża różnorodność w obrazie klinicznym jak i neuropatologicznym choroby wywołała potrzebę klasyfikacji podtypów sCJD. Najbardziej popularną stała się klasyfikacja Parchiego i Gambettiego [19, 20], w której na podstawie obrazu neuropatologicznego oraz wielkości fragmentu PrPSc wyróżniono sześć podtypów sCJD:

Typ 1 sCJDMM1/sCJDMV1 stanowi 40% przypadków sCJD. Obserwowany jest przede wszystkim u pacjentów homozygotycznych (MM), jednakże istnieją przypadki mutacji genu PRNP w obrębie kodonu 129 w populacji chorych będących heterozygotami (MV) [21]. Mediana wieku zachorowania w tym typie choroby wynosi 65 lat, natomiast czas trwania choroby jest stosunkowo krótki. Wśród głównych objawów sCJD wymie-

niane są: narastające zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia widzenia, mioklonie czy ataksja. U większości chorych stwierdza się synchroniczny zapis EEG, obecność białka 14-3-3 w PMR [20] oraz hyperdensyjny sygnał w obszarze jąder podstawy [22]. W badaniu histopatologicznym obserwowana jest charakterystyczna triada obejmująca: zanik neuronów, gliozę oraz zwyrodnienie gąbczaste. Zgąbczenie ma charakter drobnowakuolarny, nie dotyczy pierwszej warstwy kory mózgowej, a największe nasilenie osiąga w przedniej części mózgowia [20]. Zmiany gąbczaste występują w korze mózgowej, wzgórzu, jadrach podstawy, natomiast pień mózgu oraz hipokamp pozostają nienaruszone [23].

Typ 2 sCJDVV2 występujący u homozygot (VV) w kodonie 129 genu PRNP stanowi 15% przypadków sCJD [21]. Średni wiek zachorowania szacowany jest na 60 r.ż, z kolei czas trwania choroby wynosi około 6 miesięcy. Typ 2 sCJD niekiedy nazywany jest odmianą mózdkową, ze względu na dominującą w obrazie klinicznym ataksję, natomiast otępienie pojawia się w późniejszych fazach choroby [20]. W badaniu PMR białko 14-3-3 występuje u większości chorych, natomiast zmiany w obrębie jąder podstawy i wzgórza opisywane w badaniu MRI są znacznie nasilone w porównaniu z innymi podtypami CJD. Zmiany histopatologiczne, takie jak zgąbczenie, gliozę oraz zanik neuronów obserwowany w tym typie z różnym nasileniem od umiarkowanego do ciężkiego. Zwyrodnienie gąbczaste przybiera formę drobnych, zwakuolizowanych zmian układających się laminarnie, których nasilenie w największym stopniu obserwowane jest w głębokich warstwach kory mózgowej oraz w płacie czołowym [23]. Dodatkowo w badaniu immunohistochemicznym wykrywane są blaszki amyloidopodobne, najliczniej występujące w korze mózdku [20].

Typ 3 sCJDMV2 pojawiający się u heterozygot w obrębie kodonu 129 genu PRNP obserwowany jest w 8% przypadków sCJD. Fenotypowo przypomina typ 2 sCJD, aczkolwiek czas trwania choroby jest znacznie dłuższy i wynosi około 17 miesięcy. Wśród objawów klinicznych na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia funkcji poznawczych z towarzyszącą ataksją. Podtyp ten charakteryzuje się również najniższą (około 50%) wykrywalnością białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast w badaniu MRI obserwuje się wzmocnienie sygnału po podaniu kontrastu w obrębie jąder podstawy i wzgórza [20]. Zmiany histopatologiczne są bardzo podobne do tych opisywanych w typie 2, jednakże istotną różnicę stanowi obecność blaszek amyloidowych w obrębie kory mózdku, a także brak ewidentnego zaniku kory mózgu [24].

Typ 4. sCJDMM 2C zwany również korowym zaliczany jest do rzadszych podtypów CJD. Średni wiek zachorowania szacowany jest na około 68 lat [20], natomiast czas trwania choroby wynosi około 16 miesięcy. W badaniu neurologicznym zauważalny jest zespół otępienny z afazją, z kolei w badaniu neuropatologicznym obserwuje się zwyrodnienie gąbczaste w postaci dużych wakuoli z zanikiem neuronów i znaczna astro-

glejozą. Ponadto cechą charakterystyczną jest brak zmian w obrębie kory mózdzku [23].

Typ 5. sCJDMM 2T jest niezwykle trudny do różnicowania z postacią śmiertelnej rodzinnej bezsenności. Częstość występowania choroby wynosi około 1%, natomiast średni wiek zachorowania dotyczy piątej dekady życia pacjenta [25, 26]. Wśród głównych objawów klinicznych schorzenia wymienia się bezsenność, ataksję oraz postępujące otępienie, natomiast w badaniu PMR, MRI czy EEG nie obserwuje się ewidentnych odchyień od normy [27]. Zmiany neuropatologiczne, takie jak zaniki neuronów czy astroglejoza stwierdzane są głównie w obrębie wzgórza, natomiast nie opisuje się w tej okolicy zmian o typie zwyrodnienia gąbczastego.

Typ 6. sCJDVV1, najrzadszy z postaci sCJD, występuje najczęściej u homozygotycznych pacjentów (VV) z mutacją genu PRNP w kodonie 129 [21]. Szczyt zachorowalności wynosi około 39 lat, natomiast średni czas trwania choroby obejmuje najczęściej okres 15 miesięcy [20]. Objawy choroby obejmują postępujące otępienie często typ czołowo-skroniowy, które może przez długi czas nie dawać znaczących objawów w postaci ataksji lub mioklonii [23]. W badaniu EEG nie wykazuje się istotnych zmian patologicznych, z kolei w badaniu MRI obserwowane jest charakterystyczne wzmocnienie sygnału pojawiające się głównie w korze mózgu, z niewielkim nasileniem w obrębie jąder podstawy i wzgórza. W badaniu histopatologicznym ujawnia się zwyrodnienie gąbczaste wraz z intensywnym rozplemem astrogleju, obejmującym głównie płaty potyliczne oraz niewielkim nasileniem zmian w obszarze wzgórza i mózdzku [20].

#### **4.5.2. Rodzinna postać CJD (fCJD)**

W patogenezie postaci rodzinnej CJD zasadniczą rolę pełnią czynniki genetyczne o typie mutacji punktowych, powstających w obrębie genu PRNP, kodującego białko prionu. Mutacje te dziedziczone są w sposób autosomalnie dominujący i odpowiadają za 10-15% wszystkich przypadków encefalopatii gąbczastych oraz 5-10% przypadków CJD [28]. Obecnie znanych jest wiele mutacji genu PRNP, które mogą brać udział w patogenezie CJD. W wyniku pojawienia się pojedynczej mutacji dochodzi do powstania patologicznego białka, które może przyjąć konformację infekcyjną i stopniowo zwiększać swoją ilość do momentu osiągnięcia wartości krytycznej, wywołującej objawy choroby. Ponadto wyniki badań obrazowych i histopatologicznych pozostają łądzaco podobne do postaci sporadycznej CJD. Pierwszy przypadek rodzinnej postaci CJD został opisany przez Kirschbauma w 1924 [29].

#### **4.5.3. Jatrogena postać CJD**

Postać jatrogena CJD pojawia się w wyniku przeniesienia patologicznych białek prionowych m.in. w trakcie terapii z udziałem hormonów

przysadki mózgowej, uzyskiwanych z zainfekowanych zwłok jak również przeszczepów rogówki, opony twardej czy zabiegów neurochirurgicznych. Do powyższej postaci można zaliczyć również wariant CJD (vCJD) związany z przetoczeniem krwi od zainfekowanych dawców czy spożyciem mięsa krów zarażonych encefalopatią gąbczastą bydła (BSE) [20]. Przypadki jatrogennej odmiany choroby nie należą do częstych – ich zarejestrowana liczba to 350 w roku 2002 [30], w 2004 wzrosła do liczby 400 przypadków, zaś do 2006 roku na świecie opisano 405 przypadków jatrogennej CJD, z czego większa część była wywołana przeszczepem opony twardej lub terapią hormonem wzrostu. Okres inkubacji choroby zależy przede wszystkim od miejsca podania zakażonego materiału. Najdłuższy okres inkubacji (kilkanaście lat) obserwuje się w przebiegu podania obwodowego zakażonego materiału, natomiast najkrócej (kilkanaście miesięcy) w przypadku podania domózgowego. Z kolei obraz neuropatologiczny zarówno po przeszczepie opony twardej jak i po leczeniu hormonem wzrostu przypomina obraz występujący w sCJD [31].

## 5. Podsumowanie

Choroba Creutzfelda-Jakoba najczęściej ujawnia się jako postępujące, letalne schorzenie neurodegeneracyjne dotyczące zarówno ludzi jak i wielu gatunków zwierząt. Pomimo faktu, iż choroby prionowe występują w ogólnej populacji niezwykle rzadko, w ostatnich latach zaobserwowano znaczny wzrost przypadków zachorowań na vCJD, będących skutkiem ekspozycji ludzi na białka prionowe wywołujące chorobę BSE u krów. Jednakże nadal nie ma ewidentnych dowodów potwierdzających przyczynę wzrostu zachorowalności – czy jest ona wynikiem zastosowania bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych, czy są to rzeczywiście nowe przypadki zachorowań na CJD. W związku z wystąpieniem tak wielu niejasności CJD staje się poważnym wyzwaniem dla wielu dziedzin nauk medycznych. Szczegółowe poznanie mechanizmów patogenetycznych schorzenia stanowi niezwykle ważny element w opracowaniu efektywnych metod terapeutycznych.

## Literatura

1. Hu W., Kieseier B., Frohman E., Eagar T. N., Rosenberg R. N., Hartung H. P., Stüve O. *Prion proteins: physiological functions and role in neurological disorders.* „J. Neurol. Sci.”, (2008); 264: 1-8
2. Westergard L., Christensen H. M., Harris D. A. *The cellular prion protein (PrP): it's physiological function and role in disease*, Biochim. Biophys. Acta, (2007); 1772: 629-644
3. [www.cjd.ed.ac.uk/documents/figs.pdf](http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/figs.pdf) *Creutzfeldt-Jakob disease in the UK.*
4. Will R. *Variant CJD: where has it gone, or has it?* Pract. Neurol. (2010); 10: 250-251
5. Griffith J. S. *Self-replication and scrapie.* Nature (1967); 215:1043-1044



6. Arkadiusz Kazula, Ewa Kazula : Choroby prionowe – charakterystyka, diagnostyka i terapia chorób prionowych; Farm Pol, (2009), 65(8): 594-604
7. Dziewulska D., Rafałowska J.: *Rola zaburzeń przestrzennej budowy białek w patomechanizmie chorób układu pozapiramidowego*, Neurol. Neurochir. Pol., (2005); 39: 397-404
8. Sokołowska D., Wendorff J. *Rola wolnych rodników w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych*,. Studia Medyczne, (2009); 16: 49-54
9. Longshaw V. M., Nicoll W. S., Botha M., Ludewig M. H., Shonhai A., Stephens L. L., Blatch G. L. *Getting practical with molecular chaperones*, Biotechnol. Int., (2006); 18: 24-27
10. Westergard L., Christensen H. M., Harris D. A. *The cellular prion protein (PrP): it's physiological function and role in disease*, Biochim. Biophys. Acta, (2007); 1772: 629-644
11. Wierzbicka A., Deptuła W. *Rola układu odpornościowego w patogenezie chorób prionowych*, Postępy Hig. Med. Dośw., (2008); 62: 166-173
12. Hu W., Kieseier B., Frohman E., Eagar T. N., Rosenberg R. N., Hartung H. P., Stüve O. *Prion proteins: physiological functions and role in neurological disorders*, J. Neurol. Sci., (2008); 264: 1-8
13. Kaski D., Mead S. *Prion diseases*, Medicine, (2009); 37: 579-581
14. Szwed A., Miłowska K. *Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych*,. Postępy Hig Med Dosw (online), (2012); tom 66: 187-195
15. [www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html](http://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html)
16. Zerr I., Kallenberg K., Summers D. M., Romero C., Taratuto A., Heinemann U., Breithaupt M, Vargas D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins S. J., Gerard H. Jansen, Stokin G. B., Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel J. P., van Duijn C., Pocchiari M., Begue C., Cras P., Will R. G., Sanchez-Juan P.. *Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*, Brain (2009); 132: 2659-2668
17. Makowska M. *Choroba Creutzfeldta-Jakoba – współczesne metody diagnostyki*, Aktualn Neurol 2013, 13 (3), p. 195-200
18. Golańska E., Liberski P *Białko 14-3-3 w diagnostyce sporadycznej choroby Creutzfeldta-Jakoba*, Aktualn Neurol (2011), 11 (1), p. 38-43
19. Parchi P., Strammiello R., Notari S., Giese A., Langeveld J. P., Ladogana A., Zerr I., Roncaroli F., Cras P., Ghetti B., Pocchiari M., Kretzschmar H., Capellari S.: *Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification*. Acta Neuropathol. (2009); 118: 659-671
20. Parchi P., Strammiello R., Giese A., Kretzschmar H. *Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future*, Acta Neuropathol. (2011); 121: 91-112
21. Parchi P., Strammiello R., Notari S., Giese A., Langeveld J. P., Ladogana A., Zerr I., Roncaroli F., Cras P., Ghetti B., Pocchiari M., Kretzschmar H., Capellari S. *Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification*, Acta Neuropathol 2009; 118: 659-671
22. Meissner B., Kallenberg K., Sanchez-Juan P., Collie D., Summers D. M., Almonti S., Collins S. J., Smith P., Cras P., Jansen G. H., Brandel J. P., Coulthart M. B., Roberts H., Van Everbroeck B., Galanaud D., Mellina V.,

- Will R. G., Zerr I. *MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*, *Neurology* 2009; 72: 1994-2001
23. Parchi P., Saverioni D. *Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants*, *Folia Neuropathol* 2012; 50 (1): 20-45
24. Sikorska B. *Choroba Creutzfeldta-Jakoba odmiany*, *Aktualn Neurol* 2011, 11 (1), p. 29-37
25. Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E. *Familial and sporadic fatal insomnia*, *Lancet Neurol* 2003; 2: 167-176
26. Hirose K., Iwasaki Y., Izumi M., Yoshida M., Hashizume Y., Kitamoto T., Sahashi K. *MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with widespread neocortical pathology*, *Acta Neuropathol.* 2006; 112: 503-511
27. Hamaguchi T., Kitamoto T., Sato T., Mizusawa H., Nakamura Y., Noguchi M., Furukawa Y., Ishida C., Kuji I., Mitani K., Murayama S., Kohriyama T., Katayama S., Yamashita M., Yamamoto T., Uda F., Kawakami A., Ihara Y., Nishinaka T., Kuroda S., Suzuki N., Shiga Y., Arai H., Maruyama M., Yamada M. *Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*, *Neurology* 2005; 64: 643-648
28. Mead S. *Prion disease genetics*, *Eur. J. Hum. Genet.* (2006);14: 273-281
29. Krischbaum W. *Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (Jakob)*, *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* (1924); 92: 175-220
30. Kulczycki J. *Choroba Creutzfeldta-Jakoba Aktualne problemy kliniczne i epidemiologiczne*, *Neurologia Praktyczna* 2007; 7: 9-12
31. Brown P., Brandel J.P., Preece M., Sato T. *Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era*, *Neurology* 2006; 67: 389-393

## **Choroba Creutzfeldta-Jakoba jako postępujący proces neurodegeneracyjny**

### **Streszczenie**

Wstęp: Choroby prionowe zaliczane są do letalnych schorzeń neurodegeneracyjnych dotyczących zarówno ludzi jak i zwierząt, w przebiegu których istotną rolę mogą pełnić czynniki infekcyjne, uwarunkowania genetyczne oraz środowiskowe. Szczególne znaczenie w patogenezie chorób prionowych przypisuje się patologicznemu białku – (PrP<sup>Sc</sup>), które powstaje wskutek obecności zaburzeń w procesie biosyntezy białek komórkowych. Dochodzi wówczas do nadmiernej produkcji zdegenerowanych białek, ich akumulacji w obrębie komórek nerwowych, co wiąże się z procesem neurodegeneracji. Najczęstszym schorzeniem wymienianym w grupie chorób prionowych jest choroba Creutzfelda-Jakoba.

Cel: Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat choroby Creutzfeldta – Jakoba jako przyczyny postępującej neurodegeneracji.

Materiał: Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy Medline, PubMed, oraz dostępnych stron internetowych.

Omówienie: Przebieg choroby Creutzfeldta- Jakoba jest bardzo podstępny. Okres inkubacji wynosi od kilku do kilkunastu lat, natomiast zgon występuje dość szybko, od kilku do kilkunastu miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. Schorzenie to najczęściej ujawnia się pod postacią postępującego otępienia, zaburzeń widzenia oraz mowy, mioklonii, ataksji, niedowładu kończyn, a także zaburzeń równowagi. Obecnie nie dysponujemy metodą diagnostyczną pozwalającą na przyżyciowe rozpoznanie CJD. Pewne rozpoznanie choroby można postawić jedynie na podstawie badań neuropatologicznych, wykonywanych po śmierci chorego. Trudności w przyżyciowym rozpoznaniu schorzenia wynikają zarówno z braku swobodnego markera pozwalającego na pewną identyfikację CJD jak i z niejednorodnego obrazu

klinicznego, przez co CJD wymaga diagnostyki różnicowej z innymi schorzeniami przypominającymi szybko postępujący zespół otępienny.

Podsumowanie: Pomimo faktu, iż choroby prionowe występują w ogólnej populacji niezwykle rzadko, w ostatnich latach zaobserwowano wzrost zapadalności na CJD. Jednakże nadal nie ma ewidentnych dowodów jednoznacznie potwierdzających przyczynę wzrostu zachorowalności – czy jest ona wynikiem zastosowania bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych, czy są to rzeczywiście nowe przypadki zachorowań. W związku z wystąpieniem tak wielu niejasności, CJD staje się poważnym wyzwaniem diagnostycznym dla wielu dziedzin nauk medycznych.

Słowa kluczowe: choroby prionowe, choroba Creutzfeldta-Jakoba, neurodegeneracja

## **Creutzfeldt-Jacob disease as a progressive neurodegenerative process**

### **Abstract**

**Introduction:** Prion diseases are classified as lethal neurodegenerative disorders and relate to both humans and animals. In the course of these diseases genetic predisposition as well as infective or environmental factors play a very important role. Particularly essential in the pathogenesis of prion diseases is the contribution of pathological protein (PrP<sup>Sc</sup>), formed by the presence of some disturbances in the biosynthesis of cellular proteins. It results in excessive production of degenerate protein, it's accumulation around nerve cells, which is associated with the process of neurodegeneration. The most common disorder, as mentioned in the group of prion diseases, is Creutzfeldt-Jacob disease.

**Aim:** The aim of this article was to present Creutzfeldt-Jacob disease as the main cause of progressive neurodegeneration.

**Materials:** This article has been written on the basis of Medline, Pub Med articles and available websites.

**Elaboration:** The course of Creutzfeldt-Jacob disease is very insidious. The incubation period ranges from a few to several years, while death occurs fairly rapidly from a few to several months after the onset of clinical symptoms. The disease usually manifests in progressive dementia, visual disturbances, speech disorders, myoclonus, ataxia, limbs paralysis and balance disturbances. Currently, we do not have a specific method allowing for intravital diagnosis of CJD. Certain diagnosis can be put only on the basis of neuropathological studies which are posthumously performed. Difficulties in intravital diagnosis of CJD is not only from the lack of specific marker allowing identification of the disease, but also results from the occurrence of heterogeneous clinical presentation. Therefore CJD requires differential diagnosis with other diseases resembling rapidly progressive dementia.

**Conclusion:** Despite the fact, that prion diseases in general population are extremely rare, in recent years an increased incidence of CJD has been observed. However, there is not any obvious evidence clearly proving the cause of the increase incidence – whether it is the result of the application of more advanced diagnostic methods, or they are in fact new cases of disease. Due to the occurrence of so many ambiguities, CJD becomes a major diagnostic challenge for many fields of medical science.

**Key words:** prion diseases, Creutzfeldt-Jacob disease, neurodegeneration

## **Incydentaloma nadnercza – coraz częstszy problem diagnostyczny**

### **1. Wstęp**

Incydentaloma nadnercza to patologiczna masa tkankowa o średnicy  $\geq 1$  cm wykryta przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych z innej przyczyny niż poszukiwanie patologii nadnerczy [1]. Rozwój metod diagnostycznych, a w szczególności badań obrazowych (USG, TK, MRI), jaki dokonał się w ostatnich latach, spowodował znaczący wzrost wykrywalności zmian ogniskowych w nadnerczach. Niektórzy autorzy pokusili się nawet o nieco humorystyczne określenie pojawiającego się zjawiska – choroba nowoczesnej techniki i nowa endokrynologiczna epidemia (A-I-D-S *adrenal incidentaloma discovered serendipitously*) [2]. Częstość występowania guzów nadnerczy kształtuje się na poziomie ok. 4% u osób w średnim wieku do 10% u pacjentów w wieku podeszłym. Wynika to między innymi z faktu „starzenia się gruczołów nadnerczowych”. Zjawisko to pojawia się nierównomiernie w różnych warstwach nadnerczy, co prowadzi do ich guzkowej przebudowy [3]. Większe prawdopodobieństwo pojawienia się zmiany ogniskowej w nadnerczu dotyczy osób chorujących na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Statystycznie częściej guzki nadnercza pojawiają się u kobiet i osób starszych [4]. Zmiany w nadnerczach mogą mieć charakter łagodny lub złośliwy, mogą występować w jednym nadnerczu lub też po obu stronach, mogą być czynne lub nieczynne hormonalnie, aż w końcu mogą to być zmiany przerzutowe. Najczęściej są to gruczolaki nie wykazujące aktywności hormonalnej. Stanowią one ok. 80% spośród wszystkich guzów nadnerczy. W grupie gruczolaków czynnych hormon alnie najczęstsze są zmiany wydzielające kortyzol, występują one z częstością ok. 5-10%. Przypadki aldosteronoma stanowią ok. 1-10%, natomiast pheochromocytoma ok. 2-6%. Najgorsze rokowanie stanowi rak kory nadnerczy, który wg różnych doniesień spotykany jest w ok. 4-5% [5-10]. Nowotwory złośliwe, a w szczególności rak płuca, nerki, piersi, wątroby,

---

<sup>1</sup> magdalena.amarowicz@wp.pl, Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, UM w Lublinie, www.patomorfologia.lublin.pl

<sup>2</sup> marcin\_urbanczuk@wp.pl, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM w Lublinie, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, UM w Lublinie

<sup>3</sup> kas.s@o2.pl, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, UM w Lublinie, www.immunologia.am.lublin.pl

przewodu pokarmowego, stosunkowo często przerzutują do nadnerczy. Stanowią one czwarty co do częstości narząd, w którym znajdują się ogniska przerzutowe. Wg doniesień naukowych aż w 27% przypadków badań autopsyjnych osób z chorobą nowotworową znajdowane były przerzuty w nadnerczach [11]. Wśród pozostałych zmian występujących w nadnerczach można wyróżnić: torbiele, mielolipoma, zmiany naciekowo-zapalne, zmiany ziarnicze (w przebiegu gruźlicy), rozrosty guzkowe, krwiaki i inne [12, 13]. Postępowanie w razie przypadkowego wykrycia zmiany ogniskowej w nadnerczu polega na określeniu wielkości zmiany, jej fenotypu w badaniu obrazowym oraz wykonaniu badań hormonalnych celem oceny potencjalnej aktywności wydzielniczej. W przypadku zmian łagodnych i nieczynnych hormonalnie obowiązuje okresowa ocena wielkości guza oraz ewentualnego pojawienia się aktywności hormonalnej, co może świadczyć o złośliwości zmiany i być wskazaniem do jej operacyjnego usunięcia.

## **2. Cel pracy**

Celem pracy była analiza aktualnych doniesień naukowych na temat częstości występowania, metod diagnostycznych i sposobu postępowania w przypadku wykrycia incydentaloma nadnercza.

## **3. Anatomia i morfologia nadnerczy**

Nadnercza to dwa narządy gruczołowe zlokalizowane zaotrzewnowo nad górnymi biegunami nerek. Ich kształt opisuje się jako przypominający litery V lub Y. U dorosłego człowieka prawidłowa długość nadnercza to ok. 2-5cm, natomiast grubość odnog może wynosić nawet 1cm. Nadnercze dzieli się na trzon i dwie odnogi – przyśrodkową i boczną [14]. W budowie histologicznej natomiast wyróżniamy cztery składowe, różniące się pod względem pełnionej funkcji. Główną masę nadnercza (ponad 80%) stanowi kora, w której wyróżniamy trzy warstwy: kłębkowatą (*zona glomerulosa*), pasmowatą (*zona fasciculata*) i siatkowatą (*zona reticularis*). Najbardziej zewnętrznie położona jest warstwa kłębkowata, wydzielająca mineralokortykosteroidy, nieco niżej położona jest warstwa pasmowata, a najniżej warstwa siatkowata. Dwie ostatnie syntetyzują glikokortykosteroidy i androgeny. Rdzeń nadnercza utworzony jest z tkanki chromochłonnej, wydzielającej aminy katecholowe.

## **4. Diagnostyka**

Oceny morfologicznej nadnerczy można dokonywać przy użyciu badań obrazowych takich jak: ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Nieco więcej informacji o badanych gruczołach

nadnerczowych dostarczają badania scyntygraficzne, które mają charakter czynnościowy, dzięki czemu pozwalają ocenić tempo procesów metabolicznych zachodzących w badanej zmianie oraz mogą wykazać obecność specyficznych receptorów w guzie, jednak w Polsce są one rzadko wykonywane [15].

Badanie USG jamy brzusznej pozwala jedynie na wstępną przesiewową ocenę nadnerczy. W obrazowaniu zmian ogniskowych nadnerczy najbardziej przydatną i najczęściej stosowaną metodą okazała się tomografia komputerowa, szczególnie z zastosowaniem kontrastu. Rezonans magnetyczny jest wykorzystywany w przypadkach, kiedy nie można wykonać tomografii komputerowej oraz gdy napotykaną są trudności w określeniu fenotypu guza za pomocą TK. Wówczas dzięki lepszemu obrazowaniu zmian bogatych w lipidy badanie rezonansu magnetycznego pomaga przy różnicowaniu raka kory nadnerczy od pheochromocytoma czy przerzutów nowotworowych [15]. Należy pamiętać, że na podstawie wykonywanych badań obrazowych nie można ustalić ostatecznego typu zmiany ogniskowej. Jest to możliwe dopiero w histopatologicznej ocenie usuniętego podczas operacji materiału.

## **4.1. Badania obrazowe**

### **4.1.1. Ultrasonografia**

Przypadkowe zmiany ogniskowe w nadnerczach najczęściej wykrywane są w badaniu USG jamy brzusznej. Jednak nie zawsze podczas wykonywania USG u dorosłego człowieka można zobrazować nadnercza. Trudniejsze do uwidocznienia jest nadnercze lewe, które może zostać przesłonięte przez wypełniony powietrzem żołądek. Częściej udaje się ocenić nadnercze prawe [15-17]. Badanie USG cechuje znacząca czułość (ponad 90%) w wykrywaniu zmian o wymiarach przekraczających 2 cm [18-19]. Pozwala określić przybliżone wymiary wykrytej zmiany, regularność jej obrysów, uwidacznia zwapnienia, ogniska martwicy i torbiele [20]. Prawdopodobieństwo wykrycia raka nadnercza rośnie wraz ze wzrostem średnicy guza. Stwierdzono, że 90% raków ma średnicę większą niż 4 cm [15]. Z uwagi na fakt, niemożności różnicowania zmian łagodnych od złośliwych w badaniu USG, wykrycie nawet niewielkich rozmiarów guza wymaga wykonania tomografii komputerowej.

### **4.1.2. Tomografia komputerowa**

W porównaniu z ultrasonografią zastosowanie tomografii komputerowej pozwala wykryć zmiany wielkości już od ok. 5 mm. Do parametrów ocenianych w czasie wykonywania TK nadnerczy zaliczamy: wielkość i kształt zmiany, obrisy, homogenność i densyjność. Tomografia kompu-

terowa umożliwia ze znaczną dokładnością odróżnić zmianę o fenotypie łagodnym od zmian, które wymagają usunięcia operacyjnego z uwagi na podejrzenie złośliwości lub pheochromocytoma. Większość guzów o średnicy poniżej 3 cm stanowią zmiany łagodne, natomiast wśród zmian o średnicy powyżej 6 cm częściej rozpoznaje się zmiany złośliwe [21, 22]. Jednak sama średnica badanej zmiany nie wystarczy aby podjąć decyzję o dalszym postępowaniu terapeutycznym. Duże znaczenie ma określenie gęstości zmiany, czyli wartości współczynnika osłabienia promieniowania rentgenowskiego. Opisany parametr podawany jest w jednostkach Hounsfielda (HU), a punktem odniesienia przy jego ustalaniu jest wartość współczynnika określona dla wody, która wynosi 0 HU. Dla tkanki tłuszczowej typowe są wartości ujemne współczynnika osłabienia i kształtują się one w zakresie od (-)100 HU do (-)20 HU. Z kolei tkanki miękkie charakteryzują dodatnie wartości gęstości (+20) HU do (+)70 HU. Zwapnienia natomiast mają współczynnik  $> (+)130$  HU [23]. Przy ocenie fenotypu badanej zmiany ogniskowej bardzo przydatne jest wykonanie tomografii komputerowej w protokole nadnerczowym, który polega na określeniu wyjściowej gęstości danej zmiany, następnie po 1 minucie od podania środka kontrastowego, w końcu po 10 lub 15 min. Na podstawie uzyskanych wartości wyliczany jest współczynnik względny i bezwzględny. Większość gruczolaków jest bogata w lipidy, stąd też ich wyjściowe wartości współczynnika osłabienia promieniowania oscylują około ujemnych wartości, maksymalnie do 10 HU (czułość 71%, swoistość 98%). Jednak ok. 1/3 z nich może charakteryzować wyjściowy wskaźnik gęstości sięgający 30 HU [4, 24, 25]. W tych przypadkach należy poszerzyć badanie o podanie środka kontrastowego i dokonać oceny zmiany po wzmocnieniu kontrastowym, a następnie określić stopień wypłukiwania. Charakterystyczne dla gruczolaków jest umiarkowane wzmocnienie środkiem kontrastowym i szybkie wypłukiwanie. Współczynnik bezwzględny powinien przekraczać 50%, natomiast względny 40% [8, 20, 26, 27]. Z kolei rak kory nadnercza typowo charakteryzuje się wyjściową wartością współczynnika pochłaniania powyżej 30 HU, silnym wzmocnieniem kontrastowym oraz powolnym wypłukiwaniem kontrastu. Podobny obraz w CT posiada większość przypadków pheochromocytoma. Jednak zdarzają się guzy chromochłonne naśladujące w obrazach CT gruczolaka ubogolipidowego. Stąd w literaturze można znaleźć określenie tego guza jako „radiologiczny kameleon” [15, 28].

#### **4.1.3. Rezonans Magnetyczny**

Rezonans Magnetyczny w obrazowaniu nadnerczy jest stosowany rzadziej niż tomografia komputerowa, jednak w przypadkach trudnych diagnostycznie jest bardzo przydatny. Przede wszystkim pomaga różnicować raka kory nadnerczy od pheochromocytoma w oparciu o ocenę zawartości lipidów, których nie zawiera guz chromochłonny, a ich nie-

wielkie ilości mogą się znaleźć w utkaniu nowotworu złośliwego. Służy do tego ocena obrazów T1 a dokładnie intensywności sygnału w przeciwfazie, który w przypadku gruczolaków, raka kory nadnercza i mielolipoma charakteryzuje się obniżeniem sygnału, w przeciwieństwie do pheochromocytoma pozbawionego tkanki tłuszczowej [15, 24].

#### **4.1.4. Badania izotopowe (SPECT, PET)**

W momencie, kiedy mimo wykonania CT i MRI nie ustalono fenotypu badanej zmiany ogniskowej do rozważenia pozostaje wykonanie wysoko specjalistycznych badań izotopowych (SPECT, PET). Jednak w warunkach polskich są to badania stosunkowo drogie i rzadko wykonywane.

### **4.2. Badania hormonalne**

Diagnostyka hormonalna w kierunku pheochromocytoma oraz podwyższonego poziomu kortyzolu zalecana jest u wszystkich pacjentów z przypadkowo wykrytym guzem nadnercza, bez względu na obciążenia internistyczne czy współistniejące objawy kliniczne. W przypadku kiedy pacjent leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego lub posiada zaburzenia elektrolitowe pod postacią hipokaliemii wskazana jest ocena układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) [29-32].

#### **4.2.1. Diagnostyka hiperkortyzolemii**

Diagnostyka hormonalna w kierunku hiperkortyzolemii polega na oznaczeniu dobowego rytmu kortyzolu, w którym prawidłowo w godzinach wieczornych dochodzi do zmniejszenia wydzielania kortyzolu o ponad 50% w porównaniu z wartością poranną. W przypadku autonomicznego wydzielania kortyzolu przez gruczolaka nadnercza dochodzi do zaburzenia tej prawidłowości – poziom kortyzolu w surowicy krwi żyłnej między godziną 23 a 24 utrzymuje się powyżej 5,04 µg/dl. Czułość tego badania sięga 97% a swoistość 88% [4]. Obecne jest również zwiększone wydzielanie kortyzolu w moczu dobowym. Typowy dla hiperkortyzolemii jest także brak hamowania wydzielania kortyzolu w teście z 1 mg Deksamethazonu. Prawidłowy poziom porannego kortyzolu w teście hamowania 1 mg DXM powinien wynieść < 1,8 µg/dl [4]. W przypadku wyniku wyższego należy poszerzyć diagnostykę o testy, które potwierdzą autonomiczne wydzielanie kortyzolu przez zmianę ogniskową nadnercza. W trakcie przeprowadzania testu należy wykluczyć czynniki mogące wpływać na wyniki fałszywie dodatnio lub fałszywie ujemnie. Dodatkowo przydatne jest stwierdzenie obniżonego poziomu ACTH oraz DHEA-S.



#### **4.2.2. Diagnostyka pheochromocytoma**

Guz chromochłonny nie zawsze przebiega z typowym obrazem klinicznym pod postacią napadów zwwyżek ciśnienia tętniczego, zaczerwienienia twarzy, kołatania serca, bólu głowy czy potów. W znacznym odsetku przypadków może być niemy klinicznie lub przebiegać z łagodnie podwyższonymi wartościami RR lub nawet z hipotonią ortostatyczną [33]. Wobec tego diagnostyka w kierunku guza chromochłonnego powinna być przeprowadzana w każdym przypadku przypadkowo wykrytej zmiany ogniskowej w nadnerczu [29, 30]. Diagnostyka w kierunku pheochromocytoma polega na oznaczeniu metoksy pochodnych katecholamin w dobowej zbiórce moczu [20]. Przed wykonaniem badań należy odstawić leki mogące wpłynąć na wynik badania.

#### **4.2.3. Diagnostyka pierwotnego hiperaldosteronizmu**

Ocenę układu RAA należy przeprowadzić u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i/lub towarzyszącymi zaburzeniami elektrolitowymi pod postacią hipokaliemii [29, 30, 32]. W tym celu należy ocenić poziom potasu w organizmie, oznaczyć wskaźnik aldosteronowo-reninowy w osoczu. W przypadku otrzymania nieprawidłowego wyniku wskazane jest poszerzenie diagnostyki o testy diagnostyczne w ośrodku referencyjnym [15, 29]. Wskazane jest odstawienie leków interferujących z wynikami badań oraz uzyskanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy krwi.

#### **4.2.4. Diagnostyka nadmiaru androgenów**

Wg licznych doniesień naukowych typowe dla zmian złośliwych nadnerczy jest zwiększone wydzielanie androgenów nadnerczowych, stąd niezbędne w procesie diagnostycznym jest oznaczenie DHEA, DHEA-S, 17-OH-progesteronu oraz testosteronu [15]. W diagnostyce hiperandrogenizmu ważne jest także wykluczenie PCOS.

### **5. Wskazania do zabiegu operacyjnego**

Nie wszystkie zmiany ogniskowe nadnerczy wymagają leczenia operacyjnego. Istnieją określone wskazania, na podstawie których kwalifikuje się incydentaloma nadnercza do operacji. Można je podzielić na dwie główne grupy: wskazania onkologiczne i endokrynologiczne. Wśród kryteriów onkologicznych najważniejszym jest fenotyp zmiany opisywany w badaniach obrazowych. Dodatkowo do operacji kwalifikowane są zmiany o wyjściowo dużej średnicy > 4-6 cm lub guzy charakteryzujące się szybkim wzrostem.

Wśród wskazań endokrynologicznych do zabiegu operacyjnego guza nadnerczy zaliczamy wszystkie przypadki zmian czynnych hormonalnie

oraz wszystkie guzy chromochłonne nawet nieme klinicznie. Dodatkowo do rozważenia pod kątem zabiegu operacyjnego pozostaje rozpoznanie subklinicznego zespołu Cushinga czy też subklinicznego zespołu Conna. W tych przypadkach decyzję należy podejmować indywidualnie [4, 34].

Tabela 1. Charakterystyka zmian ogniskowych nadnerczy [4]

	Gruczolak	Rak	Pheochromocytoma	Przerzut
wielkość	< 4 cm	> 4-6 cm	< 3 cm	brak reguły
kształt	Okrągły /owalny	nieregularny	Okrągły /owalny	Okrągły /owalny nieregularny
odgraniczenie od otoczenia	wyraźne	nieostre	wyraźne	Wyraźne lub nieostre
struktura	homogenna	niehomogenna	niehomogenna	Homogenna/niehomogenna
Gęstość wyjściowa w CT	< 10HU	>10HU, zwykle >30HU	>10HU, zwykle >20HU	>10HU, zwykle >20HU
Wyplukiwanie kontrastu	> 50%	< 50%	< 50%	< 50%
Zawartość lipidów w MRI	wyraźna	Brak lub skąpa	brak	Brak
Tempo wzrostu	Stabilny lub powolny	szybki	Zwykle powolny	Zwykle szybki

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Incydentaloma nadnerczy – zalecenia PTE 09.2015 [4]

## 6. Wnioski

Postępujący rozwój metod diagnostyki obrazowej sprawił, że częstość występowania przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w nadnerczach rośnie. Stanowią one coraz częściej istotny problem diagnostyczny i leczniczy.

## Literatura

1. Kasperlik-Załuska A. A., Słowińska-Szrednicka J., Rosłonowska E., Kochman M., Jeske W., Otto M., Cichocki A., Słapa R. Z., Zgliczyński W. *Bilateral, incidentally found adrenal tumours – results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre*, Endokrynologia Polska, 61 (2010), s.69-73
2. Griffing G. *A-I-D-S: the new endocrine epidemic. Editorial comment*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 79 (1994), s. 1530-1531
3. Hornsby P. J. *Ageing of the Human Adrenal Cortex*, Science of Aging Knowledge Environment, 35 (2004), s. 1-8

4. Ambroziak U., Bednarczuk T., Cieszanowski A., Kubicka E., Bolanowski M., Babińska A., Sworczak K., Otto M., Koperski Ł., Górnicka B. *Incydentaloma nadnerczy zalecenia PTE do dyskusji* 09.2015
5. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G., Osella G., Masini A. M., Ali A., Giovagnetti M., Opocher G., Angeli A. *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85 (2000), s. 637-644
6. Ng V. W., Ma R. C., So W. Y., Choi K. C., Kong A. P., Cockram C. S., Chow C. C. *Evaluation of functional and malignant adrenal incidentalomas*, Archives of Internal Medicine, 170 (2010), s. 2017-2020
7. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M., Miyachi Y., Bornstein S. R. *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*, Endocrine Reviews, 25 (2004), s. 309-340
8. Young W. F. *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*, The New England Journal of Medicine, 356(2007), s. 601-610
9. Kim J., Bae K. H., Choi Y. K., Jeong J. Y., Park K. G., Kim J. G., Lee I. K. *Clinical characteristics for 348 patients with Adrenal Incidentaloma*, Endocrinology and Metabolism, 28 (2013), s. 20-25
10. Cho Y. Y., Suh S., Joung J. Y., Jeong H., Je D., Yoo H., Park T. K., Min Y. K., Kim K. W., Kim J. H. *Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas*, The Korean Journal of Internal Medicine, 28 (2013), s. 557-564
11. Górnicka B., Koperski Ł. *Rak kory nadnercza*. W: *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów* red. Nasierowska-Guttmejer A., Górnicka B., Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Polskie Towarzystwo Patologów, Warszawa (2013), s. 305-309
12. Malicka J., Oszywa A., Kurowska M., Dudzińska M., Kiszczak-Bochyńska E., Tarach J. S. *Przypadkowo wykryte guzy nadnerczy w codziennej praktyce klinicznej*, Family Medicine and Primary Care Review, 16 (2014), s. 130-132
13. Ignasza-Szczepaniak M., Horst-Sikorska W. *Incydentaloma nadnerczy – czy obawiać się rozpoznania?* Forum Medycyny Rodzinnej, 14 (2007), s. 384-391
14. Nürnberg D., Szebeni A., Zátura F. *Ultrasound of the adrenals glands EFSUMB*, European Course Book Budapest, (2011)
15. Papierska M., Nowak K. *Morfologiczne i czynnościowe obrazowanie nadnerczy*, Postępy nauk medycznych, 26 (2013), s. 819-825
16. Günther R. W., Kelbel C., Lenner V. *Real-time ultrasound of normal adrenal glands and small tumors*, Journal of Clinical Ultrasound, 12 (1984), s. 211-217
17. Dietrich C. F., Wehrmann T., Hoffmann C., Herrmann G., Caspary W. F., Seifert H. *Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound*, Endoscopy, 29 (1997), s. 859-864
18. Trojan J., Schwarz W., Sarrazin C., Thalhammer A., Vogl T. J., Dietrich C. F. *Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses*, Ultraschall in der Medizin, 23 (2002), s. 96-100
19. Yeh H. C. *Sonography of the Adrenal Glands: Normal Glands and Small Masses*, American Journal of Roentgenology, 135 (1980), s. 1167-1177

20. Papierska L., Kasperlik-Załużska A. *Przypadkowo wykryte guzy (incidentaloma) nadnerczy. Kogo operować?* Postępy nauk medycznych, 2 (2008), s. 126-131
21. Johnson P. T., Horton K. M., Fishman E. K. *Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls*, Radiographics, 29 (2009), s. 1333-1351
22. Androulakis I. I., Kaltsas G., Piaditis G., Grossman A. B. *The clinical significance of adrenal incidentalomas*, European Journal of Clinical Investigation, 41 (2011), s. 552-560
23. Weir J., Abrahams P., Spratt J. D., Salkowski L. *Introduction: Computed Tomography*, [w:] *Imaging Atlas of Human Anatomy*, Fourth Edition, Mosby (2010): IX-XI
24. Ilias I., Sahdev A., Reznick R. H., Grossman A. B., Pacak K. *The optimal imaging of adrenal tumors: a comparison of different methods*, Endocrine-Related Cancer, 14 (2007), s. 587-599
25. Ziaja J., Hartel M., Król R., Kiełtyka A., Konopka M., Badura J., Kajor M., Więcek A., Gasińska T., Cierpka L. *Rak kory nadnerczy w przedoperacyjnych badaniach obrazowych*, Polish Journal of Radiology, 71 (2006), s. 28-35
26. Podgórska J., Cieszanowski A., Bednarczyk T. *Adrenal imaging*, Polish Journal of Endocrinology, 63 (2012), s. 71-81
27. Stajgis M., Guzikowska-Ruszkowska I. Horst-Sikorska W. *CT diagnostic imaging of adrenal adenomas*, Polish Journal of Radiology, 70 (2005), s. 62-68
28. Blake M. A., Kalra M. K., Maher M. M., Sahani D. V., Sweeney A. T., Mueller P. R., Hahn P. F., Boland G. W. *Pheochromocytoma: An Imaging Chameleon*, RadioGraphics, 24 (2004), s. 87-99
29. Arnaldi G., Boscaro M. *Adrenal incidentaloma*, Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 26 (2012), s. 405-419
30. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G., Reimondo G., Pia A., Toscano V., Zini M., Borretta G., Papini E., Garofalo P., Allolio B., Dupas B., Mantero F., Tabarin A., Italian Association of Clinical Endocrinologists. *Italian Association of Clinical Endocrinologists AME position statement on adrenal incidentaloma*, European Journal of Endocrinology, 164 (2011), s. 851-870
31. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W., Newell-Price J., Savage M. O., Stewart P. M., Montori V. M. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93 (2008), s. 1526-1540
32. Zeiger M. A., Thompson G. B., Duh Q. Y., Hamrahian A. H., Angelos P., Elaraj D., Fishman E., Kharlip J., American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Endocrine Surgeons. *American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations*, Endocrine Practice, 15 (2009), s. 450-453

33. Kasperlik-Załuska A. A., Roslonowska E., Slowinska-Szrednicka J., Otto M., Cichocki A., Cwikla J., Slapa R., Eisenhofer G. *1,111 Patients with Adrenal Incidentalomas Observed at a Single Endocrinological Center. Incidence of Chromaffin Tumors*, Annals of the New York Academy of Sciences, 1073 (2006), s. 38-46
34. Papierska L., Cwikla J., Rabijewski M., Glinicki P., Otto M., Kasperlik-Załuska A. *Bilateral adrenal incidentaloma with subclinical hypercortisolemia: indication for surgery*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 124 (2014), s. 7- 8

### **Incydentaloma nadnercza – coraz częstszy problem diagnostyczny**

#### Streszczenie

Rozwój metod diagnostycznych, a w szczególności badań obrazowych, jaki dokonał się w ostatnich latach, spowodował znaczący wzrost wykrywalności zmian ogniskowych w nadnerczach. Incydentaloma nadnercza to patologiczna masa tkankowa o średnicy > 1cm wykryta przypadkowo podczas wykonywania badań obrazowych z innej przyczyny. Częstość występowania guzów nadnerczy kształtuje się na poziomie ok. 4% u osób w średnim wieku do 10% u pacjentów w wieku podeszłym. Zmiany w nadnerczach mogą mieć charakter łagodny lub złośliwy, mogą występować w jednym nadnerczu lub też po obu stronach, mogą być czynne lub nieczynne hormonalnie, aż w końcu mogą to być zmiany przerzutowe. Najczęściej są to gruczolaki nie wykazujące aktywności hormonalnej. Stanowią one ok. 80% spośród wszystkich guzów nadnerczy. Postępowanie w razie przypadkowego wykrycia zmiany ogniskowej w nadnerczu polega na określeniu wielkości zmiany, jej fenotypu w badaniu obrazowym oraz wykonaniu badań hormonalnych celem oceny potencjalnej aktywności wydzielniczej. W przypadku zmian łagodnych i nieczynnych hormonalnie obowiązuje okresowa ocena wielkości guza oraz ewentualnego pojawienia się aktywności hormonalnej, co może świadczyć o złośliwości zmiany i być wskazaniem do jej operacyjnego usunięcia. Artykuł jest przeglądem aktualnej literatury na temat przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych nadnerczy.

Słowa kluczowe: incydentaloma nadnercza, gruczolak nadnercza

### **The incidentaloma of adrenal gland – more frequent diagnostic problem**

#### Abstract

Within the last years a huge progress has been made in terms of the development of imaging diagnostic methods, which has led to a significant increase in the detection of focal lesions in the adrenal glands. The incidentaloma of adrenal gland is a pathological tissue of diameter exceeding 1cm detected incidentally during imaging test performed for some other reason. The incidence of adrenal tumors maintains at a level of approximately 4% in middle-aged to 10% in elderly patients. Tumors in adrenal gland can have a benign or malignant character, occur uni- or bilaterally, might be hormonally active or inactive and they can also constitute metastatic lesions of divergent origin. Most of them does not reveal any hormonal function and such tumors account for about 80% of all lesions of the adrenal glands. Incidental detection of a tumor in the adrenal gland requires further diagnostics as the size, exact phenotype in the imaging test and the possible presence of secretory activity should be assessed. For benign and hormonally inactive tumors the recommended procedure includes periodic assessment of the size of the tumor and repeated hormonal test to capture the moment of hormonal activity emergence, which may suggest a malignant character of the tumor and should be an indication for its surgical removal. The article is a review of the current literature on incidentally detected adrenal lesions.

Keywords: incidentaloma of adrenal gland, adrenal gland

## **Wewnątrzprzeponowy sekwestr płucny – od pomyłki diagnostycznej do skutecznego leczenia. Opis przypadku**

### **1. Wstęp**

Sekwestracja płucna (*bronchopulmonary sequestration*) jest wadą wrodzoną charakteryzującą się obecnością tkanki płucnej nie posiadającej połączenia z drzewem oskrzelowym. Tkanka ta jest nieczynna oddechowo. Może być położona wewnątrz płuca lub poza nim, otoczona własną opłucną. Sekwestr płucny posiada własne zaopatrzenie tętnicze, będące gałęzią aorty bądź innej tętnicy systemowej [1]. Wada ta stanowi do 6,5% wszystkich wrodzonych patologii płucnych [2]. Diagnostyka sekwestracji płucnej możliwa jest już w okresie prenatalnym, głównie dzięki zastosowaniu badania ultrasonograficznego (USG) płodu. Zwykle badanie to pozwala na uwidocznienie patologicznej tkanki płucnej z własnym unaczynieniem systemowym. Leczenie polega głównie na chirurgicznym usunięciu sekwestru [1].

### **2. Cel pracy**

Celem pracy jest prezentacja przykładu pacjenta z sekwestrem płucnym wewnątrzprzeponowym w świetle trudności diagnostycznych, jakie nastąpiły przed prawidłowym rozpoznaniem wady. Praca prezentuje także porównanie historii pacjenta do podobnych, nielicznych przypadków opisanych dotychczas w literaturze światowej.

### **3. Sekwestr płucny**

#### **3.1. Charakterystyka wady**

Sekwestracja płuca jest wadą wrodzoną. Stanowi od 1,5 do 6,5% wszystkich wrodzonych patologii płucnych. Częstość występowania w populacji dziecięcej szacowana jest na 0,1% [3]. Charakteryzuje się ona występo-

---

<sup>1</sup> basia\_cuch@o2.pl, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, I Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

<sup>2</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

<sup>3</sup> pawel.nachulewicz@umlub.pl, Katedra i Klinika Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

waniem tkanki płucnej nieczynnej oddechowo. Wyróżnia się dwa typy sekwestracji ze względu na lokalizację zmiany:

- wewnątrzpłucną (ILS – *intralobar sequestration*);
- zewnątrzpłucną (ELS – *extralobar sequestration*).

Sekwestr płucny posiada własne unaczynienie tętnicze pochodzące od aorty lub innej tętnicy systemowej, na przykład pnia trzewnego, tętnicy śledzionowej, podobojczykowej i międzyżebrowej [3]. Krew żylna z sekwestru odprowadzana jest do żył płucnych (w przypadku sekwestru wewnątrzpłucnego) lub żył krążenia dużego (w przypadku sekwestru zewnątrzpłucnego) [4].

Etiologia powstania wady nie jest do końca wyjaśniona. Najczęściej przytaczana teoria mówi o rozwinięciu się w okresie płodowym dodatkowego pęczka płucnego z pierwotnej cewy jelitowej. Według tej teorii, powstanie sekwestru ma miejsce około trzeciego tygodnia życia płodowego, kiedy z pierwotnej cewy jelitowej powstaje z oddzielającego się pęczka drzewo oskrzelowe. Sekwestr miałby powstać z autonomicznie rozwijającego się odgałęzienia cewy jelitowej. W odniesieniu do tej teorii uważa się, że wewnątrzprzeponowy sekwestr płucny powstaje na skutek objęcia rozwijającej się już tkanki sekwestru przez tworzącą się nieco później (między ósmym a dziesiątym tygodniem życia płodowego) przeponą [2].

### **3.1.1. Sekwestr wewnątrzpłucny**

Stanowi około 75% przypadków. Najczęściej zlokalizowany jest w segmentach podstawnych płata dolnego płuca lewego. Rzadziej występuje w płacie górnym płuca lewego (do 15% pacjentów). W mniejszej części (około 15% przypadków) wadzie tej nie towarzyszą inne anomalie rozwojowe [4].

### **3.1.2. Sekwestr zewnątrzpłucny**

Stanowi 15-25% przypadków tej wady. Charakteryzują się obecnością nieczynnej tkanki płucnej umiejscowionej w klatce piersiowej, jamie brzusznej (około 10% ELS) bądź w obrębie przepony [4]. Sekwestr zewnątrzpłucny osiada własną opłucną. Częściej powstaje po stronie lewej klatki piersiowej z przewagą płci męskiej. Sekwestracji zewnątrzpłucnej często towarzyszą inne wadami rozwojowe, takie jak przepuklina przeponowa, wrodzone wady serca, torbiele enterogenne, wady kręgosłupa [1].

### **3.1.3. Rozpoznanie**

W przypadku większości pacjentów rozpoznanie stawiane jest już prenatalnie. Badanie ultrasonograficzne płodu z badaniem dopplerowskim zwykle pozwala uwidocznić patologiczną tkankę płucną wraz z jej unaczynieniem. W razie niejasności wykonywany jest rezonans magne-

tyczny (MRI) płodu. Żadne z badań prenatalnych nie pozwala jednak na zróżnicowanie sekwestru zewnątrzplucnego i wewnątrzplucnego, jeśli sekwestr zewnątrzplucny nie jest ewidentnie widoczny w jamie brzusznej. Postnatalnie diagnostyka rozszerzana jest o kolejne badania obrazowe: USG jamy brzusznej, zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej z kontrastem a czasem również rezonans magnetyczny. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić inne patologiczne masy mogące występować w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, takie jak torbiele płuca, guz nadnercza, nerki, duplikacja przewodu pokarmowego lub malformacje naczyń krwionośnych i limfatycznych [1], nowotworami układu współczulnego [5].

### 3.1.4. Objawy

Objawy sekwestracji płucnej są nieswoiste. Występują jedynie u części dzieci. U noworodków objawy sekwestracji płucnej związane są zwykle z rozmiarem zmiany, która może powodować przesunięcie śródpiersia, zaburzenia oddechowe i krążeniowe. W okresie niemowlęcym wady wrodzone klatki piersiowej manifestują się głównie pod postacią duszności i przyspieszonego oddechu. Natomiast u starszych dzieci i dorosłych zdarzają się nawracające zakażenia tkanki płucnej, ropnie płuca, krwioplucie i zabudzenia krążenia w przypadku bogatego unaczynienia sekwestru [1, 4, 6].

### 3.1.5. Leczenie

Wciąż brakuje jednoznacznych wytycznych na temat leczenia sekwestracji płucnej. Uznaje się, że konieczne jest leczenie sekwestracji powodującej objawy kliniczne. Postawa wyczekująca (obserwacja) możliwa jest w przypadku małej objętości zmiany [5]. Leczenie operacyjne jest natomiast uznawane za skuteczną metodę zapobiegania wystąpieniu objawów. Leczenie operacyjne sekwestracji płuca polega na usunięciu tkanki sekwestru metodą torakoskopii, torakotomii lub laparoskopii i laparotomii. Leczenie takie wydaje się być jedynym słusznym postępowaniem w przypadku wystąpienia zakażenia w obrębie tkanki sekwestru i tkanki płucnej. Leczenie operacyjne stosowane jest w większości ośrodków na świecie. Leczenie w przypadku sekwestru zewnątrzplucnego polega na jego wycięciu wraz z ligacją zaopatrujących naczyń. Usunięcie sekwestru wewnątrzplucnego jest zabiegiem bardziej obciążającym dla pacjenta, wiążącym się często z lobektomią [1]. W nielicznych ośrodkach stosowana jest również metoda embolizacji naczyń zaopatrujących sekwestr. Niestety doniesienia na ten temat pochodzą w chwili obecnej z niewielu ośrodków. Okres obserwacji pacjentów podnych embolizacji naczyń zaopatrujących sekwestr jest dotychczas krótki. Wydaje się jednak, że metoda embolizacji może być korzystniejsza u pacjentów ze znacznym obciążeniem krążenia ze względu na duży przepływ krwi przez sekwestr, dla których skutecznym leczeniem jest zamknięcie przecieku [7].



#### **4. Doświadczenie ośrodka**

W Klinice Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej w Lublinie w latach 2010-2016 leczonych było 3 pacjentów z sekwestracją zewnątrzpłucną. U dwóch pacjentów postawiono prawidłowe rozpoznanie umiejscowienia zmiany wewnątrz klatki piersiowej, a następnie wykonano torakoskopię i torakotomię celem usunięcia sekwestru. U jednego pacjenta postawienie rozpoznania możliwe było dopiero w czasie zabiegu operacyjnego, będącego końcowym etapem procesu diagnostyczno-leczniczego.

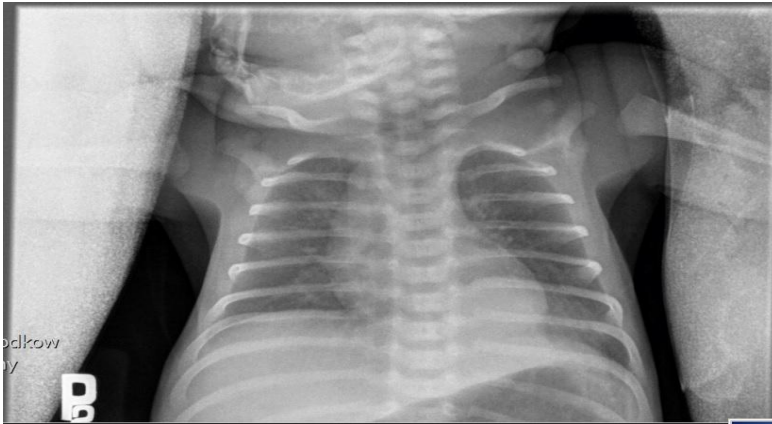
#### **5. Opis przypadku**

Opisywany pacjent to 20 dniowy noworodek z rozpoznaniem prenatalnie sekwestrem płuca lewego. Chłopiec urodził się w stanie dobrym w 37 tygodniu ciąży. Pacjent miał 9 punktów w skali Apgar. Masa ciała urodzeniowa wynosiła 2760g. Sekwestracja płucna rozpoznana została u chłopca prenatalnie na początku III trymestru ciąży. Wykonano wówczas rutynowe USG płodu, a następnie MRI płodu, celem potwierdzenia rozpoznania. Pacjent po urodzeniu wymagał opieki neonatologicznej z powodu hiperbilirubinemii, podwyższonego ciśnienia płucnego, prowadzonej diagnostyki kardiologicznej w związku z niedomukalnością zastawki trójdzielnej i płucnej, przetrwałego otworu owalnego i przewodu tętniczego. W wywiadzie rodzinnym chłopca nie było chorób przewlekłych i wad rozwojowych, poza stwierdzonym u ojca pacjenta dodatkowym płatem płuca.

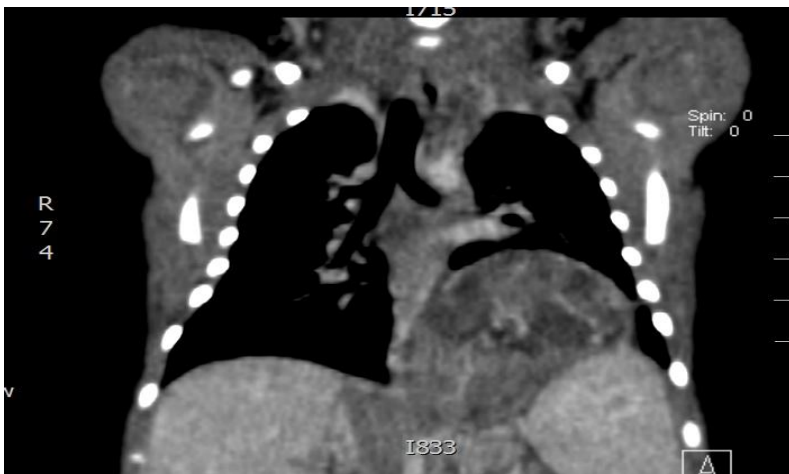
#### **5.1. Wykonane badania obrazowe**

Badania obrazowe wykonane w okresie przedoperacyjnym:

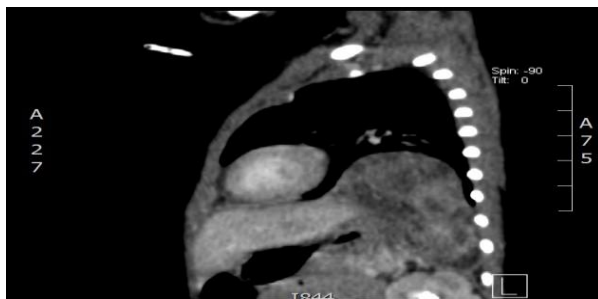
- USG jamy brzusznej, w którym stwierdzono „nadprzeponowo po stronie lewej widoczny obszar tkankowy – fragment bezpowietrznego mięszu płuca?”;
- Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, które ujawniło „regularny obszar o zmniejszonej powietrzości nadprzeponowo po stronie lewej – poza tym miąższ płucny bez zmian ogniskowych, serce w normie” (Rys1.);
  - Tomografię komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem, na podstawie której opisano „po stronie lewej w płacie dolnym płuca dobrze odgraniczony obszar zagęszczenia o niejednorodnym wzmocnieniu po podaniu kontrastu z zapatrzeniem tętniczym pochodzącym od podprzeponowego odcinka aorty zstępującej. Orientacyjny wymiar zmiany ap/cc/lr: 35x50x40 mm. Zmiana modeluje aortę na granicy kłp/jama brzuszna. Obraz odpowiada sekwestracji zewnątrzpłatowej” (Rys.2, Rys. 3)



Rysunek 1. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykonane w 13 dobie życia pacjenta. Po lewej stronie nadprzeponowo widoczne zacinienie [opracowanie własne]



Rysunek 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej (przekrój czołowy). Badanie wykonane w 19 dobie życia pacjenta. Zmiana widoczna w lewej dolnej części klatki piersiowej [opracowanie własne]



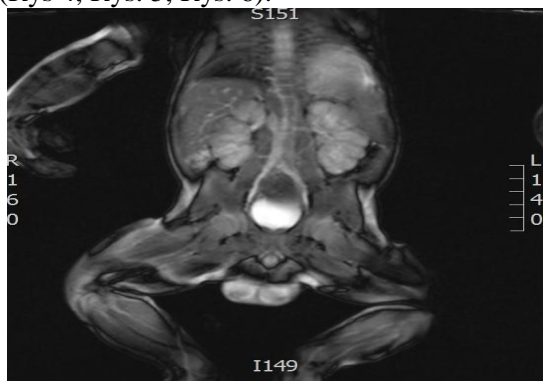
Rysunek 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej z kontrastem (przekrój strzałkowy). Zmiana widoczna w tylnej części klatki piersiowej [opracowanie własne]

## 5.2. Leczenie operacyjne

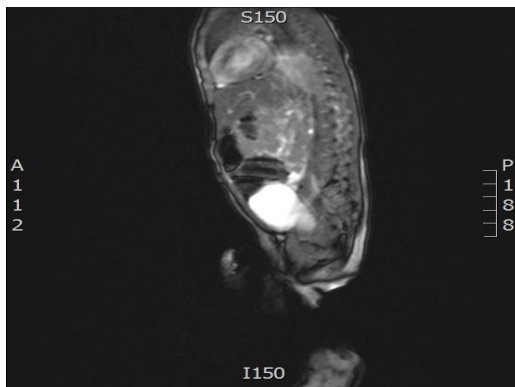
Torakoskopię wykonano w 20 dobie życia dziecka, z użyciem 3 portów średnicy 3 mm. W czasie zabiegu nie odnaleziono zmiany ponad przeponą. Jedynym stwierdzonym odchyleniem od fizjologicznych warunków było uniesienie kopuły przpony po stronie lewej, które wskazywało na prawdopodobne umiejscowienie zmiany pod przeponą.

## 5.3. Dalsza diagnostyka

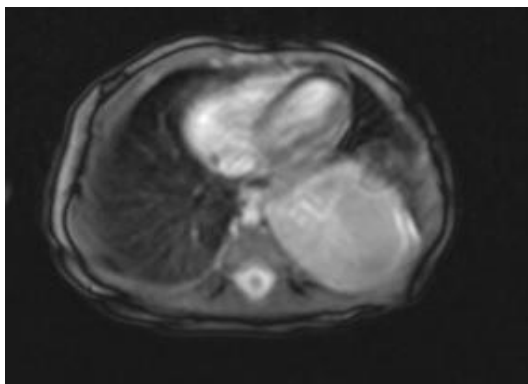
Z powodu negatywnego wyniku torakoskopii niezgodnego z poprzednimi wynikami badań radiologicznych, rozszerzono diagnostykę o rezonans magnetyczny klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem. W badaniu stwierdzono, iż „nadprzeponowo, po stronie lewej widoczna jest nieprawidłowa, dobrze odgraniczona zmiana o wymiarach 46x37x38 mm... z cechami jednorodnego wzmocnienia kontrastowego w obrębie opisywanej zmiany widoczne jest rozgałęziające się naczynie zaopatrujące, które odchodzi bezpośrednio od aorty brzusznej. Obraz MR sugeruje obecność sekwestru...” (Rys 4, Rys. 5, Rys. 6).



Rysunek 4. Rezonans magnetyczny jamy brzusznej i klatki piersiowej z kontrastem (przekrój czolowy na poziomie nerek). Zmiana widoczna w lewej dolnej części klatki piersiowej nad lewą nerką [opracowanie własne]



Rysunek 5. Rezonans magnetyczny klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem (przekrój strzałkowy na poziomie kręgosłupa). W lewej dolnej części klatki piersiowej widoczna zmiana [opracowanie własne]



Rysunek 6. Rezonans magnetyczny klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem (przekrój poprzeczny). W lewej dolnej części klatki piersiowej na granicy z jamą brzuszną widoczna zmiana [opracowanie własne]

#### 5.4. Dalsze postępowanie

W związku ze stwierdzonym w torakoskopii uniesieniem kopuły przepony, wykonano zabieg z dostępu brzuszno-celebrnego celem wykluczenia zmiany unoszącej kopułę przepony w tej lokalizacji. W czasie laparoskopii nie stwierdzono patologii w obrębie jamy brzusznej. Wykonano torakotomię z empirycznym rozdzieleniem lewej kopuły przepony. Z mięśnia przeponowego usunięto fragment odmienny od mięśnia tkanki. Usunięty fragment tkanki przedstawiają Rysunki 7, 8 i 9. Preparat przesłano do badania histopatologicznego.



Rysunek 7. Zdjęcie wykonane w czasie zabiegu torakotomii w 36 dobie życia pacjenta. Na zdjęciu wyeksponowana zmiana wypreparowana z lewej kopyły przepony, nie oddzielona jeszcze całkowicie od mięśnia przeponowego [opracowanie własne]



Rysunek 8. Zdjęcie wykonane w czasie zabiegu torakotomii w 21 dobie życia pacjenta.. Kolejny etap oddzielania sekwestru od mięśnia przeponowego [opracowanie własne]



Rysunek 9. Zdjęcie wykonane po zabiegu torakotomii. Zmiana wypreparowana z lewej kopyły przepony [opracowanie własne]

## 5.5. Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne potwierdziło, iż usunięta z przepony tkanka to sekwestre płucny. W badanym materiale stwierdzono fragmenty tkankowe o cechach utkania płuca, z cechami niedodmy wtórnej i przekrojami struktur przypominających oskrzeliki. Tkanka zawierała pojedyncze oskrzela z chrząstką szklistą oraz grubościenne naczynia krwionośne. Obraz posumowano jako odpowiadający sekwestrowi płucnemu. Opisane w badaniu histopatologicznym cechy zgodne były z podawaną w literaturze charakterystyką obrazu histopatologicznego sekwestracji płucnej [4].

## 6. Dyskusja

Diagnostyka i leczenie sekwestru wewnątrzprzeponowego sprawia nadal wiele trudności. W większości opisanych w literaturze przypadków sekwestracji wewnątrzprzeponowej, nie uwidoczniło się obrazowych naczyń zaopatrujących sekwestr. Uwidocznienie własnego unaczynienia tętniczego patologicznej tkanki w USG prenatalnym jest uznawane za cechę patognomiczną sekwestracji płuca, pozwalającą na różnicowanie zmiany na przykład z wielotorbietowatością płuca [1]. W większości przypadków opisywanych w literaturze światowej ostateczne rozpoznanie sekwestru położonego wewnątrzprzeponowo następowało dopiero w czasie zabiegu operacyjnego [2]. Celem usunięcia zmiany najczęściej wykorzystywano dostęp przez ścianę klatki piersiowej (torakoskopię, torakotomię). Przewaga tej metody nad dostępem laparoskopowym postulowana jest w literaturze

[8, 9]. W wielu przypadkach zabieg torakoskopii/torakotomii poprzedzony był laparoskopową eksploracją jamy brzusznej w poszukiwaniu zmiany z negatywnym jednak efektem (zmiany nie odnawiano wówczas w jamie brzusznej). W analizowanej literaturze opisano 6 przypadków połączenia laparoskopii i dostępu przez klatkę piersiową celem odnalezienia i usunięcia sekwestru wewnątrzprzeponowego [2, 9, 10]. W przypadku części doniesień nie mieliśmy dostępu do pełnego opisu techniki operacyjnej lub przyczyn konwersji [11]. U jednego pacjenta opisano przypadkowe odnalezienie sekwestru w obrębie worka przepukliny przeponowej w czasie operacji plastycznej tej przepukliny [2]. Jedynie u jednego pacjenta w analizowanym materiale postawiono prawidłowe przedoperacyjne rozpoznanie wewnątrzprzeponowego umiejscowienia sekwestru płuca na podstawie USG prenatalnego [10]. Zwykle jednak zmiana opisywana była nieprecyzyjnie jako położona w okolicy przepony. Mimo rozwiniętych metod diagnostycznych, rozpoznanie sekwestru wewnątrzprzeponowego przedoperacyjnie nadal sprawia duże trudności. Pewne nadzieje na postęp w tym zakresie wiązane są z wprowadzeniem mało jeszcze dostępnej tomografii komputerowej z źródłami detekcji znajdującymi się w dwóch płaszczyznach (*Multidetector computed tomography* – MDCT). Badanie to pozwala na uzyskanie obrazów trójwymiarowych o dużej rozdzielczości. Metoda ta ma znaczenie zwłaszcza w przypadku konieczności zobrazowania unaczynienia struktur, jak w przypadku sekwestru płuca. MDCT może mieć ogromne znaczenie dla skutecznego leczenia chirurgicznego, między innymi sekwestracji wewnątrzprzeponowej [2].

## **7. Wnioski**

Wewnątrzprzeponowy sekwestr płucny jest najrzadszą postacią sekwestracji płucnej. W literaturze światowej opisanych zostało dotychczas 27 pacjentów z sekwestrem wewnątrzprzeponowym. Dane te są wynikiem analizy bazy publikacji Pub Med z użyciem haseł „intradaphragmatic sequestration” oraz „children”. 11 pacjentów leczonych było w jednym ośrodku w Chinach [9]. W Klinice Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej w Lublinie w latach 2010-2016 leczonych było 3 pacjentów z sekwestracją zewnątrzpłucną. U jednego pacjenta stwierdzono obecność sekwestru wewnątrz przepony. Postawienie trafnej diagnozy poprzedzone było wszystkimi możliwymi do wykonania w ośrodku badaniami obrazowymi. Żadne z nich nie umożliwiło jednak prawidłowego rozpoznania wady. W przypadku większości chorób i wad rozwojowych nowoczesne metody diagnostyki obrazowej pozwalają na rozpoznanie i skuteczne leczenie. Jednak rozpoznanie niektórych rzadkich jednostek chorobowych może nadal sprawiać trudności i być wyzwaniem dla lekarzy specjalistów.

## Literatura

1. Coran A. H. *Pediatric Surgery*, Elsevier, Philadelphia 2012, s. 827-828
2. Shibuya S., Ogasawara Y., Izumi H., Kantake M., Obinata K., Yoshida K., Lane G. J., Yamatak A., Okazaki T. *A case of congenital diaphragmatic hernia with intradiaphragmatic pulmonary sequestration: case report and literature review*, *Pediatric Surgery International*, 30 (2014), s. 961-963
3. El Mhabrech H., Zrig A., Ksia A., Amina B. S., Reja F., Chiraz H. *Antenatal diagnosis of extralobar pulmonary sequestration*, *Pan African Medical Journal*, 2014, doi:10.11604/pamj.2014.19.54.4698. Dostępny online: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/54/full/>
4. Sanocki M. T., Dudek A., Kranke K., Karolczak M., Motylewicz B., Kulus M. *Współistnienie sekwestracji płuca i wrodzonej torbielowatości gruczołakowatej płuc. Prezentacja przypadku klinicznego i przegląd piśmiennictwa*, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, (82) 2014, s. 377-384
5. Radzymińska-Chruściel B., Respondek-Liberska M., Zarotyński D., Choroniowska K., Szczaniecka B., Wyrobek Ł. *Przebieg kliniczny prenatalnie rozpoznanego guza śródpiersia. opis przypadku*, *Ultrasonografia*, 35(2008), s 78-82
6. Abdelghani A., Ben Salem H., Benzatri W., Gargouri I., Garrouche A., Hayouni A., Benzarti M. *Diagnosis of pulmonary sequestration: Contribution of the CT scan*, *La Tunisie Medicale*, 4(2015), s 275-276
7. Brown. S. C., De Laat M., Proesmans M, De Boeck K., Van Reamdonck D., Louw J., Heying R., Cools B., Eyskens B., Gewilling M. *Treatment strategies for pulmonary sequestration: resection, embolization, observation?*, *Acta Cardiologica*, 5(2012), s. 629-634
8. McAteer J., Stephenson J., Ricca R., Waldhausen J. H., Gow K. W. *Intradiaphragmatic pulmonary sequestration: advantages of the thoracoscopic approach*, *Journal of Pediatric Surgery*, (8)2012, s. 1607-1610
9. Hong Ch., Yu G., Zhu X., Tang J., Xia B., Wang L., Cuifen L. *Diagnosis and management of intradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration: a report of 11 cases*, *Journal of Pediatric Surgery*, 8(2015), s. 1269-1272
10. Nijagal A., Jelin E., Feldstein V. A., Courtier J., Urisman A., Jones K. D., Lee H., Hirose S. MacKenzie T. C., *The diagnosis and management of intradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestrations: a report of 4 cases*, *Journal of Pediatric Surgery*, 8(2012), s. 1501-1505
11. Joyeux L., Mejean N., Rousseau T., Couaillier J.F., Piard F. Sapin E. *Ectopic extralobar pulmonary sequestrations in children: interest of the laparoscopic approach*, *Journal of Pediatric Surgery*, 11 (2010), s. 2269-2273



## **Wewnątrzprzeponowy sekwestr płucny – od pomyłki diagnostycznej do skutecznego leczenia. Opis przypadku**

### Streszczenie

Sekwestr płucny jest wadą wrodzoną, charakteryzującą się obecnością tkanki płucnej nieczynnej oddechowco, położonej wewnątrz płuca lub poza nim. Taka tkanka posiada własne zaopatrzenie tętnicze, będące gałęzią aorty bądź innej tętnicy systemowej. Wada ta stanowi od 1,5 do 6,5% wszystkich wrodzonych patologii płucnych. Diagnostyka sekwestracji płucnej możliwa jest już w okresie prenatalnym, głównie dzięki zastosowaniu badania ultrasonograficznego płodu z badaniem dopplerowskim. Zwykle badanie to pozwala na uwidocznienie patologicznej tkanki płucnej z własnym unaczynieniem systemowym. W Klinice Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej w Lublinie w latach 2010-2016 leczonych było 3 pacjentów z sekwestracją zewnątrzplucną. U jednego pacjenta ze zmianą umiejscowioną w okolicy nadprzeponowej według badania rezonansu magnetycznego, w trakcie torakoskopii nie odnaleziono sekwestru w tej lokalizacji. Laparoskopowa eksploracja okolicy podprzeponowej również okazała się bezskuteczna. Dopiero w czasie torakotomii, po rozdzieleniu kopuły przepony zlokalizowano zmianę wewnątrzprzeponowo. Sekwestr usunięto w całości. Mimo wykonania pełnej diagnostyki przedoperacyjnej nie udało się precyzyjnie określić położenia sekwestru. Zwykle badania obrazowe pozwalają na rozpoznanie sekwestru płucnego i skuteczne leczenie tej wady. Przykład naszego pacjenta wskazuje jednak, że niektóre wyjątkowo rzadkie przypadki, mimo rozwiniętych metod diagnostycznych nadal mogą być trudne do rozpoznania i stanowić wyzwanie dla lekarza. Słowa kluczowe: sekwestracja płuca, chirurgia dziecięca, torakochirurgia, wada wrodzona

## **Intradiaphragmatic pulmonary sequestration – the way from misdiagnosis to effective treatment. Case report**

### Abstract

Pulmonary sequestration is a rare congenital malformation. In this anomaly an abnormal lung tissue is located within lung or outside it. This tissue has its own blood supply from aorta or other systemic artery. Pulmonary sequestration accounts for 1,5-6,5% of all congenital lung abnormalities. It can be diagnosed antenatally with ultrasonography and colorflow Doppler, which commonly allow to reveal the aberrant artery to the lung tissue.

In Department of Pediatric Surgery in Lublin, we have had 3 cases of pulmonary sequestration over last six years. One of them was the diagnostic challenge for us. We have met the extrapulmonary sequestration, which was described with location in thoracic cavity (just above the diaphragm) in computed tomography scans. Although, we did not find this lesion in during video-assisted thoracoscopy procedure made on patient. Only the careful examination of the thoracic cavity and abdomen during toracotomy and laparotomy allowed us to find the lung tissue within the diaphragm.

Radiological examination is crucial for diagnosis of pulmonary sequestration. Some of radiological methods are really precise nowadays. Although, there are still some difficult and rare cases, which are an diagnostic and treatment challenge.

Keywords: bronchopulmonary sequestration, pediatric surgery, thoracic surgery, congenital malformation

## Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia wybranych cytopatii mitochondrialnych

### 1. Wstęp

Cytopatie mitochondrialne zaliczane są do grupy chorób, w przebiegu których obserwowane są zaburzenia funkcji mitochondriów, a w szczególności upośledzenie procesów metabolicznych zachodzących w obrębie kompleksów łańcucha oddechowego. W efekcie dochodzi do upośledzenia wytwarzania energii oraz nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) odpowiedzialnych za uszkodzenie struktury komórki. Choroby mitochondrialne stanowią heterogenną grupę schorzeń związanych z mutacjami zarówno w genomie mitochondrialnym jak i jądrowym. Uważa się, iż częstość mutacji mitochondrialnego DNA (mtDNA) jest kilkanaście razy wyższa w porównaniu z liczbą mutacji występujących w obszarze genomu jądrowego. Prawdopodobnie jest to związane z obecnością RFT produkowanych przez mitochondrialny system oksydacyjnej fosforylacji oraz brakiem systemów naprawczych i ochronnego działania histonów [1, 2]. Cytopatie korelujące z mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA dziedziczone są w linii matczynej, tzn. matki będące nosicielkami zmutowanego genu przekazują mutację wszystkim dzieciom, ale to jedynie córki odpowiedzialne są za przekazanie mutacji swojemu potomstwu. Wśród głównych przyczyn zespołów chorobowych wymienia się mutacje punktowe oraz delecje. Do najbardziej znanych zaliczane są mutacje, w których dochodzi do zamiany adeniny(A) na guaninę(G) 3243A→G i 8344A→G. Zaburzenia te występują w obrębie genów kodujących odpowiednio RNA transporter leucyny(tRNA<sup>Leu</sup>) i lizyny (tRNA<sup>Lys</sup>). Z kolei 1555A→G i 1494T (tymina)→C(cytozyna) należą do mutacji punktowych w genach kodujących rRNA. Wyodrębniono wiele zespołów chorobowych należących do cytopatii związanych z mutacją mtDNA, do których należą: zespół przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii (CPEO, ang. *chronic progressive external ophtalmoplegia*); zespół Kearnsa-Sayre'a (KSS, ang.

---

<sup>1</sup> waszczuk197@wp.pl, Katedra i Klinika Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> basia\_cuch@o2.pl Katedra Anatomii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> krej dak@europe.com Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii SPSK4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

*Kearns-Sayre syndrome*); zespół Pearsona (PS, ang. *Pearson syndrome*); dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (LHON, ang. *Leber's hereditary optic neuropathy*); neurogenna miopatia z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (NARP, ang. *Neurogenic muscle weakness, ataxia and retinitis pigmentosa*); miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów (MELAS, ang. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*); padaczka miokloniczna z czerwonymi poszarpanymi włóknami (MERRF, ang. *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) oraz zespół Leigha [3, 4].

Z kolei upośledzenie funkcji mitochondriów w obszarze jądrowego DNA najczęściej wiąże się z mutacjami w genie POLG. Gen ten koduje podjednostkę katalityczną mitochondrialnej polimerazy gamma DNA, co tłumaczy występowanie m.in. zespołu Alpers-Huttenlocher'a.

Wśród innych przyczyn chorób mitochondrialnych wymieniane są schorzenia związane ze spadkiem zawartości mtDNA spowodowane wybranymi mutacjami genów jądrowych (TK2, DGUOK, SUCLA, SUGL, RRM2B, MPV17, TWINKLE, TP). Pozostałe mutacje powstałe w obrębie genomu jądrowego obejmują: geny kodujące podjednostki łańcucha oddechowego i syntazy ATP, białka odpowiedzialne za formowanie kompleksów wywodzących się z poszczególnych podjednostek, białka pochodzące z kompleksu mitochondrialnego aparatu translacyjnego oraz białka szlaku biosyntezy koenzymu CoQ10 (PDSS1, PDSS2, COQ2, CABC1, COQ9) [3, 4].

Różnorodność fenotypowa oraz zmienność obrazu klinicznego chorób mitochondrialnych zależne są m.in. od wieku pacjenta, co wiąże się z obecnością zjawiska heteroplazmii oraz efektu progowego. Heteroplazmia oznacza występowanie zarówno prawidłowych jak i zmutowanych cząsteczek mtDNA na poziomie poszczególnych mitochondriów lub nawet całej komórki. Natomiast efekt progowy to minimalna liczba zmutowanych cząsteczek mtDNA, która może wywołać upośledzenie funkcji mitochondriów. W związku z tym, iż mutacje mtDNA należą do funkcjonalnie recesywnych, pojawiają się dopiero gdy stopień heteroplazmii osiągnie wartość krytyczną tzn. >70-80%. Po jej przekroczeniu obserwowane są objawy charakterystyczne dla chorób mitochondrialnych, a wśród nich: napady padaczkowe, kardiomiopatia, osłabienie siły mięśniowej, zanik nerwu wzrokowego jak również zaburzenia funkcji nerek czy cukrzyca. Kolejność pojawiania się poszczególnych objawów uzależniona jest od zaporzebowania energetycznego danej tkanki czy narządu. W początkowym okresie choroby zajmowane są układy o najwyższym poziomie metabolizmu takie jak tkanka nerwowa czy mięśniowa, natomiast z czasem zaburzenia obejmują również narządy wykazujące niższy metabolizm jak np.: nerki czy wątroba [3-5].

## 1.1. Rola łańcucha oddechowego

Najistotniejszym procesem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie komórki jest proces wytwarzania energii, który odbywa się poprzez przekształcanie energii chemicznej zmagazynowanej w koenzymach do postaci energii ATP – łatwo dostępnej podczas procesów komórkowych. Powyższe reakcje zachodzą w obrębie wewnętrznej błony mitochondrialnej dzięki udziałowi systemu transportu elektronów nazywanego łańcuchem oddechowym. Łańcuch ten składa się z kilku „ogniw”, które tworzą kompleksy lipoproteinowe w następującej kolejności: kompleks I – oksydoreduktaza NADH: ubichinon, kompleks II – oksydoreduktaza bursztynian: ubichinon, kompleks III – cytochrom bc<sub>1</sub> oraz kompleks IV – oksydaza cytochromowa (COX). Kompleks I zbudowany jest z ok. 45 podjednostek białkowych, z których 7 kodowanych jest przez mitochondrialne DNA. Oksydoreduktaza bursztynian: ubichinon stanowi kompleks II, który składa się z 4 podjednostek kodowanych przez genom jądrowy. Z kolei kompleksy III i IV występują w formie natywnej, w postaci dimeru. Pierwszy z nich składa się z 11 podjednostek, spośród których tylko jedna kodowana jest przez genom mitochondrialny, natomiast kompleks IV tworzony jest przez 13 podjednostek, z których 3 kodowane są przez mitochondrialne DNA. Ponadto kompleksy I, III oraz IV mają zdolność tworzenia superkompleksów zwanych respirasomami, które ułatwiają nie tylko transport elektronów, ale również stabilizują tworzące je kompleksy [4, 6].

## 1.2. Mitochondrialna syntaza ATP

Mitochondrialna syntaza ATP zbudowana jest z 16 podjednostek, natomiast dwie spośród nich [a(A6) i A6L(A8)] kodowane są przez mitochondrialne DNA. Enzym ten składa się dodatkowo z dwóch domen F<sub>1</sub> oraz F<sub>0</sub>. Pierwsza z nich pełni funkcję katalityczną związaną z syntezą oraz hydrolizą ATP, natomiast domena błonowa F<sub>0</sub> odpowiedzialna jest za tworzenie kanału dla jonów wodorowych (H<sup>+</sup>). Syntaza ATP występuje w formie natywnej w postaci dimerów, które łączą się na powierzchni wewnętrznej błony mitochondrialnej tworząc struktury oligomeryczne. Dimery pełnią nie tylko funkcję stabilizacyjną dla syntazy ATP, ale również odpowiedzialne są za stworzenie odpowiedniej struktury grzebieni mitochondrialnych [4, 7].

## 2. Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na temat diagnostyki oraz leczenia chorób mitochondrialnych.

### **3. Materiał**

Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed oraz innych źródeł.

### **4. Omówienie**

#### **4.1. Zespół MERRF**

Padaczka miokloniczna z czerwonymi poszarpanymi włóknami mięśniowymi (*myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease*, MERRF) to rzadka choroba mitochondrialna wynikająca z mutacji punktowej uszkadzającej gen kodujący RNA transporter lizyny (tRNA<sup>Lys</sup>) należący do mtDNA. Wykazano również związek choroby z innymi mutacjami punktowymi takimi jak: mutacja nukleotydu 8344, w którym adenina została wymieniona na guaninę (a8344G) czy mutacje w genie polimerazy gamma (PolG) jądrowego DNA [8, 9]. Częstość występowania mutacji 8344A→G w Europie wynosi 0-0,25 przypadków na 100000 osób. Podłożem patofizjologicznym choroby jest uszkodzenie podjednostek łańcucha oddechowego, a w szczególności kompleksu I (oksydoreduktazy NaDH: ubichinon) oraz IV (oksydazy cytochromowej). Z kolei obraz kliniczny związany jest z nadmierną pobudliwością neuronów spowodowaną występowaniem wewnątrzkomórkowych zaburzeń jonowych oraz zaburzeniami energetycznymi na poziomie mitochondrium [4, 10].

#### **4.1.1. Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny zespołu wykazuje dużą zmienność fenotypową szczególnie w początkowym stadium choroby, natomiast w postaci zaawansowanej przebieg schorzenia jest bardziej jednostajny i uzależniony od typu mutacji punktowej oraz stopnia heteroplazmii. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle w okresie dzieciństwa lub wczesnej dorosłości, jednakże opisywano również przypadki zachorowań w wieku średnim. Jak już wspomnieliśmy we wstępie pracy objawy kliniczne MERRF podobnie jak wielu innych cytopatii dotyczą tkanek oraz narządów o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym takich jak mięśnie czy układ nerwowy. W związku z tym początkowo pojawiają się napady padaczkowe, miopatii czy mioklonie (nieregularne skurcze mięśniowe pochodzenia korowego lub podkorowego). U ok. 83% pacjentów występuje ataksja mózdzkowa, która może niekiedy ujawnić się dopiero w końcowej fazie choroby. Dodatkowo obserwuje się: demencję, utratę słuchu, polineuropatie, upośledzenie wzrastania, kardiomiopatie, arytmie, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, zanik nerwu wzrokowego oraz mnogie tłuszczaki [10].

#### 4.1.2. Diagnostyka

Ze względu na charakterystyczny obraz histopatologiczny włókien mięśniowych jednym z najważniejszych badań diagnostycznych wykonywanych przy podejrzeniu zespołu MERRF jest biopsja mięśni. Fragmenty biopsjatu są wykorzystywane do analiz histochemicznych, immunohistochemicznych i ultrastrukturalnych. Tkankę mięśniową wykorzystuje się również do analizy aktywności enzymów łańcucha oddechowego: dehydrogenazy NaDH, dehydrogenazy bursztynianowej czy oksydazy cytochromu c, a wyizolowany DNA do testów genetycznych. Obecność czerwonych poszarpanych włókien (ang. *ragged-red fibers*, RRF) jest wynikiem proliferacji mitochondriów w obrębie włókna mięśniowego i silnie wskazuje na zaburzenia w obrębie łańcucha oddechowego. W celu uwidocznienia RRF wykonuje się barwienie trichromem Gomori. W początkowym stadium choroby obserwuje się nagromadzenie charakterystycznych czerwonych włókien, które wykazują niedobór COX. Z kolei w bardziej zaawansowanej postaci zespołu przy zastosowaniu mikroskopii elektronowej obserwuje się zmiany w postaci zwielokrotnienia liczby oraz rozmiarów mitochondriów, zniekształcenia grzebieni mitochondrialnych czy parakrystaliczne inkluzje. Powyższe zaburzenia nie są patognomiczne dla chorób mitochondrialnych i dosyć często występują u pacjentów z miopatią neuropatią o innej etiologii. Dlatego też niektórzy autorzy podważają celowość badania mikroskopii elektronowej jako narzędzia diagnostycznego.

Wśród innych badań diagnostycznych duże znaczenie ma analiza biochemiczna surowicy krwi oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). U większości pacjentów z zespołem MERRF oraz bezobjawowych członków ich rodzin obserwuje się podwyższony poziom kwasu mlekowego zarówno w surowicy krwi, moczu i PMR. Ponadto w badaniu PMR stwierdza się podwyższone stężenie kwasu pirogronowego, czasami pleocytozę z podwyższonym poziomem białka do maksymalnej wartości 100mg/dl. Markerem uszkodzenia tkanki mięśniowej jest kinaza keratynowa, enzym niespecyficzny, którego poziom w surowicy krwi u niektórych chorych może być podwyższony.

Do ostatniej grupy badań wykonywanych w diagnostyce zespołu MERRF należą badania obrazowe oraz elektrofizjologiczne.

W badaniach tomografii komputerowej (TK) oraz rezonansu magnetycznego głowy (MRI) obserwuje się cechy atrofii mózgu, śródmózgowia, konarów środkowych mózdzku jak również jąder podstawy czy rdzenia kręgowego [10, 11]. Znacznie rzadziej opisywane są uszkodzenia innych struktur mózgowia w tym: mostu, jądra zębatego mózdzku, jądra czerwienego, czy dolnego jądra oliwkowego. Ponadto w badaniu spektroskopowym rezonansu magnetycznego stwierdza się wzrost stężenia mleczanów,

spadek poziomu cholinyl (Cho), kreatynyl i N-acetyloasparaginyanu (Naa), natomiast cechy ogniskowej hipoperfuzji uwidaczniane są w badaniach PET (Pozytronyowa Emisyjna Tomografia) oraz SPECT mózgu (Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów).

Spośród badań elektrofizjologicznych wykonuje się przede wszystkim badanie elektroencefalograficzne (EEG) jak również badanie elektroneurograficzne (ENG), elektromiograficzne (EMG) oraz potencjały wywołane (PW). W badaniu EEG czynność podstawowa w zakresie obu półkul opisywana jest jako prawidłowa, natomiast na jej tle obserwowane są patologiczne wyładowania bioelektryczne w postaci napadowych wyładowań fal wolnych lub ostrych, których liczba wzrasta po fotostymulacji. W badaniu EMG u ok. 50% pacjentów stwierdza się uszkodzenie włókien mięśniowych jak również cechy aksonalnej neuropatii czuciowej oraz ruchowej. Natomiast badania PW w niektórych przypadkach wskazują na zwiększenie amplitudy fali N20/P25 pochodzącej z pierwotnej kory czuciowej oraz wydłużenie latencji poszczególnych załamków odpowiedzi. W diagnostyce różnicowej zespołu MERRF należy uwzględnić podobne jednostki chorobowe o postępującym przebiegu z padaczką miokloniczną w obrazie klinicznym takie jak: neurolipofuscynoza, choroba Lafora, czy choroba Unverrichta-Lundborga [10].

### **4.1.3. Leczenie**

W chwili obecnej nie dysponujemy możliwością skutecznego leczenia przyczynowego zespołu MERRF. Zaleca się jedynie stosowanie witamin oraz związków poprawiających funkcjonowanie łańcucha oddechowego, w tym m.in. koenzymu Q10. Z kolei leczenie objawowe ma na celu opanowanie napadów padaczkowych, a lekiem zalecanym w terapii padaczki mioklonicznej w przebiegu zespołu MERRF jest lewetiracetam – lek nowej generacji stabilizujący błony komórkowe neuronów. Ponadto należy unikać podawania takich leków jak: kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, statyny czy b-blokery gdyż mogą one hamować fosforylację oksydacyjną, a przez to prowadzić do uszkodzenia struktury mitochondriów [10].

## **4.2. Zespół MELAS**

### **4.2.1. Patogeneza**

Zespół MELAS – (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów, ang. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) zaliczany jest do najczęstszych chorób mitochondrialnych związanych z mutacjami punktowymi w obrębie mitochondrialnego DNA. Podłoże

patofizjologiczne oraz kliniczne schorzenia są identyczne jak w przypadku zespołu MERRF. Zaburzenia te prowadzą do braku lub niedoborów białkowych „ogniw” łańcucha oddechowego, a w szczególności kompleksu I (oksydoreduktazy NaDH: ubichinon) oraz IV (oksydoreduktazy cytochromu c). W efekcie dochodzi do pojawienia się deficytów energetycznych, upośledzenia funkcji, a następnie śmierci komórek oraz tkanek [12].

#### **4.2.2. Obraz kliniczny**

Zespół MELAS podobnie jak pozostałe cytopatie mitochondrialne ujawnia się najczęściej w wieku dziecięcym, chociaż dane pochodzące z literatury potwierdzają przypadki wystąpienia pierwszych objawów chorobowych dopiero po 56 r.ż. Obraz kliniczny schorzenia jest bardzo zmienny, jednak w przebiegu choroby wymienia się kilka stałych objawów, do których należą: miopatia z obecnością w tkance mięśniowej postrzępionych włókien czerwonych, encefalopatia z towarzyszącymi epizodami napadów padaczkowych i/lub postępującą demencją, kwasica mleczanowa oraz podwyższenie stężenia kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym, epizody udaropodobne obserwowane u pacjentów przed 40 r.ż, występujące najczęściej w okolicy jąder podstawy oraz w istocie białej obu półkul mózgu, zaburzenia widzenia w postaci niedowidzenia połowiczego lub ślepoty korowej oraz silne migrenopodobne bóle głowy. Wśród dodatkowych cech klinicznych zespołu potwierdzających diagnozę wymienia się: prawidłowy rozwój osobniczy w okresie dzieciństwa, nietolerancję wysiłku fizycznego oraz częste epizody wymiotów. Ponadto w wielu przypadkach opisywano współwystępowanie innych jednostek chorobowych takich jak: cukrzyca, niedoczynność przytarczyc, neuropatia czuciowa typu aksonalnego, kardiomiopatia czy nefropatia [4, 12].

#### **4.2.3. Diagnostyka**

W przypadku podejrzenia zespołu MELAS przeprowadza się podobne badania diagnostyczne jak w opisanym wcześniej zespole MERRF. W surowicy krwi, moczu i PMR oznacza się stężenie mleczanów, których poziom zazwyczaj jest podwyższony. W badaniu MRI głowy obserwuje się liczne, asymetryczne ogniska udaropodobne zlokalizowane w obrębie jąder podstawy oraz istoty białej obu półkul mózgu, natomiast w badaniu TK głowy często uwidacznia się mnogie zwapnienia w obszarze zwojów podstawy. Badanie EMG w większości przypadków potwierdza cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni z towarzyszącymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowego. Z kolei w badaniu histopatologicznym fragmentu tkanki mięśniowej wykazuje się obecność charakterystycznych postrzępionych włókien mięśniowych, co sugeruje rozpoznanie miopatii [4, 12].



#### **4.2.4. Leczenie**

Leczenie przyczynowe zespołu MELAS podobnie jak innych chorób mitochondrialnych stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny, co obecnie jest przedmiotem licznych badań eksperymentalnych. W związku z tym wielkie nadzieje wiązane są z wprowadzeniem mitochondrialnej terapii genowej, której dokładny opis przedstawimy w dalszej części pracy. Z kolei leczenie objawowe analogicznie do zespołu MERRF wiąże się z zastosowaniem wysokich dawek witamin z grupy antyoksydantów (witaminy C, E, bursztynian) oraz innych związków o właściwościach antyoksydacyjnych takich jak: koenzym Q10 w dawce 300 mg/dobę, idebenon czy glutation [4, 13].

### **4.3. Zespół Leigha**

#### **4.3.1. Patogeneza**

Zespół Leigha zaliczany jest do grupy ultra rzadkich chorób neurodegeneracyjnych, których podłożem są również zaburzenia funkcji enzymów mitochondrialnych. Schorzenie to obserwowane jest najczęściej u dzieci pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, a jego częstość występowania szacuje się na 1:77 000 do 1:34 000. Zespół Leigha stanowi heterogenną jednostkę chorobową o niejednorodnym obrazie genetycznym i klinicznym. Jak już wspomniano we wstępie pracy dziedziczony jest w linii matczynej poprzez przekazanie przez matkę mutacji w obrębie mitochondrialnego DNA jak również w sposób autosomalnie recesywny i recesywny sprzężony z płcią. Obraz kliniczny zespołu uzależniony jest od mutacji genów kodujących transportujące RNA [tRNA: dla waliny – MTTV, dla lizyny – MTTK, dla tryptofanu – MTTW i dla leucyny – MTTL1], w genie LRPPRC, a przede wszystkim w białkach kompleksów mitochondrialnego łańcucha oddechowego [I (MTND2, MTND3, MTND5, MTND6, NDUFV1, NDUFS1, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7 i NDUFS8), II (SDHA), III (BCS1L), IV (MTCO3, COX10, COX15, SCO2, SURF1) i V (MTATP6)] oraz dehydrogenazy pirogronianowej (DLD i PDHA1) [14].

#### **4.3.2. Obraz kliniczny**

Objawy chorobowe pojawiają się już w pierwszych miesiącach życia dziecka, najczęściej w wyniku zadziałania czynnika stresogennego (infekcja, szczepienie). W początkowej fazie choroby dominują: wymioty, zaburzenia przyrostu masy ciała, trudności z karmieniem czy obniżenie napięcia mięśniowego. W efekcie dochodzi do upośledzenia rozwoju motorycznego dziecka oraz utraty nabytych wcześniej umiejętności ruchowych takich jak: siedzenie czy chodzenie. Ponadto obserwuje się: trudności w mówieniu,

ataksję, drżenia grubofaliste, oczopląs, atrofię nerwów wzrokowych czy zaburzenia ruchomości gałek ocznych. Wśród objawów pozapiramidowych wymienia się: dystonie, mioklonie oraz ruchy pląsawicze. W obrazie klinicznym zespołu mogą pojawić się również: epizody napadów padaczkowych o typie skłonów oraz niewydolność oddechowa, natomiast wśród objawów skórnych dominują teleangiektazje oraz nadmierne owłosienie w okolicy karku i na plecach [14].

### 4.3.3. Diagnostyka

Diagnostyka biochemiczna zespołu opiera się głównie na oznaczeniu poziomu kwasu mlekowego oraz alaniny w surowicy krwi, moczu oraz w PMR. Z kolei badania gazometryczne uwidaczniają w początkowej fazie choroby tendencję do zasadowicy oddechowej, której podczas epizodów bezdechów może towarzyszyć komponenta kwasicy metabolicznej.

Zespół Leigha jest postępującą jednostką chorobową, która zwykle w ciągu 6 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów niewydolności oddechowej prowadzi do śmierci pacjenta, najczęściej między 2 a 5 rokiem życia [4, 14].

### 4.4. Terapia genowa

Z uwagi na brak skutecznych metod leczenia chorób mitochondrialnych, zastosowanie terapii genowej wydaje się być niezwykle przełomowym rozwiązaniem. Celem terapii genowej jest naprawa zmutowanego mtDNA bądź produktów jego ekspresji. Istnieją dwie główne strategie terapeutyczne leczenia przyczynowego cytopatii mitochondrialnych: bezpośrednia i pośrednia. Pierwsza z nich opiera się na bezpośredniej korekcji mutacji w obszarze mtDNA poprzez transport prawidłowego DNA do mitochondriów, a następnie jego replikację, jak również poprzez naprawę, zahamowanie replikacji lub degradację zmutowanego mtDNA .

Z kolei pośrednia strategia terapii genowej związana jest z przeniesieniem mtDNA za pomocą wirusowych lub nie wirusowych wektorów do jądra komórkowego, gdzie mtDNA ulega transkrypcji z udziałem enzymów jądrowych, a w następnej kolejności zostaje przetransportowane do wnętrza mitochondrium przez peptydy sygnałowe.

Głównym celem obu strategii terapeutycznych jest poprawa obrazu klinicznego choroby w związku ze zwiększeniem stosunku ilości prawidłowego do zmutowanego mtDNA. Jednocześnie efekty takiego działania potwierdzają jedynie próby wykonywane w warunkach laboratoryjnych na izolowanych mitochondriach, natomiast w praktyce klinicznej żadna z tych metod nie uzyskała potwierdzenia skuteczności klinicznej [4, 15].

## 5. Podsumowanie

Cytopatie mitochondrialne należą do rzadkich chorób związanych z mutacjami zarówno w obszarze mtDNA jak i jądrowego genomu, których przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. Ponadto obraz kliniczny chorób w większości przypadków nie jest jednorodny co stwarza lekarzom klinicytom dodatkowe trudności diagnostyczne. Pomimo faktu, iż leczenie chorób mitochondrialnych w chwili obecnej ma wymiar jedynie paliatywny, wielkie nadzieje wiązane są z wprowadzeniem terapii genowej mającej na celu naprawę uszkodzonego materiału genetycznego przy pomocy nowoczesnych technologii mitochondriotropowych nośników DNA/RNA. Jednakże dotychczasowe badania prowadzone są jedynie w warunkach laboratoryjnych na izolowanych mitochondriach, co ogranicza możliwość zastosowania terapii genowej w badaniach klinicznych i wymaga dalszych analiz [4, 5].

## Literatura

1. Wong L. J. *Molecular genetics of mitochondrial disorders*, Developmental Disabilities Research Reviews 16, (2010); s. 154-162
2. Tuppen H. A., Blakely E. L., Turnbull D. M., Taylor R. W. *Mitochondrial DNA mutations and human diseases*, Biochimica et Biophysica Acta 1797, (2010); s. 113-122
3. Wallace D. C. *Mitochondrial DNA mutations in disease and aging*, Environmental and Molecular Mutagenesis 51, (2010); s. 440-450
4. Wojewoda M., Zabłocki K., Szczepanowska J. *Choroby spowodowane mutacjami w mitochondrialnym DNA*, Postępy Biochemii (2011); 57 (2), s. 222-229
5. Wieremiejczyk J., Adamkiewicz B., Sztamska E., Sikorska B., Liberski P., Klimek A. *Przypadek cytopatii mitochondrialnej*. Aktualności Neurologiczne (2008); 8 (2) s. 109-114
6. Bénit P., Lebon S., Rustin P. *Respiratory-chain diseases related to complex III deficiency*, Biochimica et Biophysica Acta 1793, (2009); s. 181-185
7. Schon E. A., Di Mauro S., Hirano M., Gilkerson R. W. *Therapeutic prospects for mitochondrial disease*, Trends in Molecular Medicine (2010); 16 s. 268-276
8. Lorenzoni P. J., Scola R. H., Kay C. S., Silvado C. E., Werneck L. C. *When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis?*, Arq Neuropsiquiatr (2014); 72 s. 803-811
9. Blakely E. L., Trip S. A., Swallow H., He L., Wren D. R., Rich P., Turnbull D. M., Omer S. E., Taylor R. W. *A new mitochondrial transfer RNA Pro gene mutation associated with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers and other neurological features*, Archives of Neurology (2009); 66 s. 399-402
10. Ejma M., Waliszewska-Prośół M. *Padaczka miokloniczna z włóknami szmatowatymi (zespół MERRF) – analiza kliniczno- elektrofizjologiczna*. Family Medicine & Primary Care Review (2015); 17(4) s. 312-315
11. Ito S., Shirai W., Asahina M., Hattori T. *Clinical and brain MR imaging features focusing on the brainstem and cerebellum in patients*

- withmyoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation*, American Journal of Neuroradiology(2008);29(2)s. 392-395
12. Błaszczyk B., Remigiusz C. *Zespół MELAS- prezentacja przypadku*. Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej Kielce (2007); tom 6
  13. Kerr D. S. *Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade*, Molecular Genetics and Metabolism (2010);99s. 246-255
  14. Bielak J. *Zespół Leigha u dwójki dzieci oraz współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia tego zespołu*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów (2011); (1) s. 141-147
  15. Schon E. A., Di Mauro S., Hirano M., Gilkerson R. W. *Therapeutic prospects for mitochondrial disease*, Trends in Molecular Medicine(2010); 16(6) s. 268-276

## **Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia cytopatii mitochondrialnych**

### **Streszczenie**

Wstęp: Choroby mitochondrialne stanowią heterogenną grupę schorzeń związanych z mutacjami pojawiającymi się zarówno w genomie mitochondrialnym jak i jądrowym. W wyniku zaburzenia funkcji mitochondriów dochodzi do upośledzenia procesów metabolicznych zachodzących w obrębie kompleksów łańcucha oddechowego, co w konsekwencji przyczynia się do nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) odpowiedzialnych za uszkodzenie struktury komórki. Cytopatie mitochondrialne związane z mutacjami w obszarze mtDNA dziedziczone są w linii matczynej, tzn. matki będące nosicielkami zmutowanego genu przekazują mutację wszystkim dzieciom, natomiast jedynie córki odpowiedzialne są za przekazanie mutacji swojemu potomstwu. Wśród głównych przyczyn zespołów chorobowych wymienia się mutacje punktowe oraz delecje.

Cel: Celem pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na temat diagnostyki oraz leczenia wybranych chorób mitochondrialnych.

Materiał: Praca została napisana w oparciu o artykuły naukowe pochodzące z bazy PubMed oraz innych źródeł.

Omówienie: Do najbardziej znanych cytopatii związanych z mutacją w obrębie mtDNA, zalicza się m.in.: zespół przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii (CPEO), miopatię mitochondrialną, encefalopatię, kwasicę mleczanową, występowanie incydentów podobnych do udarów (zespół MELAS), padaczkę miokloniczną z czerwonymi poszarpanymi włóknami (zespół MERRF) czy zespół Leigha. Diagnostyka powyższych zespołów opiera się przede wszystkim na badaniach histopatologicznych (biopsja mięśnia), biochemicznych (poziom kwasu mlekowego w surowicy krwi, moczu i w PMR), obrazowych (TK, MRI) oraz elektrofizjologicznych (EEG, EMG). Pomimo prowadzenia intensywnych badań nad terapią genową chorób mitochondrialnych, leczenie powyższych zespołów chorobowych na chwilę obecną ma charakter jedynie objawowy i polega na podawaniu dużych ilości witamin C, E oraz związków o właściwościach antyoksydacyjnych (koenzym Q10, glutation).

Podsumowanie: Cytopatie mitochondrialne należą do rzadkich chorób metabolicznych, których przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. Dodatkowo niejednorodny obraz kliniczny jednostek chorobowych w większości przypadków budzi wśród klinicystów duże trudności zarówno diagnostyczne jak i lecznicze. Dlatego też wielkie nadzieje związane są z wprowadzeniem celowanej terapii genowej, która obecnie pozostaje na etapie wstępnych analiz klinicznych.

Słowa klucze: cytopatie mitochondrialne, mt DNA, terapia genowa

## **Contemporary views on the diagnosis and treatment of mitochondrial cytopathies**

### **Abstract**

**Introduction:** Mitochondrial diseases constitute a heterogeneous group of disorders which are associated with mutations appearing both in the mitochondrial and nuclear genome. As a result of mitochondrial dysfunction there can occur the impairment of metabolic processes within the respiratory chain complexes, which in turn contributes the excessive production of reactive oxygen species (ROS), which are responsible for damage to the cell structure. Mitochondrial cytopathies associated with mtDNA mutations are inherited in the maternal line, i.e. mothers positive for the mutated gene transmit mutation to all children, but only daughters are responsible for the transmission of mutations to their offspring. Point mutations and deletions are the main causes of mitochondrial disease syndromes.

**Goal:** The aim of this paper is to present contemporary views on the diagnosis and treatment of selected mitochondrial diseases.

**Material:** This review paper has been written on the basis on articles from PubMed database and other recourses.

**Elaboration:** Among the best known cytopathies associated with a mutation in the mtDNA are: chronic progressive external ophthalmoplegia syndrome (CPEO), mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, the incidence of stroke-like syndrome (MELAS), myoclonic epilepsy with ragged red fiber syndrome (MERRF) and Leigh disease. Diagnosis of these disease syndromes are based primarily on histopathological (muscle biopsy), biochemical (level of lactic acid in the blood serum, urine and CSF), neuroimaging (CT, MRI) and electrophysiological tests (EEG, EMG). In spite of intensive studies into a gene therapy, at this moment, the treatment of mitochondrial diseases is only symptomatic and comprises administrating large amounts of vitamins C and E and compounds with antioxidant properties ( coenzyme Q10 or glutathione).

**Conclusions:** Mitochondrial cytopathies belong to rare metabolic diseases, the course of which is hard to predict. In addition, heterogeneous clinical feature of mitochondrial disease entities in most cases raises clinicians both diagnostic and therapeutic difficulties. Therefore, great hopes are associated with the introduction of targeted gene therapy, which currently remains in the stage of preliminary clinical studies.

**Key words:** mitochondrial cytopathies, mt DNA, gene therapy

# Metody terapii manualnej i kinezyterapii stosowane w leczeniu łokcia tenisisty

## 1. Wstęp

Łokiec tenisisty jest częstą przyczyną stanu bólowego łokcia, który powoduje ograniczenie jego funkcji. Schorzenie to, wbrew mylącej nazwie, rzadko występuje u graczy posługujących się rakieta (np. tenis lub squash) [1, 2]. Według szacunków 1-3% populacji uskarża się na ból w okolicy nadkłykcia bocznego kości ramiennej [3]. Występuje on najczęściej po 40 roku życia, u osób u których w wywiadzie występuje przeciążanie łokcia podczas codziennej pracy lub rekreacji. Obecnie uważa się że często powtarzane ruchy zgięcia grzbietowego łokcia ustawionego w supinacji lub pronacji powodują przeciążenie ścięgien mięśni prostowników nadgarstka. W rezultacie dochodzi do mikrouszkodzeń, degeneracji kolagenu oraz przerostu naczyniowo-fibroblastycznego. Objawy nieleczonego łokcia tenisisty najczęściej utrzymują się od 6 do 24 miesięcy [2, 3].

Istnieje duża liczba sposobów leczenia łokcia tenisisty, wśród nich można wyróżnić stosowanie leków przeciwwzapalnych, ortez, fizykoterapii, kinezyterapii czy terapii manualnej [2]. Przegląd literatury metod terapii manualnej i kinezyterapii może posłużyć jako podstawa do podejmowania decyzji klinicznych dla lekarzy i fizjoterapeutów.

Celem pracy jest przegląd literatury dotyczący metod postępowania fizjoterapeutycznego terapii manualnej i kinezyterapii w leczeniu łokcia tenisisty jako alternatywnego postępowania leczniczego.

## 2. Metody fizjoterapeutyczne

### 2.1. Mobilizacje z ruchem

Mobilizacje z ruchem są formą terapii manualnej, podczas której wykonywane są ruchy ślizgowe stawów w połączeniu z ruchem. Terapeuta przy pomocy jednej ręki ślizga przedramię do boku, podczas gdy druga

---

<sup>1</sup> pgog@interia.pl, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Rehabilitacji, Fizjoterapii i Balneoterapii, Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii.

<sup>2</sup> emilia.karczewska.11@wp.pl, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Rehabilitacji, Fizjoterapii i Balneoterapii, Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii.

<sup>3</sup> paula.szllachta@gmail.com, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Katedra Rehabilitacji, Fizjoterapii i Balneoterapii, Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii.

ręka utrzymuje dystalną część kości ramiennej, pacjent wykonuje ściskanie ręki bez dolegliwości bólowych. Wykonuje się dziesięć powtórzeń z zachowaniem piętnastosekundowej przerwy między powtórzeniami [4, 5].

## **2.2. Igloterapia stosowana na punkty spustowe**

Metoda oddziaływująca na punkty spustowe, które wg Travell i Simmons definiowane są jako: „Ognisko nadwrażliwości w tkance, które podczas nacisku jest lokalnie drażliwe. Miejsce to gdy jest dostatecznie uwrażliwione, daje przeniesiony ból i wrażliwość oraz czasami objawy autonomiczne i osłabioną propriocepcję” [7]. Podczas sesji terapeuta na początku szuka punktu spustowego. Terapia może być stosowana na różne punkty spustowe. González-Iglesias [4] sugeruje iż terapię należy zacząć od punktu spustowego na mięśniu prostowniku promieniowym krótkim nadgarstka ponieważ ten mięsień najczęściej odtwarza dolegliwości bólowe łokcia tenisisty. Procedura suchego igłowania polega na kompresji przy pomocy palca wskazującego w niedominującej ręce terapeuty, dokładnie w miejscu gdzie będzie wykonana aplikacja. Igła akupunkturowa aplikowana zostaje przy pomocy dominującej ręki terapeuty dokładnie nad punktem spustowym. Po zastosowaniu igłoterapii terapeuta oczekuje na pierwszy miejscowy skurcz mięśnia, igła jest wkładana głębiej, a następnie raptownie wyjmowana. Raptowne wyjęcie igły może wywołać miejscowy skurcz mięśnia, jeśli igła napotka drażliwy punkt spustowy. Zabiegi igłoterapii wykonywane są tak, aby wywołać jak największą ilość miejscowych skurczów mięśnia. Podczas jednej sesji potrzeba od dwóch do trzech minut na wykonanie jednej procedury. Podczas gdy igła zostanie wyjęta miejsce okolicy punktu spustowego powinno zostać mocno uciśnięte przez trzy minuty, tak aby zapobiec krwawieniu [4, 6].

## **2.3. Taping**

Istnieją różne sposoby aplikacji stosowane przy łokciu tenisisty, jak i różne metody np. kinesiotaping, kinesiologytaping. Zastosowanie tapingu ma za zadanie zmniejszyć dolegliwości bólowe, a także zwiększyć zakres ruchu w stawie, podczas stosowania plastra. Procedura aplikacji tapingu wg Kase jest podzielona na 3 etapy. Pierwszy kawałek plastra przyklejamy wzdłuż ramienia od nadkłykcia bocznego do nadgarstka. Drugi etap polega na przyklejeniu w kształcie litery “V” nad mięśniami prostownikami krótkim nadgarstka. Trzeci etap również na przyklejeniu plastra w kształcie litery “V” nad mięśniami przyczepiającymi się do nadkłykcia bocznego. Wszystkie plastry aplikowane są przy 50% napięciu. Pacjenci powinni zdjąć plaster po 3-4 dniach po nałożeniu aplikacji [4, 8].

## **2.4. Terapia Cyriax'a**

Pacjenci poddawani terapii według metody Cyriax'a są poddawani są dziesięciominutowemu zabiegowi głębokiego masażu poprzecznego następnie wykonywany jest zabieg manipulacji wg Mills'a. Zabieg masażu poprzecznego ma na celu przeorganizowanie włókien kolagenu, a także rozdziela sklejenia i tkankę bliznowatą. Zabieg masażu poprzecznego wykonywany jest przez 10 minut. Natychmiast po zabiegu Cyriax'a zaleca się natychmiastowe wykonanie manipulacji wg Mills'a. Podczas zabiegu masażu poprzecznego pacjent powinien mieć rękę w pełnej supinacji oraz 90 stopniowym zgięciu. Cyriax proponuje wykonanie masażu porzecznego tkliwej okolicy przednio-bocznej nadkłykcia bocznego kości ramiennej. Masaż jest aplikowany przy pomocy końcówki kciuka. Zabieg manipulacji Mills'a wykonywany jest w komfortowej pozycji siedzącej przy 90 stopniach odwiedzenia i rotacji wewnętrznej, tak żeby wyrostek łokciowy był odwrócony ku górze. Terapeuta stabilizuje nadgarstek pacjenta w pełnym zgięciu i pronacji przy pomocy jednej ręki, podczas gdy druga ręka utrzymywana jest ponad wyrostkiem łokciowym. Następnie w końcowej pozycji wyprostu łokcia terapeuta wykonuje zabieg manipulacji [9, 10].

## **2.5. Masaż głęboki przy użyciu głaskania**

Masaż głęboki jest formą rozluźniania punktów spustowych. Może być aplikowany przez terapeutę jak i bezpośrednio przez pacjenta (autoterapia mięśni). Terapia może być stosowana zmiennie ze statyczną kompresją ischemiczną, a także metodą kompresji podczas której nacisk na punkt utrzymywany jest ze stałą siłą do momentu całkowitego rozluźnienia [11]. Wg Rigs'a masaż powinien rozciągać tkanki i należy go stosować wzdłuż włókien mięśniowych [15]. Aplikacja autoterapii powinna odbywać się z maksymalną kontrolą nacisku oraz doznawanego bólu. Dolegliwości bólowe podczas terapii nie powinny być większe niż siedem w skali od 1 do 10, gdzie 1 oznacza minimalny ból, a 10 ból nie do wytrzymania. Podczas tej procedury wykonuje się głaskania, jedno przez dwie sekundy. Głaskanie nie powinno być długie, wystarczy aby palce przeszły z jednego końca punktu spustowego na drugi. Stosowanych jest średnio od sześciu do dwunastu powtórzeń, przy czym jeden punkt nie powinien być poddawany leczeniu dłużej niż przez 15-20 sekund. Sesja terapeutyczna trwa najczęściej od 3 do 10 dni i nie dłużej niż 6 tygodni. Wg Davies'a terapii powinny zostać poddane punkty spustowe: mięśnia ramiennie-promieniowego, mięśnia prostownika długiego nadgarstka, mięśnia prostownika krótkiego nadgarstka, mięśnia prostownika łokciowego nadgarstka, mięśnia prostownika palców, mięśnia łokciowego i mięśnia trójgłowego [11].



## **2.6. Ćwiczenia**

Kinezyterapia obejmująca ćwiczenia oporowe oraz rozciąganie mięśni są często opisywanymi sposobami leczenia łokcia tenisisty. Badania sugerują, że ćwiczenia zmniejszają ból, nie ma natomiast dowodów mówiących, iż zwiększają one siłę mięśniową. Podczas terapii szczególny nacisk kładziony jest na pracę ekscentryczną. Viswas proponuje połączenie ćwiczeń ekscentrycznych z rozciąganiem mięśnia prostownika promieniowego nadgarstka. Statyczne rozciąganie jest wykonywane w pozycji siedzącej z wyprostowanym łokciem, przedramieniem w pronacji oraz zgięciem nadgarstka połączonym z ustawieniem dołokciowym nadgarstka. Pacjent powinien dozować siłę rozciągania. Pozycja rozciągania powinna być utrzymywana przez 30-45 sekund i wykonywana trzy razy przed i trzy razy po ćwiczeniach ekscentrycznych. Po każdym rozciąganiu należy odpocząć około 30 sekund. Ćwiczenia ekscentryczne wykonywane są w pozycji siedzącej z pełnym wyprostem łokcia, pronacją przedramienia oraz maksymalnym wyprostem nadgarstka. Z tej pozycji wykonywany jest powolny ruch nadgarstka w kierunku do zgięcia powtarzany 30 razy. Ruch powrotny do maksymalnego wyprostu wykonywany jest przy pomocy ręki przeciwnej, tak aby wyeliminować pracę koncentryczną prostowników nadgarstka. Pacjenci są instruowani żeby kontynuować terapię przy odczuciu niewielkiego dyskomfortu oraz natychmiast przerwać kiedy ból zwiększy się i będzie nieznosny. Jeśli ćwiczenia ekscentryczne będą wykonywane bez bólu, należy zwiększyć obciążenie. Ćwiczenia wykonywane są w trzech seriach z jedną minutą przerwy [9, 10].

## **2.7. Akupunktura**

W opinii Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia wyniki są wystarczająco obiecujące by rozpatrywać akupunkturę jako właściwą opcję leczenia łokcia tenisisty. Jednak ze względu na istnienie sprzecznych dowodów nie można wydać zaleceń ani za ani przeciw stosowaniu akupunktury. Dwa przeglądy systematyczne i jedna metaanaliza wykazały, że akupunktura prowadzi do krótkoterminowej (od trzech dni do dwóch miesięcy) redukcji bólu. Dwa dodatkowe przeglądy systematyczne potwierdzają, że akupunktura może zapewnić krótkoterminowe korzyści ale zaznaczają, że ilość dowodów zastosowania akupunktury w leczeniu łokcia tenisisty jest niewystarczająca [10].

## **2.8. Edukacja**

Wszyscy pacjenci powinni być instruowani w jaki sposób ergonomicznie korzystać z łokcia i jak mogą modyfikować czynności dnia codziennego. Według Nilsson i wsp. podczas siedzenia pacjenci powinni

utrzymywać stopy podparte na podłodze, przedramiona nadgarstki powinny być rozluźnione. Podczas pracy należy robić krótkie przerwy i wykonywać ćwiczenia autorozciągające. W pracy, tak i w domu należy ograniczyć podnoszenie ciężkich przedmiotów. Pacjenci cierpiący na łokieć tenisisty powinni dobierać aktywność fizyczną i rekreacyjną, tak aby była odpoczynkiem od codziennej pracy. González-Iglesias i wsp. proponują utrzymywanie umiarkowanej aktywności fizycznej oraz ćwiczenia autorozciągające dla zginaczy i prostowników, wykonywane trzy razy dziennie przez 30 sekund [4, 12].

## **2.9. Programy terapeutyczne**

W literaturze często pojawiają się programy terapeutyczne powstałe w wyniku połączenia różnych metod fizjoterapeutycznych. Często opisywaną metodą jest połączenie masażu poprzecznego z manipulacjami, ultradźwiękami, rozciąganiem. Inni autorzy proponują połączenie ćwiczeń, lasera, terapii manualnej i igłoterapii. González-Iglesias w swoim programie terapeutycznym przeznaczonym dla wspinaczy skałkowych proponuje trzy sesje w odstępie tygodniowym. Na każdej terapii pacjent poddawany jest zabiegowi manipulacji kręgosłupa szyjnego, łokcia i nadgarstka, igłoterapii oraz oklejany plastrami kinesiotaping. Po zastosowaniu programu technik terapeutycznych pacjent dostaje szczegółowy instruktaż ćwiczeń autorozciągających oraz wytyczne dotyczące ergonomii uprawiania sportu [14].

## **2.10. Manipulacje nadgarstka i kręgosłupa szyjnego**

Podczas zabiegu manipulacji nadgarstka w leczeniu łokcia tenisisty proponowana jest manipulacja kości łódeczkowatej. Podczas tej techniki pacjent powinien siedzieć swobodnie z częścią grzbietową dłoni ku górze. Terapeuta łapie kość łódeczkowatą za pomocą kciuka i palca wskazującego. Chwył jest wzmacniany przy pomocy drugiej ręki. Terapeuta prostuje nadgarstek pacjenta podczas gdy wykonuje zabieg manipulacji kości łódeczkowatej w kierunku dłoniowym. Procedura jest powtarzana piętnastokrotnie podczas każdego zabiegu. Ehmer zauważył związek między chronicznym łokciem tenisisty, a spondylozą odcinka szyjnego kręgosłupa. Z dostępnej literatury wynika, iż istnieje zależność pomiędzy dysfunkcją stawów kręgosłupa a łokciem tenisisty. Manipulacje kręgosłupa szyjnego na poziomie C5-C6 są aplikowane w pozycji leżącej. Terapeuta utrzymuje kręgosłup szyjny w pozycji neutralnej. Palec wskazujący terapeuty ustawia się w okolicy wyrostka poprzecznego kręgosłupa szyjnego. Drugą ręką terapeuta obejmuje głowę pacjenta, wykonuje lekkie zgięcie boczne w tą samą stronę i rotację w stronę przeciwną. Następnie wykonywana jest manipulacja dokładnie w kierunku oka po stronie przeciwnej [4, 5].

## **2.11. Techniki Aktywnego rozluźniania**

Aplikacja techniki aktywnego rozluźniania polega na rozdzielaniu przedziałów międzymięśniowych. Miejsca te zlokalizowane są w pobliżu dysfunkcyjnych tkanek w których palpacyjnie wyczuwalne jest przyleganie mięśni. Aplikacja techniki polega na nacisku tego miejsca skierowanym wzdłuż włókien mięśniowych i jego utrzymaniu podczas biernego lub czynnego ruchu od pozycji skrócenia do pozycji rozciągnięcia tkanek miękkich. W leczeniu łokcia tenisisty proponowanych jest pięć terapii, dwie terapie w tygodniu przez okres trzech tygodni. Terapii zostają poddane mięśnie: zginacz łokciowy nadgarstka, nawrotny obły, troczek prostowników, mięśnie prostowniki nadgarstka, mięsień prostownik kciuka [14-16].

## **2.12. Wykorzystanie masażu chińskiego**

Metody używane w Chinachdo niedawna uważane były za niekonwencjonalne. Obecnie pojawiają się publikacje dotyczące zastosowania tych metod w różnych jednostkach chorobowych, w tym w łokciu tenisisty. Terapeuta wykonuje masaż ściśle określonych z punktów masażu chińskiego przy zgiętym i wyprostowanym łokciu w pozycji leżenia na plecach. Terapia trwa około 30 minut, wykonywanych jest dziesięć zabiegów, raz dziennie [17].

## **3. Podsumowanie**

Dolegliwości bólowe oraz często występujące zmniejszenie zakresu ruchu u osób z łokciem tenisisty jest przyczyną znacznego ograniczenia możliwości ruchowych pacjenta. Schorzenie to nie ma jednolitego charakteru, spowodowane jest przez zaburzenia statyki i dynamiki oraz przeciążenia i sumujące się mikrourazy. Leczenie łokcia tenisisty budzi wiele kontrowersji. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że zastosowanie terapii manualnej i kinezyterapii powoduje zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz zwiększenie zakresu ruchu stawu, co zwiększa jakość życia chorych. Opisane metody leczenia mogą być stosowane jako samodzielna terapia lub mogą być łączone ze sobą, jak i innymi metodami leczenia.

Przegląd piśmiennictwa oraz informacje zawarte w artykule mogą być pomocne dla lekarzy i fizjoterapeutów w doborze odpowiedniego sposobu leczenia łokcia tenisisty.

## Literatura

1. Olausson M., Holmedal Ø., Mdala I., et. al. *Corticosteroid or placebo injection combined with deep transverse friction massage, Mills manipulation, stretching and eccentric exercise for acute lateral epicondylitis: a randomised, controlled trial*, BMC MusculoskeletDisord, 2015; 16-122
2. Johnson G. W., Cadwallader K., Scheffel S., et. al. *Treatment of Lateral Epicondylitis*, Am Fam Physician. 2007. Sep 15;76(6),843-848
3. Kuncewicz E. Samborski W. *Aktualny stan wiedzy na temat patomechanizmu łokcia tenisisty*, Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej, 2008;54:48-53
4. González-Iglesias J., Joshua A., Gutierrez-Vega M., et. al. *Multimodal management of lateral epicocondylalgia in rock climbers: a Prospective case series*, J ManipulativePhysiolTher, 2011. Nov 34(9), 635-642
5. Vicenzino B. , Cleland J., Bisset L., *Joint Manipulation in the Management of Lateral Epicondylalgia*, A Clinical Commentary, J Man ManipTher, 2007; 15(1), 50-56
6. Stenhouse G., Sookur P., Watson M. *Do blood growth factors offer additional benefit in refractory lateral epicondylitis? A prospective, randomized pilot trial of dry needling as a stand-alone procedure versus dry needling and autologous conditioned plasma*, Skeletal Radiol, 2013 Nov;42(11), 1515-20
7. Simons D. G. *Travell and Simons: Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual*, Wyd. Williams and Wilkins, 1999, s. 839-919
8. Kase K, Wallis J, Kase T. *Clinical therapeutic applications of the kinesio taping method*, Tokyo, Japan: KenIkai Co Ltd., 2003
9. Viswas R., Ramachandran R., Anantkumar K. *Comparison of effectiveness of supervisedexerciseprogram and cyriaxphysiotherapy in patients with tenniselbow (lateralepicondylitis): a randomizedclinicaltrial*, Scientific World Journal. 2012, 2012,939645
10. Johnson W., Cadwallader K., Schieffel S., et all. *Treatment of Lateral Epicondylitis*, Am Fam Physician, 2007 Sep 15;76(6),843-848
11. Davies C. *Self-treatment of lateral epicondylitis (tennis elbow): trigger point therapy for triceps and extensor muscles*, July 2003Volume 7, Issue 3, Pages 165-172
12. Nilsson P., Baigi A., Swärd L., et all *Lateral epicondylalgia: a structured programme better than corticosteroids and NSAID*, Scand J OccupTher, 2012 Sep;19(5),404-10
13. Bisset L., Vicenzino B. *Physiotherapy management of lateral epicondylalgia*, 2015 Oct;61(4),174-81
14. Chaitow L., De Lany J. *Techniki nerwowo-mięśniowe*, Wyd. Elsevier U&P 2009 s. 114
15. Riggs A. *Masaż tkanek głębokich*, Wizualny przewodnik po technikach. NorthAtlanticBooks, Berkeley, California, USA. 2008. s. 69,72,159,234
16. Gliedt J., Daniels C. *Chiropractic Treatment of Lateral Epicondylitis: A Case Report Utilizing Active Release Techniques*, Chiropr Med. 2014 Jun, 13(2), 104-109
17. Li X., Zhou K., Zhang E., Qi Z. *Therapeutic effect of electroacupuncture, massage, and blocking therapy on external humeral epicondylitis*, J Tradit Chin Med., 2014. Jun;34(3),261-6

## Metody terapii manualnej i kinezyterapii stosowane w leczeniu łokcia tenisisty

Streszczenie

Łokieć tenisisty (*epicondylitis lateralis* – EL) jest stanem klinicznym manifestującym się bólem bocznej strony łokcia, który wzrasta przy ruchach w stawie łokciowym. W rezultacie prowadzi do umiarkowanej niepełnosprawności. Istnieje duża liczba sposobów leczenia łokcia tenisisty, wśród nich można wyróżnić stosowanie leków przeciwzapalnych, ortez, fizykoterapii czy terapii manualnej.

Celem pracy jest przedstawienie metod postępowania fizjoterapeutycznego terapii manualnej i kinezyterapii w leczeniu łokcia tenisisty jako alternatywnego postępowania leczniczego.

Terapia manualna i kinezyterapia oddziałują na łokieć tenisisty przez zastosowanie różnych form terapii powodując zmniejszenie dolegliwości bólowych i zwiększenie zakresu ruchu łokcia. Mobilizacje stawowe z ruchem i manipulacje stawowe oddziałują na stawy kręgosłupa szyjnego i łokcia. W terapii Cyriax'a manipulacje stawowe wykonuje się razem z masażem poprzecznym okolicy łokcia. Inną formą terapii opisywaną w literaturze jest terapia punktów spustowych przy pomocy igłoterapii lub masażu nad punktem spustowym. Powyższe działania terapii manualnej mogą być uzupełniane przez ćwiczenia autorozciągające i ekscentryczne oraz stosowanie tapingu. Postępowanie fizjoterapeutyczne powinna kończyć odpowiednia edukacja pacjenta.

Problem łokcia tenisisty dotyczy od 1 do 3 procent społeczeństwa polskiego, co czyni go dużym problemem zdrowotnym. Metody terapii manualnej i kinezyterapii mogą być alternatywą lub uzupełniać powszechnie stosowane metody leczenia łokcia tenisisty prowadząc do szybszego powrotu do zdrowia i poprawy jakości życia.

Słowa kluczowe: łokieć tenisisty, terapia manualna, kinezyterapia, fizjoterapia

## Methods of manual therapy and kinesiotherapy in tennis elbow treatment

Abstract

Tennis elbow (*epicondylitis lateralis* – EL) is clinical condition manifesting itself as pain in lateral side of elbow, which increases with movements in the elbow. As a result, EL leads to a moderate disability. There are a large number of methods for treating tennis elbow, among them we can distinguish the use of anti-inflammatory drugs, orthoses, physical therapy or manual therapy.

The aim of this thesis is to present methods of physiotherapy, especially manual therapy and kinesiotherapy, in tennis elbow treatment as an alternative therapeutic procedure.

Manual therapy and kinesiotherapy influence on tennis elbow through the use of various forms of therapy causes a decrease in pain and increase range of motion of the elbow. Mobilization of joint with motion, and joint manipulations affect the joints of the cervical spine and elbow. In Cyriax's method joint manipulations are performed with the transverse massage of the elbow. Another form of therapy described in the literature is the therapy of trigger points with dry needling or massage above the trigger point. The above activities of manual therapy can be supplemented by autostretching and eccentric exercises and by the use of taping. Physiotherapy should end with appropriate patient education.

The problem of tennis elbow affects 1 to 3 percent of Polish society, which makes it a major health problem. Methods of manual therapy and kinesiotherapy can be an alternative or be complementary to commonly used treatments for tennis elbow, leading to a faster recovery and improved quality of life.

Key words: tennis elbow, manual therapy, kinesiotherapy, physiotherapy

## Niefarmakologiczne metody leczenia przewlekłej niewydolności serca

### 1. Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią najczęstszą przyczynę umieralności w Polsce. Pomimo postępu medycyny i licznych działań profilaktycznych nadal są powodem około 46% zgonów w naszym kraju [1]. Dzięki skutecznemu leczeniu chorób kardiologicznych oraz starzeniu się społeczeństwa ciągle wzrasta liczba osób z przewlekłą niewydolnością krążenia. Występowanie niewydolności serca w krajach rozwiniętych jest szacowane średnio na około 1-2% [2]. W badaniu Framingham wykazano, że zapadalność na niewydolność serca rośnie wraz z wiekiem. Częstość jej występowania u 50-latków wynosi około 1% natomiast wśród 80-latków dochodzi nawet do 10% [3]. Wśród osób dotkniętych tym schorzeniem przeważają kobiety. Podstawą leczenia przewlekłej niewydolności serca jest farmakoterapia. Do leków, które mają udowodnione działanie w jej leczeniu zaliczamy m.in.  $\beta$ -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora mineralokortykoidowego [4]. Oczywiście, farmakoterapia ma też swoje ograniczenia, na przykład w postaci działań niepożądanych lub nietolerancji danej substancji przez pacjentów. W ostatnim czasie dochodzi do dynamicznego rozwoju niefarmakologicznych metod niewydolności serca, które być może w przyszłości staną się podstawą leczenia niewydolności krążenia a farmakoterapia będzie tylko metodą uzupełniającą.

### 2. Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie aktualnych i eksperymentalnych metod niefarmakologicznego leczenia niewydolności serca. Ze względu na ograniczenia farmakoterapii to właśnie niefarmakologiczne metody leczenia w ostatnim czasie przeżywają znaczny rozwój m.in. za sprawą

---

<sup>1</sup> marcin\_urbancuk@wp.pl, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

<sup>2</sup> magdalena.amarowicz@wp.pl; Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.patomorfologia.lublin.pl

<sup>3</sup> kas.s@o2.pl; Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, www.immunologia.lublin.pl

rozwoju biologii molekularnej. W celu przedstawienia zagadnienia dokonano analizy aktualnej literatury związanej z problematyką leczenia przewlekłej niewydolności serca.

### **3. Klasyczne metody niefarmakologicznego leczenia niewydolności serca**

Podstawą każdego leczenia jest rozmowa i odpowiednia edukacja pacjenta. Nawet najlepsza terapia nie będzie skuteczna, jeżeli chory nie będzie się do niej stosował lub będzie robił to w sposób niewłaściwy. Każdego pacjenta należy poinformować o objawach, które występują w przewlekłej niewydolności serca, a których pacjent może nie wiązać z nią bezpośrednio. Dodatkowo należy wyjaśnić pacjentowi w jakim celu stosowane są poszczególne leki oraz jakie działania niepożądane mogą się z nimi wiązać. Przykładowo, chorego leczonego diuretykami należy poinformować jak samodzielnie modyfikować dawkę leku moczopędnego. Należy go pouczyć aby zwracał większą uwagę na wahania masy ciała (>2kg w ciągu 1-3 dni) i w takim przypadku zasięgnął porady lekarskiej [5]. Niestety jak pokazują badania przestrzeganie zaleceń lekarskich jest niewystarczające. W badaniu COACH ogólna współpraca między lekarzem a pacjentem kształtowała się na poziomie 72%, dla farmakoterapii wynosiła 98,6%. Niestety zaledwie 48% pacjentów deklarowało przestrzeganie podstawowych zaleceń niefarmakologicznych [6]. Jak widać jest w tym aspekcie dużo do zrobienia. Zwłaszcza, jeżeli wiadomo, że pacjenci nieprzestrzegający zaleceń lekarskich mają większe ryzyko zgonu oraz częściej i dłużej przebywają w szpitalu [8].

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni przestrzegać podstawowych zaleceń dietetycznych i behawioralnych. Osoby, u których występują objawy retencji płynów, powinny zwrócić uwagę na ilość spożywanych napojów i soli. Ilość płynów powinna być dostosowana do aktualnego zapotrzebowania, w większości przypadków powinna przekraczać 1,5-2 l na dobę [7]. Dodatkowo należy ograniczyć ilość spożywanego alkoholu do maksymalnie 1-2 jednostek alkoholu na dobę. Pacjenci z kardiomiopatią na podłożu alkoholowym powinni wprowadzić całkowitą abstynencję. Kolejnym zaleceniem związanym z edukacją pacjentów jest kontrola masy ciała. Otyłość prowadzi do pogorszenia tolerancji wysiłku i progresji niewydolności krążenia. Z drugiej strony kacheksja sercowa, niedożywienie spowodowane m.in. przez upośledzenie krążenia trzewnego oraz dolegliwości gastryczne mogą również przyczynić się do szybszej progresji choroby. Oczywiście wydaje się zachęcanie pacjentów z niewydolnością serca do rzucenia palenia [8]. Pacjenci z niewydolnością serca powinni podejmować wysiłek fizyczny dostosowany do aktualnego zaawan-

sowania choroby. Regularna aktywność poprawia funkcję naczyń, zmniejsza aktywację układu przywspółczulnego, poprawia tolerancję wysiłku a w efekcie poprawia jakość życia. Odpowiednio dobrany wysiłek fizyczny, w lawinowo rosnącej liczbie przypadków niewydolności serca, zmniejsza także potrzebę hospitalizacji i koszty leczenia [9]. Kardiologia inwazyjna w naszym kraju nie odbiega od europejskiej. W Polsce natomiast, bardzo istotnym problemem jest opieka „pozawałowa”. Niestety wyniki przeżywalności pozawałowej pozostawiają nas w końcu europejskiej stawki. Tym samym rozwój skutecznej i szeroko pojętej rehabilitacji kardiologicznej wydaje się swoistym sposobem profilaktyki niewydolności serca w naszym kraju. W dzisiejszych czasach oprócz skuteczności leczenia ważna jest także jakość życia w chorobie. Osoby z niewydolnością serca doświadczają wielu działań niepożądanych które mogą być skutecznie eliminowane bądź minimalizowane. Dochodzi do problemów z aktywnością seksualną powodowaną z jednej strony stosowaniem  $\beta$ -blokerów, a z drugiej wpływem samej choroby (upośledzenie tolerancji wysiłku, depresja itd.). U niektórych osób prosta modyfikacja farmakoterapii może przynieść pozytywne efekty. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć korzyści z przyjmowania inhibitorów fosfodiesterazy 5, przy czym należy pamiętać o nie łączeniu ich z azotanami [10]. Problemami z jakimi spotykają się osoby z niewydolnością serca są także podróże. Należy pouczyć pacjentów, że nie powinni oni wybierać się do krajów o bardzo gorącym klimacie oraz na wyprawy wysokogórskie. Podróże takie mogą być przyczyną zaostrzenia choroby i wiązać się z potrzebą nieplanowanej hospitalizacji. Do metod nefarmakologicznych związanych ze stylem życia należą także profilaktyczne szczepienia przeciwko grypie oraz pneumokokom. Wbrew opiniom kreowanym w ostatnim czasie w mediach, przez niestety coraz popularniejsze „ruchy antyszczepionkowe”, takie postępowanie jest sprawdzone, bezpieczne i przynosi wymierne korzyści. Na koniec, mówiąc o ogólnych zaleceniach, trzeba powiedzieć o konieczności zorganizowanej opieki psychologicznej nad osobami z niewydolnością serca. Jak każda choroba przewlekła tak też niewydolność serca wiąże się z olbrzymim stresem i obciążeniem psychicznym. Wśród osób z niewydolnością krążenia występowanie zaburzeń psychicznych jak i depresji jest wyższe niż w ogólnej populacji. Należy identyfikować osoby szczególnie zagrożone, aby zapewnić im jak najwcześniej odpowiednią pomoc psychologiczną.



#### **4. Implantacja kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) oraz kardiowerterów defibrylatorów z funkcją resynchronizacji (CRT-D)**

W chwili obecnej u coraz większej ilości pacjentów implantuje się kardiowertery-defibrylatory (ICD) oraz kardiowertery-defibrylatory z funkcją resynchronizacji (CRT-D). Wskazania do wszczęcia kardiowertera defibrylatora mają pacjenci, u których pomimo intensywnego leczenia farmakologicznego istnieje ryzyko groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca prowadzących do zatrzymania krążenia. Implantacji dokonuje się w ramach profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej. Wskazaniami to wprowadzenia tego leczenia są: przebyte zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór, częstoskurcze komorowe niestabilne hamodynamicznie oraz wrodzone kanałopatie, które mogą prowadzić do zatrzymania krążenia, takie jak zespół Brugadów czy zespół długiego QT. Nie zaleca się implantacji ICD u osób, u których do zatrzymania krążenia doszło w wyniku znanych i odwracalnych przyczyn oraz jeżeli pacjent nie rokuje przeżycia 1 roku. Ponadto choroby współistniejące np. psychiczne, uniemożliwiające odpowiednio częstą kontrolę urządzenia również mogą być przeciwwskazaniem do leczenia za pomocą kardiowertera defibrylatora. W profilaktyce wtórnej np. po przebytym zawału serca, ICD implantuje się w przypadku gdy frakcja wyrzutowa lewej komory jest mniejsza niż 35%, pacjent znajduje się w II lub III klasie NYHA, jest leczony w optymalny sposób oraz pod warunkiem, że minęło min. 40 dni od zawału (prawdopodobieństwo poprawy funkcji serca po leczeniu). Kolejną grupą urządzeń wszczepialnych, mającą na celu poprawę przeżywalności u chorych z niewydolnością serca są urządzenia z funkcją resynchronizacji. Terapia resynchronizująca znajduje optymalne zastosowanie u pacjentów będących w III lub IV klasie NYHA, z obniżoną frakcją lewej komory (EF) < 35 % i szerokimi zespołami QRS (> 150 ms). Poprawia ona jakość życia i tolerancję wysiłku. Redukuje liczbę zaostrzeń choroby oraz potrzeby hospitalizacji [11]. Terapia resynchronizująca polega na wprowadzeniu do serca elektrod stymulujących pracę obu komór serca w ściśle określonej sekwencji dobranej do potrzeb danego pacjenta. Ma za zadanie przeciwdziałać powstającej w zaawansowanej niewydolności serca asynchronii skurczu. Asynchronia skurczu prowadzi do gorszej pracy serca jako pompy. Dochodzi w szczególności do upośledzenia napełniania lewej komory co bezpośrednio przekłada się na obniżenie objętości wyrzutowej. Terapia resynchronizująca ma za zadanie w sposób synchroniczny stymulować obie komory a tym samym poprawiać funkcję niewydolnego serca [12].

## 5. Nowe metody leczenia niewydolności serca

Liczba osób zapadających na niewydolność serca stale rośnie. Biorąc pod uwagę skalę problemu, ciągle poszukuje się nowych, mniej uciążliwych dla pacjenta metod leczenia tej choroby. W chwili obecnej największe nadzieje wiąże się z wykorzystaniem metod służących do regeneracji uszkodzonego mięśnia serca, w tym wykorzystaniu komórek macierzystych. Komórki takie wprowadza się do mięśnia sercowego dwiema drogami: przezwieńcowo lub endokawitarnie. W uszkodzeniu ostrym preferuje się drogę poprzez naczynia wieńcowe natomiast w uszkodzeniu przewlekłym nastrzykuje się mięsień sercowy z dostępu chirurgicznego lub endokawitarnie, poprzez specjalny cewnik [13]. Wyniki badań są obiecujące. Zarówno jedna jak i druga metoda powodowała wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory o kilka procent w stosunku do stanu sprzed zabiegu. Efekt ten był zależny od dawki [14]. Rozwój biologii molekularnej sprawia, że dysponujemy coraz większą ilością źródeł komórek macierzystych. W dalszym ciągu niezbędne są badania rozstrzygające, które z typów komórek macierzystych będą najbardziej przydatne w praktyce klinicznej. Brakuje także danych na temat skutków odległych takiej metody leczenia. Mimo wszystko wydaje się, że ten sposób regeneracji uszkodzonego mięśnia sercowego ma przed sobą ogromną przyszłość i mamy nadzieję, że kiedyś trafi do powszechnego użycia tak jak było to w przypadku urządzeń ICD czy CRT.

Obiecująco wyglądają także prace nad terapią molekularną wykorzystującą mikroRNA. MikroRNA łączy się z mRNA przez co wpływa na tworzenie określonych białek. U pacjentów z niewydolnością serca poziom mikroRNA rośnie нефизjologicznie wysoko a tym samym zaburzona jest synteza białek. Jak na razie, dostępne są zachęcające wyniki badań na zwierzętach, wśród których leczenie za pomocą zmodyfikowanego miRNA, poprawiało funkcję mięśnia serca, zapobiegało remodelingowi i skutecznie wpływało na przeżycie zwierząt [15].

W leczeniu przewlekłej niewydolności serca oprócz już szeroko dostępnych i stosowanych ICD i CRT powstają nowe. Systemem działającym w sposób zbliżony do CRT-D jest urządzenie do modulacji kurczliwości mięśnia sercowego (*cardiac contractility modulation*, CCM). Ma ono zastosowanie u osób ze znaczną niewydolnością serca, u których w przeciwieństwie do CRT-D występują wąskie zespoły QRS (brak asynchronii skurczu). Działanie urządzenia oparte jest o jedną elektrodę przedsionkową oraz dwie elektrody ufiksowane na przegrodzie międzykomorowej. Mają one za zadanie stymulować mięsień serca w okresie refrakcji bezwzględnej a przez to zwiększać siłę skurczu. Co istotne urządzenie nie zwiększa zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. *Cardiac contractility modulation* wpływa na poprawę frakcji wyrzutowej oraz przeciwdziała remodelingowi

mięśnia serca. Mechanizm wpływu CCM na kurczliwość mięśnia sercowego jest niepewny, postuluje się wpływ na kanały jonowe lub ekspresję genów w komórkach mięśnia sercowego [16]. W ostatnich latach czynione są próby połączenia CCM oraz CRT. Dzięki możliwości kilku funkcji w jednym urządzeniu będziemy dysponować kolejną bardzo dobrą metodą leczenia niewydolności serca.

W leczeniu niewydolności serca mogą mieć też zastosowanie różnego rodzaju neurostymulatory. Neuromodulacja ma za zadanie przerwać patofizjologiczną spiralę związaną z niewydolnością serca. Jej zastosowanie ma za zadanie zwiększyć napięcie układu przywspółczulnego a zmniejszać współczulnego. Neuromodulacja jest prowadzona za pomocą: stymulacji rdzenia kręgowego (*spinal cord stimulation* – SCS), zatoki szyjnej (*baroreflex activation therapy* – BAT) lub poprzez stymulację nerwu błędnego. Stymulacja rdzenia kręgowego odbywa się za pomocą implantowanej do przestrzeni zewnątrzoponowej elektrody połączonej z urządzeniem sterującym. Działanie systemu opiera się z jednej strony na bezpośrednim działaniu impulsu elektrycznego a z drugiej obserwuje się działanie pośrednie poprzez cytokiny. Zastosowanie neuromodulacji powoduje zwiększenie rzutu, spadek oporu obwodowego oraz zwolnienie rytmu serca. W kilku badaniach na zwierzętach udowodniono korzystny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i redukcję złośliwych arytmii komorowych (VT, VF) w grupie leczonej za pomocą SCS [17]. W chwili obecnej trwają badania na ludziach. Wyniki pierwszych doniesień mówią o zauważalnym zmniejszeniu objawów niewydolności serca. Neuromodulacja baroreceptorów zatoki szyjnej (BAT) ma za zadanie przywrócić ich prawidłową odpowiedź na bodźce. U chorych z niewydolnością serca odruch z baroreceptorów ulega osłabieniu, w efekcie dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego. W badaniach na zwierzętach udowodniono korzystny wpływ stymulacji zatoki tętnicy szyjnej. U badanych psów dochodziło do poprawy frakcji wyrzutowej oraz zmniejszenia stężenia noradrenaliny [18]. Badania na ludziach trwają. Według doniesień, ten sposób leczenia przyczynia się do poprawy wydolności pacjentów mierzonej klasą NYHA, zwiększenia frakcji wyrzutowej oraz wydłużenia dystansu w teście 6 minutowego marszu [19]. W opublikowanym w ubiegłym roku badaniu na grupie 140 pacjentów potwierdzono korzyść ze stymulacji BAT. Wykazano znaczną poprawę jakości życia, wydolności wysiłkowej i frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz skrócenie czasu trwania hospitalizacji. U 30% pacjentów zaobserwowano poprawę w klasie NYHA i znaczny wzrost jakości życia oceniony w Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHF) (poprawa o 12 punktów) [20]. Kolejną metodą mogącą mieć w przyszłości szersze zastosowanie w leczeniu niewydolności serca jest stymulacja nerwu błędnego (*vagal nerve stimulation* – VNS). Ma

ona za zadanie zwalniać rytm serca, działać antyarytmicznie oraz zapobiegać przebudowie mięśniówki komór. Stymulacja nerwu błędnego polega na aktywacji szyjnej części nerwu błędnego poprzez specjalne urządzenie wszczepiane po prawej stronie klatki piersiowej. Na podstawie wstępnych doniesień w badaniach na osobach z niewydolnością serca, metoda ta przynosiła zmniejszenie objawów niewydolności serca, poprawiała wydolność ogólną oraz prowadziła do wzrostu objętości skurczowej lewej komory.

Stosunkowo nową metodą mogącą mieć korzystne działanie na poprawę wydolności układu sercowo naczyniowego jest trening wolnego oddychania. Wykazano, że zmniejszenie częstości oddechów korzystnie wpływa na wymianę gazową w płucach a tym samym wpływa na wzrost saturacji krwi. Powoduje zwiększenie tolerancji wysiłku i zwiększa stymulację baroreceptorów oraz poprawia wyniki w teście 6 minutowego marszu [21].

## 6. Podsumowanie

Niefarmakologiczne metody leczenia niewydolności serca są cennym uzupełnieniem farmakoterapii. Niektóre z zaprezentowanych metod są już szeroko stosowane, inne dopiero w fazie badań klinicznych. Naszym zdaniem przedstawione metody w przyszłości mogą przyczynić się do znacznej poprawy skuteczności leczenia przewlekłej niewydolności serca. Biorąc pod uwagę szybkie starzenie się społeczeństwa oraz zwiększenie przeżywalności po zawałach serca liczba osób z niewydolnością serca będzie stale rosła. W związku z czym w dalszym ciągu obok ulepszania już wynalezionych metod potrzeba także poszukiwania nowych i skuteczniejszych, które pozwolą na walkę z epidemią niewydolności serca.

## Literatura

1. [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)
2. Mosterd A., Hoes A. W. *Clinicalepidemiology of heartfailure*, Heart, 93(2007), s. 1137-1146
3. Ho K. K., Pinsky J. L., Kannel W. B. et al. *The epidemiology of heartfailure: the Framingham Study*, Journal of the American College of Cardiology, 28(1993), s. 6-13
4. Rich M. W. *Pharmacotherapy of heartfailure in the elderly: adverse events*, HeartFailureReviews, 17(2012), s. 589-595
5. Van der Wal M. H., Jaarsma T., Moser D. K. et al. *Compliance in heartfailurepatients: the importance of knowledge and beliefs*, EuropeanHeartJournal, 27(2006), s. 434-440
6. Van der Wal M. H., Van Veldhuisen D. J., Veeger N. J. et al. *Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heartfailurepatients*, EuropeanHeartJournal, 31(2010), s. 1486-1493
7. Gupta D., Georgiopoulou V. V., Kalogeropoulos A.P. et al. *Dietary sodium intake in heartfailure*, Circulation., 126(2012), s. 479-485

8. Hradec J., Vitovec J., Spinar J. *Summary of the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Prepared by the Czech Society of Cardiology*, *Cor et vasa*, 55(2013), s. 25-40
9. Selig S. E., Levinger I., Williams A. D. et al. *Exercise & Sports Science Australia Position Statement on exercise training and chronic heart failure*, *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(2010), s. 288-294
10. Blum A. *Treating heart failure with sildenafil*, *Congestive Heart Failure*, 15(2009), s. 181-185
11. McMurray J. J. V., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*, *European Heart Journal*, 33(2012), s. 1787-1847
12. Penn J., Goldenberg I., Moss A. J. et al. *MADIT-CRT Trial investigators. Improved outcome with preventive cardiac resynchronization therapy in the elderly: a MADIT-CRT substudy*, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 22(2011), s. 892-897
13. Bartunek J., Behfar A., Dolatabadi D. et al. *Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics*, *Journal of the American College of Cardiology*, 61(2013), s. 2329-2338
14. Schulman I. H., Hare J. M. *Key developments in stem cell therapy in cardiology*, *Regenerative Medicine*, 7(2012), s. 17-24
15. Oliveira-Carvalho V., Carvalho V. O., Silva M. M. et al. *MicroRNAs: a new paradigm in the treatment and diagnosis of heart failure?*, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 98(2012), s. 362-369
16. Kuck K. H., Bordachar P., Borggrefe M. et al. *New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association*, *Europace*, 16(2014), s. 109-128
17. Jesus S., Alo K. M., Torre-Amione G. *Initial experience with spinal cord stimulation (SCS) for the treatment of advanced heart failure*, *Journal of Cardiac Failure*, 16(2010), s. 67
18. Zucker I. H., Hackley J. F., Cornish K. G. et al. *Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure*, *Hypertension*, 50(2007), s. 904-910
19. Gronda E., Seravalle G., Brambilla G. et al. *Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study*, *European Journal of Heart Failure*, 16(2014), s. 977-983
20. <http://www.medscape.com/viewarticle/844906>
21. De Ferrari G. M., Crijns H. J., Borggrefe M. et al. *Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure*, *European Heart Journal*, 32(2011), s. 847-855

## **Niefarmakologiczne metody leczenia przewlekłej niewydolności serca**

### Streszczenie

Niewydolność serca to stan, w którym serce nie jest w stanie dostarczyć odpowiedniej ilości substancji odżywczych i tlenu tkankom organizmu. Częstość występowania niewydolności serca stale rośnie. Jest to związane głównie zestarzeniem społeczeństwa oraz epidemią chorób cywilizacyjnych takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca czy choroba niedokrwienna serca. Celem pracy było przedstawienie aktualnie stosowanych oraz nowych, eksperymentalnych metod leczenia farmakologicznego niewydolności serca. W leczeniu niewydolności serca podstawę stanowi farmakoterapia. Związane z nią ograniczenia skłaniają do poszukiwania nowych metod walki z niewydolnością serca. W leczeniu niefarmakologicznym bardzo ważna jest wielodyscyplinarna opieka nad pacjentem oraz odpowiednio dobrany trening fizyczny. Dodatkowo u wybranych chorych implantuje się kardiowertery defibrylatory z funkcją resynchronizacji. Stale poszukuje się nowych skutecznych metod niefarmakologicznych opierających się m.in. na wykorzystaniu komórek macierzystych oraz najnowszych osiągnięciach biologii molekularnej. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnej literatury na temat leczenia przewlekłej niewydolności serca.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, CRT-D, nowe metody leczenia, komórki macierzyste

## **Non-pharmacological treatment of chronic heart failure**

### Abstract

Heart failure is a condition, in which the heart is unable to provide the proper amount of nutrients and oxygen to the tissues of the body. The incidence of heart failure still increases in the general population, what results from the aging of the society and the epidemic of lifestyle diseases such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes and coronary heart disease. The aim of this paper is a review of currently used and new experimental methods for non-pharmacological treatment of heart failure.

The treatment of heart failure is still based on a pharmacotherapy. However, as the use of pharmacological agents in heart failure is often burdened with the high level of side effects, it appears to be important to find some new ways for the management of the disease. In non-pharmacological therapy the multidisciplinary care of a patient and properly selected physical training is essential. Additionally, selected patients can be qualified for the implantation of cardioverter-defibrillator with the function of resynchronization device. We are constantly searching for new methods of effective non-drug based management of heart failure e.g making use of the stem cells or the latest advances in molecular biology. This paper is a review of current literature about the treatment of chronic heart failure.

Keywords: heart failure, CRT-D, new methods of treatment, stem cells

## Terapia genowa w chorobie Huntingtona

### 1. Wstęp

Choroba Huntingtona jest chorobą neurodegeneracyjną, na którą nie znaleziono dotychczas lekarstwa. Jej przyczyną jest mutacja w genie IT15, kodującym białko huntingtynę, położonym na krótkim ramieniu chromosomu 4. Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny, dominujący. Późne wystąpienie objawów sprzyja utrzymaniu się zmutowanego allelu w populacji. Mutacja w genie IT15 polega na ekspansji trójki nukleotydowej CAG, która koduje aminokwas glutaminę. Powoduje to, że w sekwencji aminokwasowej huntingtyny pojawia się długi ciąg glutamin. Już 36 powtórzeń trójki CAG powoduje niestabilność mutacji i przy kolejnych podziałach komórkowych liczba powtórzeń się zwiększa [1]. W kolejnych pokoleniach ciąg glutamin w białku jest coraz dłuższy, a objawy choroby pojawiają się wcześniej i są silniejsze. Zmutowane białko – mHtt (huntingtyna) powoduje degradacje oraz często utratę wrażliwości neuronów w prążkowie i korze. Najważniejszymi z nich są średnie neurony kolczaste prążkowie (MSNs), których populacja ulega znacznemu uszczupleniu już w początkowej fazie choroby [2]. Choroba Huntingtona ujawnia się w średnim wieku w postaci płasawicy, demencji oraz utraty wagi i zazwyczaj kończy się śmiercią chorego w przeciągu 20 lat od wystąpienia pierwszych symptomów [3].

### 2. Cel pracy

Celem pracy było zebranie najnowszej literatury dotyczącej choroby Huntingtona oraz zaprezentowanie najnowszych doniesień z eksperymentalnych prób jej leczenia z wykorzystaniem terapii genowej.

---

<sup>1</sup> arkadiusz\_goede@wp.pl; Zakład Genoterapii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, <http://www.cm.umk.pl>

<sup>2</sup> edyta.siminska@gmail.com; Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, <http://www.cm.umk.pl>

<sup>3</sup> klaudia.lucius@gmail.com; Katedra Zdrowia Publicznego Zakład Ekonomiki Zdrowia SKN Ekonomia w Medycynie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, <http://www.cm.umk.pl>

### 3. Symptomy choroby

Symptomy choroby są w głównej mierze związane ze zmutowanym białkiem Htt. Htt jest dużym peptydem o wielkości ok. 350 kDa. W eksonie 1 występuje region kodujący poliglutaminę 8-27 powtórzeń CAG, jednak u chorych na HD (ang. *Huntington disease*) liczba powtórzeń sięga 35 i więcej [4]. Najczęstszymi objawami są: dyzartria, hiperrefleksja, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, które najczęściej poprzedzają wystąpienie płasawicy [5]. Symptomy takie jak spowolnienie ruchowe, czy dystonia, które są charakterystyczne dla choroby Parkinsona, mogą występować w końcowych fazach HD, lub świadczyć o progresie choroby [6]. Podwyższony poziom cytokin prozapalnych w surowicy w okresie 16 lat przed wystąpieniem typowych symptomów dla HD sugeruje istotną rolę zapalenia w tej jednostce chorobowej [7].

Chorzy na HD cierpią również z powodu symptomów psychiatrycznych takich jak zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, łagodne zaburzenia poznawcze pamięci chwilowej, interpersonalna wrażliwość, lęk, paranoja, depresja. Wspomniane wyżej zaburzenia są bardzo częste wśród chorych na HD i poprzedzają o ok. 10 lat wystąpienie objawów związanych z motoryką, a dodatkowo są silnie wyniszczające dla pacjentów. Niestety większość z obecnie stosowanych terapii skupia się na symptomach ruchowych, a te które dotyczą problemów psychiatrycznych, czy kognitywnych są nieefektywne [8, 9].

#### 3.1. Śmierć neuronów

Śmierć neuronów w chorobie Huntingtona dotyczy głównie dwóch populacji kolczastych neuronów o średniej wielkości w prążkowi [10]. Zwyródnienie korowe jest główną przyczyną patologii w HD i prawdopodobnie, przynajmniej w części, odpowiada za uszkodzenie funkcji psychiatrycznych i poznawczych wyższego rzędu. Ubytek neuronów występuje w kilku warstwach kory, ale jest najbardziej widoczny w warstwach V i VI. Wcześniej uważano, że śmierć neuronów korowych jest skutkiem zwyrodnienia Wallera aksonów prążkowie. Obecnie uważa się, iż ubytek komórek korowych jest procesem niezależnym od degeneracji prążkowie. Przedkliniczne zaburzenia w komórkach są widoczne w kilku obszarach mózgu i nie ograniczają się jedynie do prążkowie. Dysfunkcja komórek w mózgu poprzedza ich śmierć, dlatego badania neuroobrazowania mogą pomóc ustalić początkowe etapy patologii [11, 12].

### 4. Problemy w znalezieniu efektywnej formy terapii

Identyfikacja genu odpowiedzialnego za rozwój HD pozwoliła na rozpoznawanie chorych jeszcze przed wystąpieniem u nich objawów choroby. Pierwsze testy genetyczne na występowanie patologicznego allelu przeprowadzono w 1980 roku [13]. Dzisiaj testów genetycznych używa się



w celu wykrywania mutacji u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia HD. Płasawica Huntingtona dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że statystycznie połowa potomstwa chorego na płasawicę odziedziczy zmutowany allel powodujący chorobę [14, 15].

Prosta natura genetyczna choroby, oraz dziedziczenie autosomalne dominujące zładnie wskazuje na łatwość znalezienia odpowiedniej terapii. Jednakże, w przeciwieństwie do wieloczynnikowych, przeważnie idiopatycznych neurogeneracyjnych jednostek chorobowych, takich jak Alzheimer czy Parkinson, istnieje możliwość wykrycia nosicieli mutacji i rozpoczęcia leczenia jeszcze w fazie bezobjawowej choroby. To pozwala na zastosowanie strategii neuroprotekcyjnych zamiast bardziej skomplikowanych metod odtwórczych i technik radzenia sobie z postępującą utratą neuronów. Tym niemniej, obecnie dostępne terapie dla pacjentów HD, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i atypowe leki przeciwpsychotyczne, stosowane z powodzeniem w zaburzeniach psychiatrycznych i tetrabenazyny, w płasawicy oferują jedynie umiarkowane złagodzenie objawów i nie mają wpływu na progresję choroby [16, 17].

Zawiłe i skomplikowane mechanizmy chorobowe w HD w znaczący sposób utrudniają rozwój nowych terapii. Białko Htt powiązane jest z wieloma partnerami molekularnymi, w których poczet można zaliczyć białka, DNA, mRNA, komponenty komórkowe takie jak retikulum endoplazmatyczne (ER), mitochondria, mikrotubule, błona komórkowa oraz endocytarne, synaptyczne i autofagowe pęcherzyki [18]. Dziki typ białka Htt (wtHtt) bierze udział w licznych, pozornie niezwiązanych ze sobą procesach takich jak regulacja transkrypcji, hamowanie apoptozy, sygnalizacja stresową ER, regulacja homeostazy wapniowej, transport aksoplazmatyczny, endocytoza, transmisja synaptyczna [19]. W HD mHtt nie tylko nie spełnia swoich zasadniczych ról, ale także nabywa toksycznych właściwości związanych z jego gromadzeniem, agregacją i sekwestracją podstawowych białek. Dochodzi również do szeregu nieprawidłowych interakcji. Utrata podstawowych funkcji zmutowanego białka Htt tworzy sieć dysfunkcji komórkowej, która prowadzi do upośledzenia proteolizy, regulacji transkrypcji, wewnątrzkomórkowej komunikacji, metabolizmu mitochondrialnego, sygnalizacji wapniowej i aktywności synaptycznej [18, 20].

W związku z tym, istnieje wiele różnych potencjalnych celów terapeutycznych HD zaczynając na białku Htt, a kończąc na niezliczonych dalszych czynnikach, z których wiele zostało ocenionych pod kątem skuteczności terapii genowej w modelach HD.

## **5. Terapia genowa**

Terapia genowa w głównej mierze odnosi się do wprowadzania materiału genetycznego do komórek w celu naprawy niesfunkcjonujących prawidłowo genów, lub dostarczania cząsteczek wyciszających ich nadekspresję. Obecnie

najczęściej w celu dostarczania transgenu do komórek wykorzystuje się wektory wirusowe, do których można zaliczyć wektory adenowirusowe, lentiwirusowe, retrowirusowe, czy AAV (ang. *Adeno-associated Virus*). Do niedawna zastosowanie wektorów adenowirusowych wiązało się z możliwością wystąpienia problemów immunologicznych, dlatego też ten typ wektorów nie został włączony do klinicznych prób leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Wektory retrowirusowe i lentiwirusowe doprowadzają do integracji wprowadzanego transgenu z genomem gospodarza [21, 22]. Lentiwirusy z powodzeniem stosowano w modelach neurodegeneracyjnych u gryzoni oraz naczelnych osiągając doskonałe bezpieczeństwo i skuteczność [23, 24]. Dodatkowo wektory lentiwirusowe stosowano także u pacjentów z chorobą Parkinsona dostarczając enzymy odpowiedzialne za produkcję dopaminy [25]. Wektory AAV należące do rodziny niepatogennych parwovirusów, były również szeroko stosowane w modelach zwierzętach jak i w badaniach klinicznych, w odniesieniu do chorób neurodegeneracyjnych. W leczeniu choroby HD najczęściej wykorzystuje się wektory AAV, które są bardziej skuteczne w transdukcji niektórych obszarów mózgu w porównaniu z wektorami lentiwirusowymi [26]. Dodatkowo pozwalają one na szybką transdukcję (2-4 tygodnie) komórek wykazujących później trwałą ekspresję przez wiele lat. Jest to idealne rozwiązanie dla pacjentów z HD [27].

## 6. Wektory AAV

Wektory AAV stały się bardzo popularne podczas przeprowadzanych testów na zwierzęcych modelach chorób neurodegeneracyjnych z powodu wzbudzania niskiej immunogenności i wysokiej efektywności transdukcji komórek, również mózgowych. Wektory AAV jako niepatogenne znakomicie nadają się do użycia w próbach klinicznych. AAV wymagają wirusa pomocniczego w postaci adenowirusa, lub wirusa opryszczki, bez którego nie posiadają zdolności replikowania oraz infekowania komórek. Podobnie do LV, AAV może integrować się z genomem gospodarza, jednak robi to znacznie mniej wydajnie. AAV integruje się przeważnie (ale nie wyłącznie) w miejscu AAVS1, występującym w chromosomie 19 [28, 29].

Rekombinowane wektory AAV tracą zdolność do miejscowo specyficznej integracji w komórkach, zamiast tego wbudowują transgen w miejsca losowe, co może doprowadzić do wystąpienia mutacji insercyjnych i w ten sposób dezaktywować geny [30, 31]. Miejscowo-specyficzna integracja AAV jest uzależniona od transkrypcji genów Rep. W rekombinowanych AAV Rep oraz dodatkowe grupy genów cap są usunięte [32]. Również wydajność integracji rekombinowanych wektorów jest niższa niż samych AAV [33].

Do dzisiaj odkryto 12 różnych serotypów AAV, z czego serotypy 1-9 były szeroko badane pod względem stosowania w tkankach mózgu. Wektor AAV2 był pierwszym, który wyizolowano i jest najlepiej scharakteryzowany ze wszystkich serotypów. Jest to pierwszy wektor AAV, który był stosowany klinicznie w leczeniu zaburzeń neurologicznych [34, 35]. AAV2 preferencyjnie transdukuje neurony, w których występuje wysoka ekspresja HSPG. Chociaż AAV2/2 jest najszerzej badany, to jest prawdopodobnie najmniej skuteczny w transdukcji komórek w różnych obszarach mózgu [36, 37]. Z tych powodów, stworzono wektory, w których genom serotypu AAV2 pakuje się białka kapsydu innego serotypu AAV, który lepiej wiąże się z receptorami na komórkach nerwowych glejowych i wyściółki. RAAV2/1 rAAV2/5 i AAV2/8 posiadają znacznie wyższą skuteczność transdukcji niż AAV2/2 [38]. Inne badania wykazały, że wektor AAV2/1 ma 13-35 krotnie większą skuteczność transdukcji niż AAV2/2 oraz większą zdolność do dyfuzji z dala od miejsca wstrzyknięcia [39]. Mimo, że neurony stanowią przeważający typ komórek transdukowanych wektorem rAAV2/1, to jest on również zdolny do wywołania transdukcji astrocytów, oligodendrocytów, komórek mikrogleju oraz wyściółki [40]. Nowością w kontekście wektorów AAV jest wykorzystanie AAV9 w terapii genowej. Badania na myszach wykazały możliwość przekraczania bariery krew-mózg przez AAV9. Niestety transdukcja przy użyciu AAV9 nie jest efektywna we wszystkich obszarach mózgu, jednak mimo tego AAV9 jest bardzo obiecującym wektorem dostarczającym geny terapeutyczne. Obecnie zastosowanie AAV9 w celu transferu do OUN naczelnych jest w fazie testów [41, 42].

## **7. Cele terapii**

### **7.1. Dostarczanie czynnika neurotroficznego**

Czynniki neurotroficzne są wydzielanymi czynnikami wzrostu, które mogą zwiększyć różnicowanie oraz przeżycie neuronów. Ektopowa ekspresja czynników neurotroficznych, mediowana przez wektory wirusowe, lub transplantacje genetycznie modyfikowanych komórek, okazała się być obiecująca w leczeniu w mysich modelach HD. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) jest prototypową neurotrofiną, która nie tylko promuje przeżycie neuronów, ale może również regulować ekspresję Htt w hodowlach neuronów prądkowa. NGF dostarczony poprzez przeszczepienie transfekowanych, macierzystych komórek nerwowych (NSC) ma działanie neuroprotektcyjne. Zostało to potwierdzone badaniem, w którym w sposób sztuczny indukowano HD poprzez wstrzyknięcie kwasu chinolinowego (QA) – agonisty receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) [43].

Przeszczep genetycznie zmodyfikowanych mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) wykazujących nadekspresję NGF w prążkowie do transgenicznego modelu HD, powoduje umiarkowane poprawy. Niestety po przeszczepie nie następuje wzrost liczby neuronów prążkowiec ani wzrost ekspresji DARPP-32, będącego markerem zdrowych MSN [44].

### **7.2. Dostarczanie BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*)**

BDNF, należący do rodziny neurotrofin, został przetestowany w terapii HD ze względu na jego oddziaływanie z białkiem huntingtyny. BDNF jest wytwarzany przez neurony korowe i następnie transportowany do prążkowiec, gdzie stymuluje przeżywalność neuronów m.in. po urazie [45, 46]. Białko mHtt ma bezpośredni wpływ na transport BDNF, gdyż wtHtt pomaga w transporcie pęcherzykowym BDNF wzdłuż mikrotubul [47]. W chorobie Huntingtona zmutowana forma białka Htt uniemożliwia wydajny transport BDNF z kory mózgowej do prążkowiec, tym samym obniża troficzne wsparcie neuronów prążkowiec. W mózgu u chorych na HD mHtt obniża poziom BDNF, potencjalnie przyczyniając się do wystąpienia kaskady neurodegeneracyjnej. Poziom BDNF w surowicy pacjentów z HD jest znacznie niższy w porównaniu z osobami zdrowymi. Dodatkowo, poziom BDNF jest skorelowany z progresją choroby. Pacjenci z większą ilością powtórzeń CAG mają niższy poziom BDNF. Poziom BDNF spada również u pacjentów, u których choroba trwa dłużej [48]. Potencjał BDNF jako środka terapeutycznego dla chorych z HD wiąże się z jego działaniem neuroprotekcijnym [49, 50]. Sam BDNF, jak i terapie mające na celu podwyższenie jego poziomu, poprawia funkcjonowanie komórek nerwowych w modelach zwierzęcych HD. Egzogenne podawanie BDNF częściowo poprawia zaburzenia neuronów korowych, chociaż nie doprowadza do całkowitego odwrócenia skutków mutacji Htt.

### **7.3. Dostarczanie CNTF (*ciliary neurotrophic factor*)**

CNTF jest członkiem rodziny interleukiny 6. CNTF jest cytokiną, która w przeważającej mierze różnicuje komórki w kierunku astrocytów. Dla HD, CNTF jest najczęściej badanym czynnikiem neurotroficznym. CNTF jest pierwszym i obecnie jedynym czynnikiem troficznym, który wprowadzono do badań klinicznych [51]. CNTF wspiera żywotności neuronów prążkowiec zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*. Badania, w których podawano CNTF do mózgu przez bezpośrednie wprowadzanie białka przy użyciu mini pomp oraz badania wpływu długoterminowej ekspresji CNTF z wykorzystaniem zmodyfikowanych genetycznie komórek, wykonane na modelach zwierzęcych potwierdziły neuroprotekcyjne właściwości CNTF [52, 53]. CNTF wykazuje działanie ochronne dla różnych populacji neuronów prążkowiec w tym: GABAergicznych, MSNs oraz cholinergicznych.

Dostarczenie genu CNTF powoduje odwrócenie zaniku neuronów korowych. Dane sugerują, że CNTF może złagodzić objawy HD związane z funkcjami poznawczymi i psychicznymi. Sukces dostarczania genów CNTF w modelach zwierzęcych HD skłonił do przeprowadzenia prób klinicznych u pacjentów z HD. Zastosowanie kapsułek polimerowych zawierających komórki BHK CNTF u pacjentów z wczesnym HD nie zaowocowało zadowalającymi wynikami [51]. Zastosowanie wektorów adenowirusowych i wzbudzenie długotrwałej ekspresji transgenu zapewniło neuroprotekcję komórek u szczurów, co stało się podstawą do rozwoju wirusowych metod transferu na potrzeby dostarczania CNTF do komórek prądkowia [54]. Podobnie do wektora adenowirusowego, wykorzystanie lentiwirusowych wektorów pozwoliło na wzbudzenie powszechnej i długotrwałej ekspresji CNTF [24]. Niestety długotrwała nadekspresja CNTF nie jest dobrze tolerowana przez organizm i dlatego ten czynnik neurotroficzny zdaje się nie być dobrym kandydatem do zastosowania w terapii genowej HD.

#### **7.4. Dostarczanie GFL (*GDNF family of ligands*)**

Nadzieję dla chorych z huntingtonem dają należące do GFL GDNF oraz NRTN (neurturin). Te dwie cząsteczki mają sekwencje aminokwasowe, które po części się nakładają, przez co wywierają porównywalne skutki w wielu populacjach neuronów. Zarówno GDNF, jak i NRTN były szeroko stosowane w przedklinicznych badaniach leczenia choroby oraz w próbach klinicznych ze względu na ich silne działanie troficzne w stosunku do neuronów dopaminergicznych śródmózgowia [55-57]. GFLs pełnią również ważną rolę we wzroście, rozwoju i wsparciu troficznym neuronów prądkowia. Leczenie neuronów GABAergicznych śródmózgowia z wykorzystaniem GDNF lub NRTN zwiększa przeżywalność komórek i wzrost neurytów [58, 59]. NRTN może działać poprzez receptor GFR $\alpha$ 1, co jest bardzo ważne dla terapii HD, gdyż tylko ten typ receptora występuje w prądkowiu. Działanie to aktywuje kilka ścieżek przeżycia dla komórek, między innymi szlak kinazy Erk/MAP, odgrywający dużą rolę w przeżyciu komórek w modelach komórkowych HD [60]. Badanie przeprowadzone na szczurach z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych fibroblastów wykazujących nadekspresję GDNF dowiodło, że wspomniany czynnik chroni mózg przed uszkodzeniami ekscytotoksycznymi [61]. Wykazano również, że GDNF ma selektywne działanie neuroprotekcyjne dla kilku populacji neuronów prądkowia i chroni neurony, które wystają z istoty czarnej. Wprowadzanie GDNF oraz NRTN za pomocą zmodyfikowanych komórek macierzystych i wektorów wirusowych dawało obiecujące rezultaty w zwierzęcych modelach HD [62, 63].

## 7.5. mHtt

Biorąc pod uwagę dużą ilość mechanizmów chorobotwórczych HD, dobrym rozwiązaniem zdaje się być redukcowanie poziomu mHtt poprzez jego degradację. Bilans korzyści i strat związanych z usunięciem mHtt skłania do jego niszczenia w celu złagodzenia wszelkich aspektów fenotypu HD. Wszystkie działania, które selektywnie zmniejszają poziom mHtt jednocześnie oszczędzając niezmutowaną formę tego białka są korzystne, ponieważ długoterminowa redukcja wtHtt może nie być dobrze tolerowana. Zastosowanie terapii genowej w celu selektywnej eliminacji mHtt daje duże nadzieje [64].

### 7.5.1. iAbs

Jednym ze sposobów niszczenia mHtt jest użycie przeciwciał wewnątrzkomórkowych (iAbs), dostarczanych metodami transferu wirusowego. Kilka anti-Htt iAbs zostało opracowanych jako potencjalne środki terapeutyczne, a najbardziej obiecujące z nich zmniejszają toksyczność wywołaną przez mHtt poprzez promowanie jego degradacji. Przykładem może być EM48 który rozpoznaje epitop wspólny dla mutantu i wtHtt, jednak preferencyjnie wiąże mHtt. Obserwacje w komórkowym modelu HD pokazują, że wiązanie EM48 zwiększa ubikwitynację i późniejszą degradację mHtt [65].

Innym przeciwciałem, które daje duże możliwości w leczeniu HD, jest Happ1, wiążące region bogaty w prolinę w Htt. Happ1 selektywnie wiąże się ze zmutowaną formą białka Htt w modelach komórkowych HD. Zastosowanie Happ1 w kilku modelach zwierzęcych HD zaowocowało bardzo obiecującymi wynikami [66, 67].

### 7.5.2. Autofagia

Inna strategia polega na obniżaniu poziomu mHtt poprzez indukcję autofagii, która poprzez niszczenie mHtt, umożliwiła uzyskanie zadowalających korzyści terapeutycznych w zwierzęcych modelach HD [68, 69].

Działanie leków stymulujących autofagię nie ogranicza się jedynie do degradacji białka Htt, gdyż mogą one oddziaływać z innymi białkami uczestniczącymi w patogenezie jednostek chorobowych z gromadzeniem nieprawidłowego produktu białkowego w komórkach organizmu.

## 7.6. Interferencja RNA (RNAi)

Supresyjna terapia genowa z zastosowaniem cząsteczek wyciszających ekspresję genów takich jak: małe interferujące RNA (siRNA), RNA w postaci spinki (shRNA), czy mikro RNA (miRNA) może z powodzeniem zos-

tać wdrożona w próbach leczenia HD. Wspomniane cząsteczki RNAi mogą wiązać się z mRNA Htt i w konsekwencji doprowadzić do zahamowania produkcji Htt w komórkach [70-73]. Istotnym z punktu widzenia tej techniki jest fakt, iż przy zastosowaniu iRNA degradacji ulega mRNA powstały w wyniku transkrypcji zarówno allelu dzikiego, jak i zmutowanego, co sprawia, iż wykorzystanie tego typu terapii staje się dyskusyjne. Transfer cząsteczek shRNA, siRNA, czy miRNA za pomocą wektorów wirusowych wydaje się przynosić zadawalające efekty w modelach zwierzęcych. Zaobserwowano m.in. znaczne spadki w ekspresji mRNA dla białka Htt związane ze zmniejszeniem zaniku neuronów, neuropatologii oraz zwiększeniem przeżywalności zwierząt. RNAi wydaje się być bardzo obiecującą strategią w leczeniu HD, gdzie przyczyna choroby jest całkowicie genetyczna. Główną wadą terapii RNAi w HD jest to, że leczenie hamuje ekspresję zarówno mHtt jak i wtHtt, a dziki typ huntingtyny odgrywa istotną rolę w wielu procesach [74, 75].

## 8. Podsumowanie

Choroba Huntingtona do dzisiaj pozostaje nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną ujawniającą się już w średnim wieku. Większość stosowanych obecnie terapii skupia się na ograniczaniu występowania symptomów motorycznych. Niestety próby leczenia problemów psychiatrycznych oraz kognitywnych, spowodowanych przez chorobę, są nieefektywne. Prosta natura genetyczna pozwala na wczesne wykrycie nosicielstwa mutacji i rozpoczęcie leczenia. Niestety obecnie stosowane terapie w płasawicy oferują jedynie złagodzenie objawów nie mając wpływu na rozwój choroby. Rozwiązaniem problemów może okazać się zastosowanie terapii genowej polegającej na dostarczaniu materiału genetycznego za pomocą metod wirusowego oraz niewirusowego transferu genów. Wyniki badań w modelach zwierzęcych, z zastosowaniem zmodyfikowanych genetycznie komórek, wydają się być obiecujące, oraz stwarzają nowe możliwości i nadzieje.

## Literatura

1. Huntington S. *Disease collaborative Research Group*, A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes, *Cell.*, 72 (1993), s. 971-983
2. Rosas H. D., Salat D. H., Lee S. Y., Zaleta A. K., Hevelone N., Hersch S. M. *Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease?*, *Annals of the New York Academy Sciences*, 1147 (2008), s. 196-205
3. Walker F. O. *Huntington's disease*, *Seminars in Neurology*, 27 (2007), s. 143-150

4. Andrew S. E., Goldberg Y. P., Kremer B., Telenius H., Theilmann J., Adam S., Starr E., Squitieri F., Lin B., Kalchman M. A., et al. *The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease*, Nature Genetics, 4 (1993), s. 398-403
5. Penney J. B., Young A. B., Shoulson I., Starosta-Rubenstein S., Snodgrass S.R., Sanchez-Ramos J., Ramos-Arroyo M., Gomez F., Penchaszadeh G., Alvir J., et al. *Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals*, Movement Disorders, 5 (1990), s. 93-99
6. Young A. B., Shoulson I., Penney J. B., Starosta-Rubenstein S., Gomez F., Travers H., Ramos-Arroyo M. A., Snodgrass S. R., Bonilla E., Moreno H., et al. *Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline*. Neurology, 36 (1986), s. 244-249
7. Björkqvist M., Wild E. J., Thiele J., Silvestroni A., Andre R., Lahiri N., Raibon E., Lee R. V., Benn C. L., Soulet D., Magnusson A., Woodman B., Landles C., Pouladi M. A., Hayden M. R., Khalili-Shirazi A., Lowdell M. W., Brundin P., Bates G. P., Leavitt B. R., Möller T., Tabrizi S. J. *A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease*, Journal of Experimental Medicine, 205 (2008), s. 1869-1877
8. Biglan K. M., Ross C. A., Langbehn D. R., Aylward E. H., Stout J. C., Queller S., Carlozzi N. E., Duff K., Beglinger L. J., Paulsen J. S. *PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Motor abnormalities in premanifest persons with Huntington's disease: the PREDICT-HD study*, Movement Disorders, 24 (2009), s. 1763-1772
9. Duff K., Paulsen J. S., Beglinger L. J., Langbehn D. R., Stout J. C. *Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study*, Biological Psychiatry, 62 (2007), s. 1341-1346
10. Reiner A., Albin R.L., Anderson K. D., D'Amato C. J., Penney J. B., Young A. B. *Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 85 (1988), s. 5733-5737
11. Hedreen J. C., Peyser C. E., Folstein S. E., Ross C. A. *Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease*, Neuroscience Letters, 133 (1991), s. 257-261
12. Selemon L. D., Rajkowska G., Goldman-Rakic P. S. *Evidence for progression in frontal cortical pathology in late-stage Huntington's disease*, The Journal of Comparative Neurology, 468 (2004), s. 190-204
13. Harper P. S., Morris M. J., Tyler A. *Genetic testing for Huntington's disease*, BMJ., 300 (1990), s. 1089-1090
14. Creighton S., Almqvist E. W., MacGregor D., Fernandez B., Hogg H., Beis J., Welch J. P., Riddell C., Lokkesmoe R., Khalifa M., MacKenzie J., Sajoo A., Farrell S., Robert F., Shugar A., Summers A., Meschino W., Allingham-Hawkins D., Chiu T., Hunter A., Allanson J., Hare H., Schween J., Collins L., Sanders S., Greenberg C., Cardwell S., Lemire E., MacLeod P., Hayden M. R. *Predictive, pre-natal and diagnostic genetic testing for Huntington's disease: the experience in Canada from 1987 to 2000*, Clinical Genetics, 63 (2003), s. 462-475



15. Ramos-Arroyo M. A., Moreno S., Valiente A. *Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 76 (2005), s. 337-342
16. De Marchi N., Daniele F., Ragone M. A. *Fluoxetine in the treatment of Huntington's disease*, Psychopharmacology (Berl), 153 (2001), s. 264-266
17. *Huntington Study Group*, Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Neurology, 66 (2006), s. 366-372
18. Imarisio S., Carmichael J., Korolchuk V., Chen C. W., Saiki S., Rose C., Krishna G., Davies J. E., Ttofi E., Underwood B. R., Rubinsztein D. C. *Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies*, The Biochemical Journal, 412 (2008), s. 191-209
19. Zuccato C., Valenza M., Cattaneo E. *Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease*, Physiological Reviews, 90 (2010), s. 905-981
20. Ramaswamy S., Shannon K. M., Kordower J. H. *Huntington's disease: pathological mechanisms and therapeutic strategies*, Cell Transplantation, 16 (2007), s. 301-312
21. Gasmi M., Brandon E. P., Herzog C. D., Wilson A., Bishop K. M., Hofer E. K., Cunningham J. J., Printz M. A., Kordower J. H., Bartus R. T. *AAV2-mediated delivery of human neurturin to the rat nigrostriatal system: long-term efficacy and tolerability of CERE-120 for Parkinson's disease*, Neurobiology of Disease, 27 (2007), s. 67-76
22. Ramaswamy S., McBride J. L., Herzog C. D., Brandon E., Gasmi M., Bartus R. T., Kordower J. H. *Neurturin gene therapy improves motor function and prevents death of striatal neurons in a 3-nitropropionic acid rat model of Huntington's disease*, Neurobiology of Disease, 26 (2007), s. 375-384
23. de Almeida L. P., Zala D., Aebischer P., Déglon N. *Neuroprotective effect of a CNTF-expressing lentiviral vector in the quinolinic acid rat model of Huntington's disease*, Neurobiology of Disease, 8 (2001), s. 433-446
24. Zala D., Bensadoun J. C., Pereira de Almeida L., Leavitt B. R., Gutekunst C. A., Aebischer P., Hayden M. R., Déglon N. *Long-term lentiviral-mediated expression of ciliary neurotrophic factor in the striatum of Huntington's disease transgenic mice*, Experimental Neurology, 185 (2004), s. 26-35
25. Azzouz M., Martin-Rendon E., Barber R. D., Mitrophanous K. A., Carter E. E., Rohll J. B., Kingsman S. M., Kingsman A. J., Mazarakis N. D. *Multicistronic lentiviral vector-mediated striatal gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase, tyrosine hydroxylase, and GTP cyclohydrolase I induces sustained transgene expression, dopamine production, and functional improvement in a rat model of Parkinson's disease*, The Journal of Neuroscience, 22 (2002), s. 10302-10312
26. de Backer M. W., Fitzsimons C. P., Brans M. A., Luijendijk M. C., Garner K. M., Vreugdenhil E., Adan R. A. *An adeno-associated viral vector transduces the rat hypothalamus and amygdala more efficient than a lentiviral vector*, BMC Neuroscience, 11 (2010), s. 81
27. Linden R. M., Berns K. I. *Site-specific integration by adeno-associated virus: a basis for a potential gene therapy vector*, Gene Therapy, 4 (1997), s. 4-5

28. Grossman Z., Mendelson E., Brok-Simoni F., Mileguir F., Leitner Y., Rechavi G., Ramot B. *Detection of adeno-associated virus type 2 in human peripheral blood cells*, The Journal of General Virology, 73 (1992), s. 961-966
29. Philpott N. J., Gomos J., Berns K. I., Falck-Pedersen E. *A p5 integration efficiency element mediates Rep-dependent integration into AAVS1 at chromosome 19*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99 (2002), s. 12381-12385
30. Nakai H., Montini E., Fuess S., Storm T. A., Grompe M., Kay M. A. *AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice*, Nature Genetics, 34 (2003), s. 297-302
31. Inoue N., Dong R., Hirata R. K., Russell D. W. *Introduction of single base substitutions at homologous chromosomal sequences by adeno-associated virus vectors*, Molecular Therapy, 3 (2001), s. 526-530
32. Hamilton H., Gomos J., Berns K. I., Falck-Pedersen E. *Adeno-associated virus site-specific integration and AAVS1 disruption*, Journal of Virology, 78 (2004), s. 7874-7882
33. Philpott N. J., Giraud-Wali C., Dupuis C., Gomos J., Hamilton H., Berns K. I., Falck-Pedersen E. *Efficient integration of recombinant adeno-associated virus DNA vectors requires a p5-rep sequence in cis*, Journal of Virology, 76 (2002), s. 5411-5421
34. Herzog C. D., Brown L., Gammon D., Kruegel B., Lin R., Wilson A., Bolton A., Printz M., Gasmi M., Bishop K. M., Kordower J. H., Bartus R. T. *Expression, bioactivity, and safety 1 year after adeno-associated viral vector type 2-mediated delivery of neurturin to the monkey nigrostriatal system support cere-120 for Parkinson's disease*, Neurosurgery, 64 (2009), s. 602-612
35. McPhee S. W., Janson C. G., Li C., Samulski R. J., Camp A. S., Francis J., Shera D., Lioutermann L., Feely M., Freese A., Leone P. *Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease*, The Journal of Gene Medicine, 8 (2006), s. 577-588
36. Burger C., Nash K., Mandel R. J. *Recombinant adeno-associated viral vectors in the nervous system*, Human Gene Therapy, 16 (2005), s. 781-791
37. Taymans J. M., Vandenberghe L. H., Haute C. V., Thiry I., Deroose C. M., Mortelmans L., Wilson J. M., Debyser Z., Baekelandt V. *Comparative analysis of adeno-associated viral vector serotypes 1, 2, 5, 7, and 8 in mouse brain*, Human Gene Therapy, 18 (2007), s. 195-206
38. Burger C., Gorbatyuk O. S., Velardo M. J., Peden C. S., Williams P., Zolotukhin S., Reier P. J., Mandel R. J., Muzyczka N. *Recombinant AAV viral vectors pseudotyped with viral capsids from serotypes 1, 2, and 5 display differential efficiency and cell tropism after delivery to different regions of the central nervous system*, Molecular Therapy, 10 (2004), s. 302-317
39. Wang C., Wang C. M., Clark K. R., Sferra T. J. *Recombinant AAV serotype 1 transduction efficiency and tropism in the murine brain*, Gene Therapy, 10 (2003), s. 1528-1534
40. Broekman M. L., Comer L. A., Hyman B. T., Sena-Esteves M. *Adeno-associated virus vectors serotyped with AAV8 capsid are more efficient than*

- AAV-1 or -2 serotypes for widespread gene delivery to the neonatal mouse brain*, Neuroscience, 138 (2006), s. 501-510
41. Miyake N., Miyake K., Yamamoto M., Hirai Y., Shimada T. *Global gene transfer into the CNS across the BBB after neonatal systemic delivery of single-stranded AAV vectors*, Brain Research, 1389 (2011), s. 19-26
  42. Foust K. D., Nurre E., Montgomery C. L., Hernandez A., Chan C. M., Kaspar B. K. *Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes*, Nature Biotechnology, 27 (2009), s. 59-65
  43. Martínez-Serrano A., Björklund A. *Protection of the neostriatum against excitotoxic damage by neurotrophin-producing, genetically modified neural stem cells*, The Journal of Neuroscience, 16 (1996), s. 4604-4616
  44. Dey N. D., Bombard M. C., Roland B. P., Davidson S., Lu M., Rossignol J., Sandstrom M. I., Skeel R. L., Lescaudron L., Dunbar G. L. *Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease*, Behavioral Brain Research, 214 (2010), s. 193-200
  45. Canals J. M., Checa N., Marco S., Akerud P., Michels A., Pérez-Navarro E., Tolosa E., Arenas E., Alberch J. *Expression of brain-derived neurotrophic factor in cortical neurons is regulated by striatal target area*, The Journal of Neuroscience, 21 (2001), s. 117-124
  46. De March Z., Zuccato C., Giampà C., Patassini S., Bari M., Gasperi V., De Ceballos M. L., Bernardi G., Maccarrone M., Cattaneo E., Fusco F. R. *Cortical expression of brain derived neurotrophic factor and type-1 cannabinoid receptor after striatal excitotoxic lesions*, Neuroscience, 152 (2008), s. 734-740
  47. Gauthier L. R., Charrin B. C., Borrell-Pagès M., Dompierre J. P., Rangone H., Cordelières F. P., De Mey J., MacDonald M. E., Lessmann V., Humbert S., Saudou F. *Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules*, Cell, 118 (2004), s. 127-138
  48. Ciammola A., Sassone J., Cannella M., Calza S., Poletti B., Frati L., Squitieri F., Silani V. *Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of Huntington's disease patients*, American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 144 (2007), s. 574-577
  49. Kells A. P., Henry R. A., Connor B. *AAV-BDNF mediated attenuation of quinolinic acid-induced neuropathology and motor function impairment*, Gene Therapy, 15 (2008), s. 966-977
  50. Wu C. L., Hwang C. S., Yang D. I. *Protective effects of brain-derived neurotrophic factor against neurotoxicity of 3-nitropropionic acid in rat cortical neurons*, Neurotoxicology, 30 (2009), s. 718-726
  51. Bloch J., Bachoud-Lévi A. C., Déglon N., Lefaucheur J. P., Winkel L., Palfi S., Nguyen J. P., Bourdet C., Gaura V., Remy P., Brugières P., Boisse M. F., Baudic S., Cesaro P., Hantraye P., Aebischer P., Peschanski M. *Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor: results of a phase I study*, Hum Gene Therapy, 15 (2004), s. 968-975
  52. Anderson K. D., Panayotatos N., Corcoran T. L., Lindsay R. M., Wiegand S. J. *Ciliary neurotrophic factor protects striatal output neurons in an animal*

- model of Huntington disease*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93 (1996), s. 7346-7351
53. Emerich D. F., Lindner M. D., Winn S. R., Chen E. Y., Frydel B. R., Kordower J. H. *Implants of encapsulated human CNTF-producing fibroblasts prevent behavioral deficits and striatal degeneration in a rodent model of Huntington's disease*, The Journal of Neuroscience, 16 (1996), s. 5168-5181
54. Mittoux V., Ouary S., Monville C., Lisovski F., Poyot T., Conde F., Escartin C., Robichon R., Brouillet E., Peschanski M., Hantraye P. *Corticostriatopallidal neuroprotection by adenovirus-mediated ciliary neurotrophic factor gene transfer in a rat model of progressive striatal degeneration*, The Journal of Neuroscience, 22 (2002), s. 4478-4486
55. Dass B., Kladis T., Chu Y., Kordower J. H. *RET expression does not change with age in the substantia nigra pars compacta of rhesus monkeys*, Neurobiology of Aging, 27 (2006), s. 857-861
56. Nutt J. G., Burchiel K. J., Comella C. L., Jankovic J., Lang A. E., Laws E. R., Lozano A. M., Penn R. D., Simpson R. K., Stacy M., Wooten G. F. *Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD*, Neurology, 60 (2003), s. 69-73
57. Akerud P., Alberch J., Eketjäll S., Wagner J., Arenas E. *Differential effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin on developing and adult substantia nigra dopaminergic neurons*, Journal of Neurochemistry, 73 (1999), s. 70-78
58. Ducray A., Krebs S. H., Schaller B., Seiler R. W., Meyer M., Widmer H. R. *GDNF family ligands display distinct action profiles on cultured GABAergic and serotonergic neurons of rat ventral mesencephalon*, Brain Research, 1039 (2006), s. 104-112
59. Sariola H., Saarna M. *Novel functions and signalling pathways for GDNF*, Journal of Cell Science, 116 (2003), s. 3855-3862
60. Worby C. A., Vega Q. C., Zhao Y., Chao H. H., Seasholtz A. F., Dixon J. E. *Glial cell line-derived neurotrophic factor signals through the RET receptor and activates mitogen-activated protein kinase*, The Journal of Biological Chemistry, 271 (1996), s. 23619-23622
61. Pérez-Navarro E., Arenas E., Marco S., Alberch J. *Intra-striatal grafting of a GDNF-producing cell line protects striatonigral neurons from quinolinic acid excitotoxicity in vivo*, The European Journal of Neuroscience, 11 (1999), s. 241-249
62. Pineda J. R., Rubio N., Akerud P., Urbán N., Badimon L., Arenas E., Alberch J., Blanco J., Canals J. M. *Neuroprotection by GDNF-secreting stem cells in a Huntington's disease model: optical neuroimage tracking of brain-grafted cells*, Gene Therapy, 14 (200), s. 118-128
63. McBride J. L., Ramaswamy S., Gasmi M., Bartus R. T., Herzog C. D., Brandon E. P., Zhou L., Pitzer M. R., Berry-Kravis E. M., Kordower J. H. *Viral delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor improves behavior and protects striatal neurons in a mouse model of Huntington's disease*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103 (2006), s. 9345-9350
64. Dragatsis I., Levine M. S., Zeitlin S. *Inactivation of Hdh in the brain and testis results in progressive neurodegeneration and sterility in mice*, Nature Genetics, 26 (2000), s. 300-306

65. Wang C. E., Zhou H., McGuire J. R., Cerullo V., Lee B., Li S. H., Li X. J. *Suppression of neuropil aggregates and neurological symptoms by an intracellular antibody implicates the cytoplasmic toxicity of mutant huntingtin.* The Journal of Cell Biology, 181 (2008), s. 803-816
66. Southwell A. L., Khoshnan A., Dunn D. E., Bugg C. W., Lo D. C., Patterson P. H. *Intrabodies binding the proline-rich domains of mutant huntingtin increase its turnover and reduce neurotoxicity.* The Journal of Neuroscience, 28 (2008), s. 9013-9020
67. Qin Z. H., Wang Y., Sapp E., Cuiffo B., Wanker E., Hayden M. R., Kegel K. B., Aronin N., DiFiglia M. *Huntingtin bodies sequester vesicle-associated proteins by a polyproline-dependent interaction.* The Journal of Neuroscience, 24 (2004), s. 269-281
68. Sarkar S., Rubinsztein D. C. *Huntington's disease: degradation of mutant huntingtin by autophagy.* The FEBS Journal, 275 (2008), s. 4263-4270
69. Rose C., Menzies F. M., Renna M., Acevedo-Arozena A., Corrochano S., Sadiq O., Brown S. D., Rubinsztein D. C. *Rilmenidine attenuates toxicity of polyglutamine expansions in a mouse model of Huntington's disease.* Human Molecular Genetics, 19 (2010), s. 2144-2153
70. Harper S. Q., Staber P. D., He X., Eliason S. L., Martins I. H., Mao Q., Yang L., Kotin R. M., Paulson H. L., Davidson B. L. *RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102 (2005), s. 5820-5825
71. Wang Y. L., Liu W., Wada E., Murata M., Wada K., Kanazawa I. *Clinicopathological rescue of a model mouse of Huntington's disease by siRNA.* Neuroscience Research, 53 (2005), s. 241-249
72. Drouet V., Perrin V., Hassig R., Dufour N., Auregan G., Alves S., Bonvento G., Brouillet E., Luthi-Carter R., Hantraye P., Déglon N. *Sustained effects of nonallele-specific Huntingtin silencing.* Annals of Neurology, 65 (2009), s. 276-285
73. Boudreau R. L., McBride J. L., Martins I., Shen S., Xing Y., Carter B. J., Davidson B. L. *Nonallele-specific silencing of mutant and wild-type huntingtin demonstrates therapeutic efficacy in Huntington's disease mice.* Molecular Therapy, 17 (2009), s. 1053-1063
74. Godin J. D., Colombo K., Molina-Calavita M., Keryer G., Zala D., Charrin B. C., Dietrich P., Volvert M. L., Guillemot F., Dragatsis I., Bellaïche Y., Saudou F., Nguyen L., Humbert S. *Huntingtin is required for mitotic spindle orientation and mammalian neurogenesis.* Neuron, 67 (2010), s. 392-406
75. Truant R., Atwal R. S., Burtnik A. *Nucleocytoplasmic trafficking and transcription effects of huntingtin in Huntington's disease.* Progress in Neurobiology, 83 (2007), s. 211-227

## **Terapia genowa w chorobie Huntingtona**

### Streszczenie

Choroba Huntingtona jest nieuleczalnym, neurodegeneracyjnym schorzeniem u podstaw którego leży mutacja w genie huntingtyny, polegająca na zwielokrotnieniu sekwencji kodującej glutaminę. W efekcie dochodzi do produkcji nieaktywnej, wydłużonej formy białka, które akumuluje się w komórkach nerwowych prążkowania. Ma to poważne implikacje, gdyż białko to zaangażowane jest w wiele procesów biologicznych m.in. proteolizę, regulację transkrypcji, wewnątrzkomórkową komunikację, metabolizm mitochondrialny, sygnalizację wapniową i aktywność synaptyczną. Obecnie stosowane terapie nie przynoszą zadowalających efektów terapeutycznych, dlatego też nadziei upatruje się w terapii genowej. Szczególnie istotne są próby transdukcji komórek nerwowych wektorami kodującymi czynniki neurotroficzne takie jak: BDNF, CNTF, czy GDNF, jak również próby oparte o technikę interferencji RNA, których celem byłoby wyciszenie ekspresji zmutowanego genu *htt*. Wykorzystanie wspomnianych technik przynosi pierwsze pozytywne rezultaty w modelach zwierzęcych choroby Huntingtona, co przemawia za kontynuacją badań nad wykorzystaniem terapii genowej w leczeniu tej jednostki chorobowej.

Słowa kluczowe: Terapia genowa, choroba Huntingtona, HTT, RNAi, wektory wirusowe

## **Gene therapy in Huntington's disease**

### Abstract

Huntington's disease is an incurable, neurodegenerative disorder at the basis of which lies the mutation in the huntingtin gene, caused by amplification of the sequence coding glutamine. Subsequently it leads to production of an inactive, elongated form of protein that accumulates in nerve cells of the striatum. This has serious implications, since this protein is involved in many biological processes including proteolysis, regulation of transcription, intracellular communication, mitochondrial metabolism, calcium signaling and synaptic activity. Currently applied therapies do not provide satisfactory therapeutic effects, therefore gene therapy is being considered as a potential solution. Attempts based on transduction of neural cells with vectors encoding neurotrophic factors such as BDNF, CNTF, or GDNF are particularly important, as well as the attempts based on RNA interference, which seek to silence the expression of the mutated *htt* gene. The usage of aforementioned techniques brings the first positive results in animal models of Huntington's disease, which argues for continuation of research on the use of gene therapy in the treatment of this disease.

Key words: gene therapy, Huntington's disease, HTT, RNAi, viral vectors

## Ocena przydatności MMP-9 w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego

### 1. Wstęp

Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinases*) należą do rodziny enzymów proteolitycznych uczestniczących w degradacji białek błon podstawnych i macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki łącznej. Ich zadaniem jest również regulacja aktywności cytokin i chemokin, przez co ułatwiają migrację leukocytów i wpływają na procesy immunologiczne organizmu [1- 4]. Udowodniono także udział MMP w procesach apoptozy, angiogenezy i nowotworzenia [3, 4].

Ze względu na udział metaloproteinaz w reakcji zapalnej i procesach immunologicznych w ostatnich latach poszukuje się związku pomiędzy podwyższonym stężeniem, a zatem i zwiększoną aktywnością, metaloproteinaz a infekcją wewnątrzmaciczną, zakażeniem błon płodowych i porodem przedwczesnym.

### 2. Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej -9 w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego. Oceny dokonano na podstawie aktualnych publikacji dostępnych w bazie PubMed.

### 3. Budowa i funkcje metaloproteinaz

Metaloproteiny są, zależnymi od cynku, enzymami proteolitycznymi wytwarzanymi przez większość komórek organizmu (fibroblasty, osteoblasty, mastocyty, komórki dendrytyczne, keratynocyty, monocyty, makrofagi, limfocyty) zarówno w stanach fizjologicznych, w procesach napraw-

---

<sup>1</sup> kasiadab84@gmail.com, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytet Medyczny w Lublinie, [www.poloznictwostaszcica.umlub.pl](http://www.poloznictwostaszcica.umlub.pl); Klinika Noworodków z Intensywną Opieką Medyczną, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, [www.szpital.rzeszow.pl](http://www.szpital.rzeszow.pl)

<sup>2</sup> meg0107@interia.pl, Klinika Noworodków z Intensywną Opieką Medyczną, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, [www.szpital.rzeszow.pl](http://www.szpital.rzeszow.pl)

<sup>3</sup> anna.semczuk@umlub.pl; Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, [www.poloznictwostaszcica.umlub.pl](http://www.poloznictwostaszcica.umlub.pl)

czych, jak i w stanach patologicznych [6-9]. Syntetyzowane są w postaci nieaktywnych zymogenów, które albo są związane z błoną komórkową albo wydzielane poza komórkę [2, 3]. Pierwszą metaloproteinazę odkryli Jerome Gross i Charles M. Lapiere w 1962 roku podczas badań nad metamorfozą kijanek. Obecnie znanych jest 25 metaloproteinaz, z których aż 24 występują u ssaków [7].

Metaloproteinazy są enzymami zbudowanymi z wielu domen. W ich budowie możemy wyróżnić: domenę (fragment białka) katalityczną, prodomenę, domenę hemopeksyny, domenę podobną do fibronektyny, domenę przezbłonową oraz cytoplazmatyczną [3, 7, 10]. Każda domena ma charakterystyczną dla siebie budowę oraz funkcję biologiczną. Domena katalityczna odpowiada za aktywność enzymu oraz determinuje swoistość substratową dzięki obecności miejsca aktywnego oraz miejsca wiązania substratu [3, 10]. Prodomena odpowiada za utrzymanie enzymu w postaci nieaktywnej [3]. Domena podobna do hemopeksyny wiąże naturalne inhibitory tkankowe metaloproteinaz (TIMP – ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases*). Jest ona również konieczna do prawidłowego rozpoznania substratu [2, 3, 11].

Aktywność metaloproteinaz kontrolowana jest zarówno na poziomie transkrypcyjnym, jak i postranskrypcyjnym [8, 12, 13]. MMP podlegają także regulacji przez białkowe inhibitory enzymów proteolitycznych wytwarzane przez organizm oraz przez inhibitory tkankowe, które są specyficzne dla metaloproteinaz [14]. Głównym regulatorem aktywności MMP jest białko ostrej fazy  $\alpha$ -2 makroglobulina, obecne w płynach ustrojowych. Ze względu na swoje duże rozmiary nie posiada ono natomiast zdolności przenikania do tkanek. Hamowanie aktywności metaloproteinaz przez  $\alpha$ -2 makroglobulinę jest procesem nieodwracalnym, gdyż powstały kompleks (MMP- $\alpha$ -2 makroglobulina) usuwany jest przez receptory zmiatacze na drodze endocytozy [6]. TIMP są bardziej selektywnymi endogennymi inhibitorami MMP. Dotąd odkryto 4 tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP-1 — TIMP-4) [15, 16]. Masa cząsteczkowa inhibitorów tkankowych wynosi od 21 do 29 kDa, dlatego dzięki swym niewielkim rozmiarom mają zdolność przenikania do tkanek. Są one zbudowane z dwóch domen: N-końcowej oraz C-końcowej. Każda z nich składa się odpowiednio z około 125 i 65 aminokwasów [15]. Kształt TIMP przypomina klin, który wnika w miejsce aktywne enzymu, podobnie jak substrat. Za reakcję z miejscem aktywnym metaloproteinazy odpowiedzialne są reszty czterech pierwszych aminokwasów N-końcowej domeny inhibitora. TIMP wiąże się odwracalnie z MMP w stosunku 1:1 [2, 3, 15]. Ekspresja tkankowych inhibitorów metaloproteinaz kontrolowana jest podczas rozwoju i różnicowania się tkanek [10, 17].



Tkankowe inhibitory metaloproteinaz nie tylko hamują aktywność enzymów, ale mają też właściwości promotora wzrostu komórek (TIMP-1 i TIMP-2), hamują wzrost komórek śródbłonna (TIMP-2), działają proapoptotycznie (TIMP-3) lub antyapoptotycznie (TIMP-1 i TIMP-2) [2, 3, 11, 14, 15, 17].

Metaloproteinazy pełnią różnorodne funkcje regulacyjne i strukturalne. Ich główną rolą jest udział w degradacji białek macierzy pozakomórkowej takich jak: kolagen, fibronektyna, lamina, proteoglikany czy elastyna [5, 6, 17]. W warunkach fizjologicznych współuczestniczą w regulacji procesów immunologicznych, gojenia ran, przebudowy tkanek, osyfikacji na podłożu chrzęstnym, mielinizacji komórek nerwowych, przebudowy ścian naczyń krwionośnych, embriogenezy, angiogenezy i apoptozy [1, 2, 4, 8, 17-19]. W warunkach patologicznych natomiast dochodzi do ich nadmiernej i niekontrolowanej aktywacji. Taki stan obserwuje się m.in. w chorobach zapalnych, nowotworowych, chorobie Alzheimera, chorobach sercowo-naczyniowych (choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, tętniaki naczyń wieńcowych czy udar mózgu), chorobach przyzębia, przewlekłych chorobach dróg oddechowych, chorobach autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu I) [2, 3, 5, 6, 20]. Rolę metaloproteinaz w procesach zapalnych badano z użyciem myszy transgenicznych z wyłączonym genem kodującym MMP-9. U myszy tych stwierdzono zmniejszoną migrację neutrofilów i makrofagów, krótszy i łagodniejszy przebieg ostrego zapalenia płuc oraz mniejsze uszkodzenia tkanek w czasie jego trwania. Podobne zmiany obserwowano w ostrej infekcji płucnej wywołanej przez *Mycobacterium tuberculosis*, w zapaleniu okrężnicy, podczas niedokrwiennego uszkodzenia wątroby czy przy uszkodzeniu nerwów obwodowych i rdzenia kręgowego u myszy pozbawionych genu kodującego MMP-9 [2].

Metaloproteinazy uczestniczą także w degradacji białek, np. receptorów znajdujących się na powierzchni komórki czy molekuł uwalnianych z błony komórkowej, dzięki czemu mają zdolność aktywacji lub dezaktywacji chemokin, czynników wzrostu i cytokin [1, 5, 17, 18, 19].

#### 4. Metaloproteinaza 9

Żelatynaza B (MMP-9) jest szczególną metaloproteinazą. Odznacza się ona jednym z bardziej skomplikowanych schematów budowy. MMP-9 odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy, w przebiegu reakcji zapalnych oraz chorób nowotworowych [15]. Jej synteza jest indukowana przez procesy przebiegające w organizmie. Enzym ten wydzielają zarówno neutrofile, makrofagi, monocyty, limfocyty, jak i komórki nowotworowe. W badaniach u myszy wykryto również niewielką podstawową ekspresję

genu kodującego żelatynazę B we wszystkich badanych tkankach (nerka, płuca, serca, śledziona, mięśnie) [2].

Cząsteczka żelatynazy B zbudowana jest z czterech domen i peptydu sygnałowego, który to znajdując się na końcu aminowym prodomeny, umożliwia wydzielanie enzymu z komórki. MMP-9 wydzielana jest z komórki w postaci zymogenu wraz z prodomeną zbudowaną z ok. 80–90 aminokwasów tworzących stałą sekwencję zawierającą cząsteczkę cysteiny. Prodomena blokuje miejsce aktywne enzymu poprzez związanie znajdującego się w nim atomu cynku za pomocą grupy tiolowej (-SH) cysteiny. Centrum aktywne domeny katalitycznej zawiera charakterystyczną sekwencję aminokwasów, w której najważniejsze jest położenie trzech histydyn wiążących atom cynku. W obrębie domeny katalitycznej występuje domena podobna do fibronektyny, która umożliwia wiązanie MMP-9 z substratami. Domena fibronektyny zawiera trzy jednakowe odcinki fibronektyny typu II. Żelatynaza B zawiera również domenę podobną do kolagenu typu V, która najprawdopodobniej jest miejscem wiązania O-glikozydowych oligosacharydów, a także domenę podobną do hemopeksyny. Substratami dla MMP-9 są m.in.: żelatyna, kolagen typu IV, V, XI, XIV, agrekan, elastyna, laminina, witronektyna, inhibitor proteinazy  $\alpha 1$ , kazeina, plazminogen, fibrynogen, fibryna czy insulina [2, 5].

Badania potwierdzają udział metaloproteinazy 9 w reakcjach zapalnych. Żelatynaza B zwiększa przepuszczalność ścian naczyń, co ułatwia napływ fagocytów do tkanki objętej procesem zapalnym oraz bierze udział w popoziomiu neutrofilów. MMP-9 stymuluje również migrację komórek zapalnych do miejsca zakażenia bądź uszkodzenia tkanki poprzez degradację składników błon podstawnych i macierzy zewnątrzkomórkowej lub przez aktywację cytokin i chemokin [2, 5]. W badaniu na myszach transgenicznym z wyłączonym genem kodującym MMP-9 wykazano obniżenie zdolności migracyjnej leukocytów, zwłaszcza neutrofilów i makrofagów. U myszy tych zaobserwowano również opóźnienie przebiegu apoptozy [2].

## 5. Poród przedwczesny

Poród przedwczesny, uznawany za największy i narastający problem współczesnej perinatologii [21, 22], jest rezultatem patologicznych procesów wpływających na przedwczesne pobudzenie szeregu szlaków przemian hormonalnych i biochemicznych, które doprowadzają do wyzwolenia czynności skurczowej macicy [23]. PP definiowany jest jako obecność czynności skurczowej macicy (4 lub więcej skurczów na 20 minut lub 8 i więcej skurczów w czasie 60 minut) i zmian zachodzących w szyjce macicy, takich jak zgładzenie i rozwieranie się szyjki po 22. a przed 37. tygodniem ciąży [24]. Porodowi przedwczesnemu może towarzyszyć przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM) [21, 24, 25]. Wśród

głównych czynników prowadzących do porodu przedwczesnego i PROM wymienia się zakażenie wewnątrzmaciczne, zaburzenie ukrwienia maciczo-łożyskowego, stres oraz nadmierne rozciągnięcie mięśnia macicy [21, 25- 27]. Dowiedziono, że ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego jako konsekwencji infekcji wewnątrzmacicznej jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego i znacznie zmniejsza się po 34. tygodniu ciąży [22].

## **6. Infekcja wewnątrzmaciczna**

Zakażenia w populacji noworodków pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w medycynie i wielu korzystnych zmian dotyczących opieki nad kobietą ciężarną, pozostają kluczowym problemem klinicznym stanowiącym wyzwanie zarówno dla położników, jaki i neonatologów. Zakażenia wewnątrzmaciczne stanowią nadal jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności okołoporodowej noworodków. Problem ten dotyczy ok. 1-2% żywo urodzonych dzieci, a odsetek ten wzrasta nawet do 20-30% wśród noworodków urodzonych przedwcześnie [28]. Wczesne rozpoznanie zakażenia u noworodka stanowi trudny problem diagnostyczny. Kliniczne objawy zakażenia, które zwykle pojawiają się w ciągu kilkunastu godzin od urodzenia, mogą być słabo wyrażone i mało specyficzne, a dynamika procesu chorobowego niezwykle szybka. Wynika to m.in. z fizjologicznej niedojrzałości układu immunologicznego noworodka oraz z przejściowych zaburzeń powstających pod wpływem zmian w organizmie matki i dziecka spowodowanych przez sam proces porodu. Z praktycznego punktu widzenia, poza zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń, zmiany te utrudniają właściwe diagnozowanie określonych stanów patologicznych. Dlatego też wnioskowanie na podstawie wyników klasycznych mediatorów reakcji zapalnej u noworodka w pierwszej dobie życia jest znacznie utrudnione. Poszukuje się zatem nowych markerów stanu zapalnego u narodzonego dziecka – bardziej specyficznych i o większej czułości.

Aby potwierdzić związek porodu przedwczesnego z zakażeniem wewnątrzmacicznym, poszukuje się wykładników stanu zapalnego u kobiety ciężarnej, w płynie owodniowym, czy też u dziecka po porodzie. Za złoty standard diagnostyki zakażenia błon płodowych uznawane dotąd było badanie mikrobiologiczne płynu owodniowego uzyskanego podczas amniopunkcji [29]. Należy jednak podkreślić, że niska czułość tej metody i kilkudniowe oczekiwanie na wynik ograniczają jej zastosowanie. W diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego znaczenie mają również inne badania płynu owodniowego, takie jak ocena ilości leukocytów, stężenia esterazy leukocytów i glukozy. Należy pamiętać, że pomimo ich szerokiej dostępności mają one ograniczone zastosowanie ze względu na niską czułość i swoistość. Powyższe fakty były powodem poszukiwania mniej inwazyjnych oraz bardziej czułych i swoistych metod diagnostycznych

pozwalających na ich praktyczne zastosowanie w klinice porodu przedwczesnego.

Jednym z kierunków badawczych ostatnich lat była próba określenia przydatności MMP-9 w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego i porodu przedwczesnego. Oh i wsp. porównywali stężenie MMP-9 i IL-6 w płynie owodniowym oraz CRP w surowicy matek z objawami porodu przedwczesnego lub przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego bez czynności skurczowej macicy. W badaniu oceniano przydatność tych markerów w przewidywaniu zapalenia błon płodowych lub zakażenia wewnątrzmacicznego [30]. Zauważono, że pomiary stężenia CRP, MMP-9 i IL-6 są przydatne w rozpoznawaniu zapalenia błon płodowych, natomiast MMP-9 w porównaniu do IL-6 i CRP jest bardziej czułym i specyficznym markerem zakażenia wewnątrzmacicznego. Autorzy badania podkreślają jednak, że przy ujemnym posiewie płynu owodniowego dla diagnostyki *chorioamionitis* bardziej przydatne wydaje się oznaczenie poziomu CRP w surowicy ciężarnych [30]. W innym badaniu Sorokin i wsp. określali przydatność oznaczeń interleukiny 6, CRP i MMP-9 w surowicy kobiet ciężarnych w przewidywaniu porodu przedwczesnego przed ukończeniem 32 tc. Ocenili, że podwyższone stężenie IL-6 i CRP, powyżej 90 centyla, (określonego dla tej grupy badawczej) było związane z porodem przedwczesnym przed ukończeniem 32 tc., nie zaobserwowano jednak takich korelacji dla żelatynyzy B [31].

Celem badania Kramera i wsp. była ocena przydatności cytokin, metaloproteinaz i CRP jako czynników predykcyjnych porodu przedwczesnego. Kobiety kwalifikowano do badania w trakcie rutynowej wizyty pomiędzy 16 a 20 tygodniem ciąży. Zbierano wówczas wywiad i dokonywano pomiarów antropometrycznych. Następnie w trakcie porodu (przedwczesnego bądź o czasie) pobierano próbkę krwi od kobiety rodzącej i oznaczano stężenie MMP-9 i CRP w surowicy krwi. Wykazano, że stężenie żelatynyzy B w grupie pacjentek, których ciąża zakończyła się porodem przedwczesnym, było statystycznie istotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną. Warto również podkreślić fakt, że nie wykazano podwyższonego stężenia MMP-9 u pacjentek z bakteryjnym zakażeniem pochwy i zapaleniem łożyska (histopatologicznie potwierdzonym zapaleniem/infekcją łożyska) [32]. Sundrani i wsp. badali korelacje stężenia MMP-1 oraz MMP-9 z porodem przedwczesnym oraz zależność pomiędzy tymi parametrami biochemicznymi a sposobem zakończenia ciąży (poród drogami natury vs cięcie cesarskie) [33]. Autorzy określali stężenie MMP-1 i MMP-9 w łożysku po porodzie. Wykazali podwyższenie poziomu MMP-1 w grupie kobiet z porodem przedwczesnym w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie pacjentek, które urodziły drogami natury była to różnica istotna statystycznie, w drugiej grupie istotności nie wykazano. Poziom metaloproteinazy 9 wśród pacjentek, które urodziły przed terminem był wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotność statys-

tyczną wykazano jedynie w populacji pacjentek rodzących drogami natury. U pacjentek, których ciążę rozwiązano cięciem cesarskim, wykazano niższe stężenie MMP-9 niż wśród pacjentek z porodem przedwczesnym w porównaniu z grupą kontrolną [34]. W swoim badaniu Poon i wsp. poszukiwali związku pomiędzy stężeniem MMP-9 i TNF-R1 (ang. *tumor necrosis factor receptor 1* – receptor dla czynnika martwicy nowotworu) a zagrażającym porodem przedwczesnym i preeklampsją. Badaniem objęto pacjentki pomiędzy 11<sup>0/7</sup> a 13<sup>6/7</sup> tygodniem ciąży zgłaszające się na rutynową wizytę położniczą. Autorzy badania uważają, że pomimo podwyższonego poziomu MMP-9 w surowicy matek, u których następnie wystąpił poród przedwczesny, marker ten nie może być uznany jako samodzielny czynnik predykcyjny porodu przedwczesnego [34]. Park i wsp. oceniali przydatność oznaczeń CRP w surowicy matki jako czynnika predykcyjnego infekcji wewnątrzmacicznej. Porównywali poziom CRP w surowicy krwi matki ze znanymi wskaźnikami infekcji wewnątrzmacicznej takimi jak: posiew płynu owodniowego, ocena liczby leuko-cytów i MMP-8 w płynie owodniowym, poziom CRP we krwi pępowinowej, ocena histologiczna łożyska oraz kliniczne cechy zakażenia u matki i dziecka po porodzie [29]. Wg autorów badania CRP oznaczane w surowicy matki może być czynnikiem predykcyjnym rozwijającego się zakażenia wewnątrzmacicznego.

## 7. Wnioski

Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że MMP-9 wydaje się być obiecującym markerem w diagnostyce porodu przedwczesnego. Podkreślić należy przy tym wysoką czułość, specyficzność i wartość predykcyjną dodatnią MMP-9 w rozpoznaniu infekcji wewnątrzmacicznej. Uzupełnienie diagnostyki o pomiar IL-6 wzmacnia jeszcze wartość wyników. Niestety ujemną stroną zastosowania omawianych markerów jest konieczność ich oznaczania w płynie owodniowym i/lub we krwi płodowej. Stwarza to określone ryzyko dla matki i płodu. Dlatego też wskazane jest poszukiwanie innych, mniej inwazyjnych markerów mogących mieć zastosowanie w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego.

## Literatura

1. Gill S. E., Parks W. C. *Rewiew Metalloproteinases and their inhibitors: regulation of wound healing*, The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2008, 40, 1334-1347
2. Kołaczowska E. *Metalloproteinaza 9 (MMP-9) jako szczególnie przedstawiciel metalloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej: Rola w napływie i apoptozie neutrofilów w reakcji zapalnej*, Postępy Biologii Komórki, 2010, 37, 2, 471-499
3. Lipka D., Boratyński J. *Metalloproteinazy MMP. Struktura i funkcja*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2008, 62, 328-336

4. Manicone A. M., Mc Guire J. K. *Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation*, Seminars in Cell & Developmental Biology, 2008,19, 34-41
5. Hrabec E., Naduk J., Stręk M. Hrabiec Z. *Kolagenazy typu IV (MMP-2 i MMP-9) i ich substraty – białka macierzy pozakomórkowej, hormony, cytokiny, hemokiny i ich receptory*, Postępy Biochemii, 2007, 53, 37-45
6. Bourbonliou D., Stetler-Stevenson W. G. *Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion*, Seminars in Cancer Biology, 2010, 20, 161-168
7. Ra H J., Parks W .C. *Mini review: Control of matrix metalloproteinase catalytic activity*, Matrix Biology, 2007, 26, 587-596
8. Świerczewski A., Kobos J., Pasiński J., Kowalska-Koprek U., Karowicz-Bilińska A. *Ekspresja metaloproteiny MMP-9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteiny TIMP-2 w łóżyskach kobiet ciężarnych wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu*, Ginekologia Polska, 2012, 83, 439-445
9. Zygmunt K., Zygmunt L. *Znaczenie metaloproteinaz i ich inhibitorów tkankowych w procesie nowotworowym*, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie, Rzeszów 2013, 3, 410-417
10. Tallant C., Marrero A., Gomis-Rüth F. X. *Matrix metalloproteinases: Fold and function of their catalytic domains*, Biochemica et Biophysica Acta, 2010, 1803, 20-28
11. Nagase H., Visse R., Murphy G. *Review: Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs*, Cardiovascular Research, 2006, 69, 562-573
12. Clark I. M., Swingler T. E., Sampieri C. L., Edwards D. R. *Review: The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors*, The International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2008, 40, 1362-1378
13. Fanjul-Fernández M., Folgueras A. R., Cabrera S., López-Otín C. *Review: Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models*, Biochemica et Biophysica Acta, 2010, 1803, 3-19
14. Brew K., Nagase H. *Review: The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): and ancient family with structural and functional diversity*, Biochemica et Biophysica Acta, 2010, 1803, 55-71
15. Brew K., Dinacarpnadian D., Nagase H. *Review: Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function*, Biochimica et Biophysica Acta, 2000, 1477, 267-283
16. Sela-Passwell N., Rosenblum G., Shoham T., Sagi I. *Structural and functional bases for allosteric control of MMP activities: can it pave the path for selective inhibition*, Biochemica et Biophysica Acta, 2010,1803, 29-38
17. Murphy G., Nagase H. *Review: Progress in matrix metalloproteinases research*, Molecular Aspects of Medicine, 2008, 29, 290-308
18. Morrison C. H. J., Butler G. S., Rodríguez D., Overall C. M. *Matrix metalloproteinase proteomics: substrates, targets and therapy*, Current Opinion in Cell Biology, 2009, 21, 645-653
19. Rodríguez D., Morrison C. H. J., Overall C. M. *Matrix metalloproteinases: what do they do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics*, Biochemica et Biophysica Acta, 2010, 1803,3 9-54

20. Stettner R., Bogusiewicz M., Rehberger T. *Rola metaloproteinaz macierzowych i ich inhibitorów w progresji raka jajnika-implikacje diagnostyczne i terapeutyczne*, Ginekologia Polska, 2009, 80, 47-53
21. Czajkowski K. *Diagnostyka porodu przedwczesnego*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, 2009, 2, 3, 165-169
22. Skoczylas M., Baczyńska M., Chudzik A., Krajewski P., Pokrzywnicka M., Kalinka J. *Późny poród przedwczesny — punkt widzenia położnika. Część I.*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2011, 4, 1, 44-48
23. Estrada-Gutierrez G., Gomez-Lopez N., Zaga-Clavellina V., Giono-Cerezo S., Espejel-Nunez A., Gonzalez-Jimenez M. A. Espino y Sosa S., Olson D. M., Vadillo-Ortega F. *Interaction between pathogenic bacteria and intrauterine leukocytes triggers alternative molecular signaling cascades leading to labor in women*, *Infection I immunity* 2010, 78, 11, 4792-4799
24. Urban J.: *Ciąża o przebiegu nieprawidłowym* [w:] Bremborowicz Grzegorz H. (red.): *Położnictwo i Ginekologia*, Warszawa, PZWL, 2008, 77-84
25. The American College of Obstetricians and Gynecologists *Premature rupture of membranes*, *Obstetrics and gynecology* 2013, 122 ,4, 918-930
26. Lewandowska-Andruszczuk I., Adamczyk-Gruszka O. *Odporność nieswoista a wystąpienie porodu przed czasem*, *Studia Medyczne* 2011, 24 ,4 ,19-27
27. Czajka R. *Leczenie porodu przedwczesnego*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2009, 2, 3, 169-172
28. Puopolo K. M. *Zakażenia bakteryjne i grzybicze* [w:] Cloherty J.P., Eichenwald E. C. Hansen A. R., Stark A. R., redaktor naukowy wydania polskiego Gadzinowski J. *Neonatologia*, Warszawa, Medipage, 2015,680-708
29. Park C. W., Yoon B. H., Park J. S. et al. *An elevated maternal serum C-reactive protein in the context of intra-amniotic inflammation is an indicator that the development of amnionitis, an intense fetal and AF inflammatory response are likely in patients with preterm labor: clinical implications*, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2013, 26, 9, 847-85312
30. Oh K. J., Park K. H., Kim S. N., Jeong E. H., Lee S. Y., Yoon H. Y. *Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta*, *Placenta*. 2011, 32, 732-736
31. Sorokin Y., Romero R., Melle L. Wapner R. J., Iams J. D., Dudley D. J., Spong C. Y., Peaceman A. M., Leveno K. J., Harper M., Caritis S. N., Miodovnik M., Mercer B. M., Thorp J. M, O’Sullivan M. J., Ramin S. M., Carpenter M. W., Rouse D. J., Sibai B. and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth, 32 weeks and adverse neonatal outcomes*, *American Journal of Perinatology*, 2010, 27, 8, 631-640
32. Kramer M. S., Kahn S. R., Platt R. W. Genest J., Chen M. F., Goulet L., Séguin L., Lydon J., McNamera H., Libman M, Dahhou M., Lamoureux J., Skogstrand K., Thorsen P. *Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth*, *Placenta*, 2010, 49, 10-14
33. Sundrani D. P., Chavan-Gautam P. M., Pisal H. R., Mehendale S. S., Joshi S. R. *Matrix Metaloproteinase-1 and -9 in human placenta during spontaneous vaginal delivery and caesarean sectioning in preterm pregnancy*, *PLoS ONE*, 2012, 7, 1, e29855

34. Poon L. C. Y., Nekrasova E., AnastassoPoulos P., Livanos P., Nicolaidis K. H. *First trimester maternal serum matrix metalloproteinase (MMP-9) and adverse pregnancy level*, Prenatal Diagnosis, 2009, 29, 553-559

### **Ocena przydatności MMP-9 w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego**

#### Streszczenie

Wstęp: Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) należą do rodziny enzymów proteolitycznych uczestniczących w degradacji białek błon podstawnych i macierzy zewnątrzkomórkowej. Ze względu na ich udział w reakcji zapalnej i procesach immunologicznych w ostatnich latach poszukuje się związku pomiędzy zwiększoną aktywnością metaloproteinaz a porodem przedwczesnym, zakażeniem błon płodowych a także infekcją wewnątrzmaciczną. Poród przedwczesny, któremu towarzyszyć może przedwczesne pęknięcie błon płodowych, uznawany jest za największy i narastający problem współczesnej perinatologii. Wśród głównych czynników prowadzących do tej patologii oprócz zaburzeń ukrwienia maciczo-łożyskowego, stresu oraz nadmiernego rozciągnięcia mięśnia macicy, wymienia się również zakażenie wewnątrzmaciczne.

Wnioski: Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że MMP-9 wydaje się być obiecującym markerem w diagnostyce porodu przedwczesnego. Podkreślić należy przy tym wysoką czułość i specyficzność MMP-9 w rozpoznaniu infekcji wewnątrzmacicznej. Niestety konieczność oznaczania tego białka w płynie owodniowym i/lub we krwi płodowej stwarza ryzyko dla matki i płodu. Dlatego też wskazane jest poszukiwanie innych, mniej inwazyjnych markerów przydatnych w diagnostyce zakażenia wewnątrzmacicznego.

Słowa kluczowe: metaloproteinaza-9, poród przedwczesny, zakażenie wewnątrzmaciczne

### **Assessment of the usefulness of MMP-9 in intrauterine infection diagnostics**

#### Abstract

Introduction: Matrix metalloproteinases (MMP) belong to a family of proteolytic enzymes which take part in the degradation of proteins in basement membranes and extracellular matrix. Due to their role in the inflammatory response and immunological processes, there has been research in recent years into a possible correlation between increased MMP activity, premature birth, amniotic sac infections and intrauterine infections. Premature birth, which can be accompanied by premature amniotic sac rupture is considered to be the greatest challenge in modern perinatology. Next to the impaired uteroplacental blood flow, stress and uterine muscle overstretch, intrauterine infections are among the leading causes of this pathology.

Conclusion: Based on the available research, it is possible to say that MMP-9 appears to be a promising indicator in preterm birth diagnosis. It is important to emphasize MMP-9's high sensitivity and specificity in recognizing intrauterine infections. Unfortunately, the necessity of testing for MMP-9 in amniotic fluid or fetal blood creates a risk for both the mother and the fetus. For that reason it is advised to look for others, less invasive markers useful in diagnosing intrauterine infections.

Keywords: matrix metalloproteinase -9, preterm labor, intrauterine infection



## **Przydatność oznaczania MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej jako markera porodu przedwczesnego**

### **1. Wstęp**

Poród przedwczesny (PP) pomimo postępu, jaki dokonał się w medycynie, pozostaje nadal jednym z najważniejszych problemów współczesnej perinatologii, głównie z powodu związanej z nim chorobowości i śmiertelności w populacji noworodków [1, 2]. Definicja porodu przedwczesnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) to ukończenie ciąży pomiędzy 22. a 37. (36<sup>6</sup>/<sub>7</sub>) tygodniem ciąży [3]. W tym przedziale czasowym wyróżniamy dodatkowo: poród bardzo przedwczesny – przed ukończeniem 32. tygodnia ciąży (<32<sup>0</sup>/<sub>7</sub>), poród średnio przedwczesny – pomiędzy 32. a 34. tygodniem ciąży (32<sup>0</sup>/<sub>7</sub>-33<sup>6</sup>/<sub>7</sub>) oraz poród późny przedwczesny – pomiędzy ukończony 34. a 37. tygodniem ciąży (34<sup>0</sup>/<sub>7</sub>-36<sup>6</sup>/<sub>7</sub>) [1]. W zależności od przyczyny porody przedwczesne dzieli się na samoistne (40-45%), porody związane z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych (PROM) i przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego (25-40%) oraz jatrogenne (25-35%) [1]. Powyższy rozkład procentowy jest charakterystyczny dla krajów rozwiniętych, natomiast w krajach rozwijających się większość porodów przedwczesnych stanowią porody samoistne (70%) i porody związane z PROM (16-21%), podczas gdy porody przedwczesne jatrogenne występują z mniejszą częstością (11-15%).

Szacuje się, że porody przedwczesne występują z częstością 5-9% wszystkich porodów w Europie oraz 12-13% w Stanach Zjednoczonych. Wciąż jednak odnotowuje się wzrost częstości ich występowania, zwołaszczając w przypadku późnego porodu przedwczesnego [1]. Częstość PP zależy od rasy, wieku kobiety ciężarnej, miejsca zamieszkania i liczebności

---

<sup>1</sup> kasiadab84@gmail.com, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.poloznictwostaszcica.umlub.pl; Klinika Noworodków z Intensywną Opieką Medyczną Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie www.szpital.rzeszow.pl

<sup>2</sup> agnieszka.malec@umlub.pl, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.poloznictwostaszcica.umlub.pl

<sup>3</sup> anna.semczuk@umlub.pl, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.poloznictwostaszcica.umlub.pl

plodów. Poród przedwczesny skutkuje urodzeniem się dziecka nie w pełni gotowego do życia pozamacicznego.

Głównymi powikłaniami wcześniactwa są: zespół zaburzeń oddychania (ZZO) i niewydolność oddechowa, bezdech, dysplazja oskrzelowo-płucna, krwawienia dokomorowe i śródczaszkowe, hipotensja, zaburzenia czynności serca, przetrwały przewód tętniczy i związane z nim następstwa, niedokrwistość, hiperbilirubinemia, zaburzenia odżywiania, martwicze zapalenie jelit, zaburzenia metabolizmu glukozy (hipoglikemia lub hiperglikemia) i wapnia (osteopenia wcześniaków), zaburzenia termoregulacji, retinopatia wcześniacza i zwiększona podatność na infekcje wtórne [4]. Najważniejszym czynnikiem etiologicznym porodu przedwczesnego jest infekcja wewnątrzmaciczna. Podczas kaskady reakcji obronnych organizmu uwalniane są mediałory stanu zapalnego, między innymi cytokiny, które aktywują prostaglandyny. Prostaglandyny biorą natomiast udział w aktywacji czynności skurczowej macicy, powodują zmiany w jej szyjce, a także uczestniczą w degradacji macierzy pozakomórkowej, przez co wpływają na przedwczesne pęknięcie błon płodowych i będące jego konsekwencją odpływanie płynu owodniowego [1]. Ryzyko rozwoju PP wskutek infekcji wewnątrzmacicznej jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego i zmniejsza się znacznie po ukończeniu 34. tygodnia ciąży. Ze względu na udział metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP – ang. *matrix metalloproteinases*) w reakcji zapalnej jednym z kierunków badawczych ostatnich lat stało się określenie przydatności MMP-9 w diagnostyce porodu przedwczesnego.

## 2. Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia MMP-9 w surowicy krwi kobiet ciążarnych, jako markera porodu przedwczesnego i przedwczesnego odpływania płynu owodniowego.

## 3. Materiały i metody

Badaniem objęto pacjentki hospitalizowane w latach 2013-2015 w Klinice Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz w Klinicznym Oddziale Ginekologii i Położnictwa Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego nr 1 w Rzeszowie. Po zapoznaniu się z przedmiotem badań, pacjentki podpisywały świadomą zgodę na udział w nim. Pozwolenie na przeprowadzenie badań wydała Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie oraz Komisja Bioetyczna Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie.

Do grupy badanej zakwalifikowano 48 ciążarnych z objawami porodu przedwczesnego, z tego 35 pacjentek (grupa A) z zachowanymi błonami płodowymi i 13 kobiet (grupa B) z przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego (PROM).

Grupę kontrolną (K) stanowiło 39 kobiet w ciąży donoszonej z niepokwiałym przebiegiem ciąży i porodu.

Kryteriami wyłączenia z badania były: ciąża mnoga, nadciśnienie w ciąży, cukrzyca i choroby autoimmunologiczne.

Analizie poddano cechy demograficzne i kliniczne, takie jak: wiek matki, kolejność porodu, czas trwania ciąży, sposób ukończenia ciąży, występowanie infekcji w czasie ciąży, ocena stanu dziecka po urodzeniu, urodzeniowa masa ciała i płeć dziecka.

Infekcję definiowano jako wystąpienie objawów klinicznych (zaburzenia oddychania, tachypnoe, niewydolność oddechowa, zaburzenia odżywiania, podwyższona temperatura ciała  $>38^{\circ}\text{C}$ ) i/lub podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego ( $>10\text{ mg/l}$ ) ocenianego trzykrotnie w przebiegu 48 godzin od urodzenia.

Stan dziecka po urodzeniu oceniano w Skali Apgar. Po upływie 1., 3., 5. i 10. minuty życia punktowano częstość akcji serca, sposób oddychania, napięcie mięśniowe, zabarwienie skóry oraz reakcje na bodziec. Za każdą z ocenianych cech dziecko mogło otrzymać od 0 do 2 punktów, które następnie sumowano. Jeśli noworodek otrzymał łącznie od 7 do 10 punktów, jego stan określano jako dobry; 4-6 punktów — stan średni (średniego stopnia zamartwica), natomiast ocena między 0-3 punkty kwalifikowała noworodka jako urodzonego w stanie ciężkim, (w ciężkiej zamartwicy).

Materiał do badań stanowiła surowica krwi pobrana z żyły odłokciowej od matek bezpośrednio po urodzeniu dziecka.

W surowicy oznaczono stężenie metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9) metodą ELISA, używając komercyjnych testów opartych na reakcjach immunologicznych. Oznaczeń dokonano zgodnie z procedurami zalecanymi przez producenta.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego SPSS 21. Jako miar położenia używano średniej oraz mediany, jako miar rozproszenia — odchylenia standardowego, minimum i maksimum. Do oceny porównawczej cech mierzalnych użyto testu nieparametrycznego U-Mana Witney'a, a porównania cech niemierzalnych dokonano przy użyciu testu  $\chi^2$ .

#### **4. Wyniki**

Średni wiek kobiet w grupie A wynosił  $27,6 \pm 5,1$ , w grupie B —  $31,8 \pm 5,9$ , a w grupie K —  $30,4 \pm 4,1$  lat. W grupie A jedna pacjentka miała poniżej 18 lat (2,8%), a jedna ponad 40 lat (2,8%), w grupie B jedna kobieta miała ponad 40 lat (7,6%), w grupie K wiek kobiet zawierał się w przedziale 18-40 lat. W grupie A rodziły pacjentki istotnie młodsze niż kobiety z grupy kontrolnej,  $p=0,07$ , czy pacjentki z grupy B,  $p=0,045$ .

We wszystkich badanych grupach najczęstszym sposobem zakończenia ciąży było cięcie cesarskie — 30 przypadków (85,7%) w grupie A, 13 (100%) w grupie B oraz 35 (89,7%) w grupie K.

Dla większości pacjentek z grupy badanej i z kontrolnej był to pierwszy poród — odpowiednio dla 19 (54,3%) kobiet z grupy A, 7 (53,8%) z grupy B i 19 (48,7%) z grupy K.

W każdej z analizowanych grup urodziło się więcej chłopców niż dziewczynek, było to odpowiednio 19 noworodków płci męskiej w grupie A (54,3%), 7 w grupie B (53,8%) i 17 w grupie K (43,6%).

Średni czas trwania ciąży w grupie A wynosił  $33,0 \pm 2,8$  tygodni, w grupie B –  $31,7 \pm 3,1$  a w grupie kontrolnej –  $39,1 \pm 1,1$  tygodni. Statystycznie częściej ciążę kończyły się przedwcześnie w grupie z PROM w porównaniu do grupy kontrolnej,  $p=0,000$ , oraz w grupie bez PROM w porównaniu do grupy K,  $p=0,000$ . Pomiedzy grupą A i B nie znaleziono natomiast różnic dotyczących czasu trwania ciąży.

Tabela 1. Analiza cech demograficznych i klinicznych w grupach badanych i w grupie kontrolnej

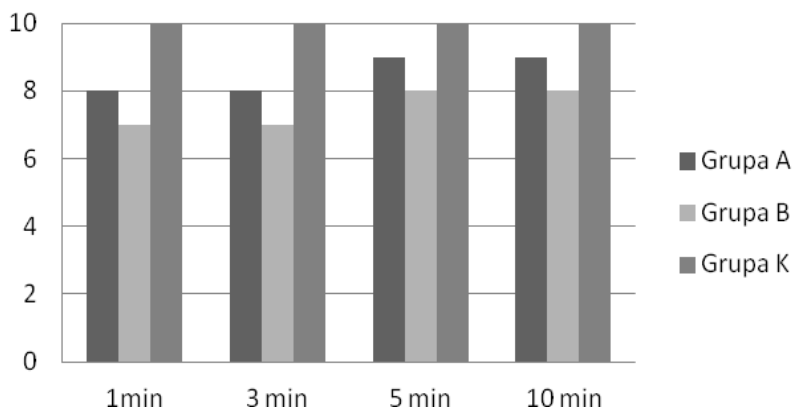
		Grupa A n=35	Grupa B n=13	Grupa K n=39	p
Wiek matki (lata)		$27,6 \pm 5,1$	$31,8 \pm 5,9$	$30,4 \pm 4,1$	A vs K $p=0,007$ A vs B $p=0,045$ B vs K NS
Długość trwania ciąży (tygodnie)		$33,0 \pm 2,3$	$31,7 \pm 3,1$	$39,1 \pm 1,1$	A vs K $p=0,00$ B vs K $p=0,00$ A vs B NS
Liczba porodów	1	19 (54,3%)	7 (53,8%)	19 (48,7%)	NS
	2	10 (28,6%)	3 (23,1%)	11 (28,2%)	
	$\geq 3$	6 (17,1%)	3 (23,1%)	9 (23,1%)	
Sposób zakończenia ciąży	CC	30 (85,7%)	13 (100%)	35 (89,7%)	NS
	PSN	5 (14,3%)	0	4 (10,3%)	
Urodzeniowa masa ciała (g)		$2153,71 \pm 734,4$	$1824,6 \pm 719,3$	$3230,0 \pm 502,9$	A vs K $p=0,00$ B vs K $p=0,00$
Infekcja w ciąży		6 (17,1%)	1 (7,7%)	0	A vs K $p=0,007$
Płeć	M	19 (54,3%)	7 (53,8%)	17 (43,6%)	NS
	Ż	16 (45,7%)	6 (46,2%)	22 (56,4%)	
Apgar	1'	8	7	10	A vs K $p=0,00$ B vs K $p=0,00$ A vs B NS
	3'	8	7	10	
	5'	9	8	10	
	10'	9	8	10	

Źródło: Opracowanie własne

Średnia urodzeniowa masa ciała noworodka w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio:  $2153,7 \pm 734,4$  g dla noworodków matek z grupy A,  $1824,6 \pm 719,3$  g dla grupy B oraz  $3230,0 \pm 502,9$  g dla grupy kontrolnej. Stwierdzono istotnie mniejszą urodzeniową masę ciała noworodków matek z grupy A w porównaniu z dziećmi matek z grupy K,  $p=0,000$ . Podobne różnice zaobserwowano pomiędzy grupą noworodków matek z PROM i grupą kontrolną,  $p=0,000$ .

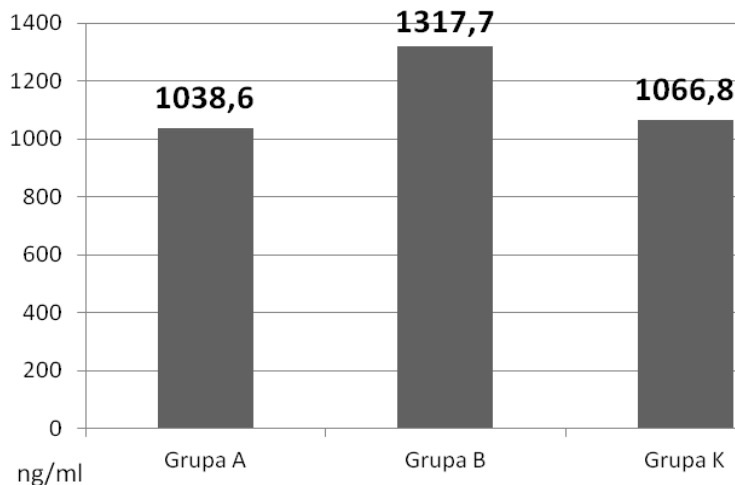
Infekcję wewnątrzmaciczną rozpoznano u 6 (17,1%) kobiet z porodem przedwczesnym oraz u 1 (7,7%) pacjentki z PROM. Zanotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie infekcji w grupie A w porównaniu do grupy kontrolnej.

Najniższą wartość mediany oceny w skali Apgar odnotowano u wcześniaków matek z PROM. W 1 i 3 minucie dzieci otrzymały 7 punktów, natomiast w 5 i 10 – 8 punktów. Minimalna wartość punktów w 1 i 3 minucie wynosiła 3, w 5 minucie – 4, a w 10 minucie – 6 punktów. Maksymalna wartość punktów otrzymanych w 1, 3, 5 i 10 minucie w grupie B wynosiła 10 punktów. W grupie A mediana dla 1 i 3 minuty życia wynosiła 8, podczas gdy dla 5 i 10 minuty – 9. Minimalną ocenę 1 punktu otrzymały dzieci w 1 i 3 minucie, najniższa ocena w 5 i 10 minucie wynosiła 4 punkty. Również w tej grupie maksymalna wartość punktów otrzymanych w 1, 3, 5 i 10 minucie wyniosła 10. W grupie K mediana punktacji w każdej minucie stanowiła 10. W grupie kontrolnej najniższe wartości punktacji Apgar w poszczególnych minutach wynosiły odpowiednio 4, 6, 7, 8 dla 1, 3, 5 i 10 minuty. Analizując medianę punktacji w skali Apgar w poszczególnych minutach życia, zauważono różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą A i K oraz grupą B i K. Wynik przedstawiono w Tabeli 1 oraz na Wykresie 2.



Wykres 2. Mediana punktacji Apgar w poszczególnych minutach życia noworodka w grupach badanych i kontrolnej [opracowanie własne]

Wartość mediany (zakres) stężenia MMP-9 w grupie A wynosiła 1038,6 (229,2-2491,8) ng/ml, w grupie B – 1317,7 (379,6-2697,8) ng/ml, a w grupie kontrolnej 1066,8 (436,2-2099,9) ng/ml. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych pomiędzy grupami badanymi a grupą kontrolną.



Wykres 3. Mediana stężenia MMP-9 w surowicy krwi kobiet ciężarnych w grupach badanych i kontrolnej [opracowanie własne]

## 5. Omówienie wyników

Częstotliwość porodów przedwczesnych pomimo poprawy opieki okołoporodowej i rozwoju diagnostyki stanowi jeden z najistotniejszych problemów współczesnego położnictwa. Poród przedwczesny uważany jest za główną przyczynę powikłań okołoporodowych, zwiększonej zachorowalności oraz śmiertelności w populacji noworodków.

Wśród najważniejszych czynników zwiększających ryzyko porodu przedwczesnego wymienia się przebyty poród przedwczesny, ciążę mnogie, liczne ciążę, niski statut socjoekonomiczny, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, krwawienia i krwotoki przedporodowe, niewydolność cięśniowo-szyjkową, wady macicy, infekcje wewnątrzmaciczne, zapalenie pochwy, infekcje dróg moczowych oraz choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Biorąc pod uwagę czynniki demograficzne, największą rolę przypisuje się wiekowi matki zarówno poniżej 18, jak i powyżej 40 roku życia [5-11]. Piekarska i wsp. [10] w swoich badaniach przeprowadzonych w populacji kobiet polskich potwierdziła związek porodu przedwczesnego z wiekiem kobiety ciężarnej, w naszym badaniu nie potwierdziliśmy jednak tej

zależności. W analizowanych przez nas grupach odsetek pacjentek bardzo młodych lub w starszym wieku był jednak niewielki.

Istotnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego wymienianym w literaturze są także przebyte liczne ciążę i porody. W Polsce badania dotyczące tego zagadnienia przeprowadzała m.in. Kwiatkowska i wsp. [12]. Potwierdziła ona, że wielorództwo zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego prawie czterokrotnie. Aikinbami i Simonsen potwierdzili również wzrost ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego w zależności od kolejności porodu u młodych pacjentek [13, 14]. W badaniach przeprowadzonych w naszym ośrodku nie potwierdziliśmy związku pomiędzy wielokrotnością porodów a zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, jakkolwiek pacjentek, które urodziły trzecie bądź kolejne dziecko, było jedynie 6 (17,1%) w grupie A, 3 (23,1%) w grupie B i 9 (23,1%) w grupie kontrolnej.

Czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego potwierdzonym w przeprowadzonych przez nas badaniach była natomiast infekcja przebyta w czasie ciąży. Liczni autorzy potwierdzają również taką zależność. W swoich badaniach Leyal [15] opisywał wpływ infekcji u kobiety ciężarnej na rozwój zakażenia wrodzonego u jej potomstwa. W badanej przez nas populacji infekcja w ciąży wystąpiła u 17,1% pacjentek z grupy A oraz u 7,7% pacjentek z grupy B.

Ze względu na ryzyko zwiększonej chorobowości i umieralności noworodków urodzonych przedwcześnie stale poszukuje się czynników, które byłyby jednoznacznymi wskaźnikami zagrożenia przedwczesnym porodem. Biorąc pod uwagę, że objawy kliniczne są często bardzo niecharakterystyczne, poszukuje się markerów biochemicznych spełniających zarówno kryterium czułości, jak i specyficzności. Do takich zaliczamy m.in. markery stanu zapalnego.

Oh i wsp. porównywali stężenie MMP-9 i interleukiny 6 (IL-6) w płynie owodniowym oraz białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi matek z objawami porodu przedwczesnego lub przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego bez czynności skurczowej macicy. W badaniu oceniano przydatność analizowanych markerów w przewidywaniu zapalenia błon płodowych lub zakażenia wewnątrzmacicznego [16]. Autorzy zauważyli, że pomiary stężenia zarówno CRP, jak i MMP-9 i IL-6, są przydatne w rozpoznawaniu zapalenia błon płodowych, natomiast MMP-9 w porównaniu do pozostałych markerów jest bardziej czułym i specyficznym parametrem zakażenia wewnątrzmacicznego. Oh i wsp. podkreślili jednak, że przy ujemnym wyniku posiewu płynu owodniowego pobranego w celu diagnostyki *chorioamionitis* najbardziej przydatne wydaje się oznaczenie poziomu CRP w surowicy ciężarnych [16]. Sorokin i wsp. określali przydatność IL-6, CRP i MMP-9 ocenianego w surowicy kobiet ciężarnych w przewidywaniu porodu przedwczesnego przed ukończeniem 32 tc. Ocenili oni, że podwyższone

stężenie IL-6 i CRP powyżej 90 centyla (określonego dla tej grupy badanej) korelowało z porodem przedwczesnym przed ukończeniem 32 tc., nie zaobserwowano jednak takich korelacji dla MMP-9 [17]. Kramer z zespołem badawczym ocenił z kolei przydatność cytokin, metaloproteinaz i białka C-reaktywnego w rozpoznaniu porodu przedwczesnego. Badacze oznaczali stężenie tych markerów w surowicy krwi kobiet ciężarnych. W przeciwieństwie do badań po kierownictwem Sorokina, Romero i Melle'a autorzy wykazali, że stężenie MMP-9 w grupie pacjentek z PP, było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Zespół Kramera nie wykazał podwyższonego stężenia MMP-9 u pacjentek z bakteryjnym zakażeniem pochwy i histologicznie potwierdzonym zapaleniem łożyska [18]. Sundrani, Chavan-Gautam i Pital nadzorowali natomiast badania korelacji stężenia MMP-1 oraz MMP-9 z porodem przedwczesnym oraz zależności pomiędzy poziomem tych markerów a rodzajem porodu (poród drogami natury vs cięcie cesarskie) [19]. Autorzy oceniali stężenie MMP-1 i MMP-9 w łożysku po porodzie. Wykazali podwyższenie stężenia MMP-1 w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie pacjentek rodzących drogami natury była to różnica istotna statystycznie, w drugiej grupie, w której poród zakończył się cięciem cesarskim, istotności nie wykazano. Poziom MMP-9 w grupie pacjentek, które urodziły przed terminem, był wyższy niż w grupie rodzących o czasie, przy czym w populacji pacjentek rodzących drogami natury była to różnica istotna statystycznie. Interesującym wydaje się, że w grupie pacjentek, których ciążę rozwiązano cięciem cesarskim, wykazano niższe stężenie MMP-9 wśród pacjentek z porodem przedwczesnym w porównaniu z kobietami rodzącymi o czasie [19]. Poon ze swoimi współpracownikami poszukiwał związku pomiędzy stężeniem MMP-9 a zagrażającym porodem przedwczesnym i preeklampsją. Autorzy zaobserwowali podwyższony poziom MMP-9 w surowicy matek, u których wystąpił poród przedwczesny. Jednak marker ten według autorów nie może być uznany jako samodzielny czynnik predykcyjny porodu przedwczesnego [20]. Warto zaznaczyć, że właściwa aktywność metaloproteinazy 9 w kosmkach łożyskowych obrazuje ich prawidłowe funkcjonowanie i budowę [21], a nadmierna ekspresja może prowadzić do wielu chorób.

## 6. Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że stężenie MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej nie wydaje się być wystarczająco czułym parametrem do prognozowania wystąpienia porodu przedwczesnego oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych.



## Literatura

1. Skoczylas M., Baczyńska M., Chudzik A., Krajewski P., Pokrzywnicka M., Kalinka J. *Późny poród przedwczesny – punkt widzenia położnika. Część I.*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2011, 4, 1, 44-48
2. Skoczylas M., Baczyńska M., Chudzik A., Krajewski P., Pokrzywnicka M., Kalinka J. *Późny poród przedwczesny – punkt widzenia położnika. Część II.*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2011, 4, 2, 65-69
3. Urban J. *Nieprawidłowy czas trwania ciąży* [w:] Bręborowicz G. H. *Położnictwo i ginekologia t. 1.*, PZWL 2008, Wydanie I
4. Smith V. C. *Noworodki z grupy wysokiego ryzyka: występowanie, ocena, postępowanie i rokowania* [w:] Cloherty J. P., Eichenwald E. C. Hansen A. R., Stark A. R., red. nauk. wyd. polskiego Gadzinowski J. *Neonatologia*, Medipage, Warszawa 2015, 84-101
5. Bręborowicz G. H. (red). *Zagrażający poród przedwczesny. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej*, Lubelski Biuletyn Ginekologiczno-Położniczy, 2007, 2, 35-47
6. Czajka R. *Leczenie porodu przedwczesnego*, Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, 2009, 2, 3, 169-172
7. Milewicz T., Hejnar J., Jach R. Jaworowski A. P., Piskorz T., Gach A., Krzysiek J. *Bakteryjna choroba pochwy a ryzyko zagrożenia porodem przedwczesnym*. Przegląd Lekarski, 2010, 67, 2, 119-122
8. Czajkowski K. *Diagnostyka porodu przedwczesnego*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, 2009, 2, 3, 165-168
9. Makowiec-Dabrowska T., Hanke W., Sobala W., Radwan-Włodarczyk Z., Koszada-Włodarczyk W. *Ryzyko wybranych patologii położniczych (wcześnieactwo, hipotrofia) u ciężarnych zatrudnionych w warunkach pracy niezgodnych z aktualnym stanem prawnym dotyczącym kształtowania intensywności pracy i warunków pracy dla kobiet w ciąży*, Medycyna pracy, 2003, 54, 5, 415-425
10. Piekarska E., Krasomski G., Dominowska J., Tabor E. *Ocena wpływu wybranych czynników socjalno-demograficznych na przedwczesne zakończenie ciąży i urodzeniową masę ciała noworodków*, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, 2010, 3, 4, 277-281
11. Austin M. P., Leader L. *Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms*, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2000, 40, 331-337
12. Kwiatkowska M., Pokrzywnicka M., Krajewski P. *Analiza porównawcza sposobu urodzenia, urodzeniowej masy i długości ciała, oraz wewnątrzmacicznego wzrostu płodu u noworodków matek licznych wieloródek i noworodków matek pierwiastek*. Perinatologia, Ginekologia i Neonatologia, 2008, 1, 2, 116-120
13. Aikinbami L. J., Schoendorf K. C., Kiely J. L. *Risk of preterm birth in multiparous teenagers*, Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 2000, 154, 11, 1101-1107

14. Simonsen S. M., Lyon J. L., Alder S. C., Varner M. W. *Effect of grand multiparity on intrapartum and newborn complications in young women*, *Obstetrics and Gynecology*, 2005, 106, 3, 454-460
15. Leal Y. A., Álvarez-Nemegyei J., Velázquez J. R., Rosado-Quiab U., Diego-Rodríguez N., Paz-Baeza E., Dávila-Velázquez J. *Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up*, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012, 12, 48
16. Oh K. J., Park K. H., Kim S. N., Jeong E. H., Lee S. Y., Yoon H. Y. *Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta*, *Placenta*. 2011, 32, 732-736
17. Sorokin Y., Romero R., Melle L. Wapner R. J., Iams J. D., Dudley D. J., Spong C. Y., Peaceman A. M., Leveno K. J., Harper M., Caritis S. N., Miodovnik M., Mercer B. M., Thorp J. M., O'Sullivan M. J., Ramin S. M., Carpenter M. W., Rouse D. J., Sibai B. and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth, 32 weeks and adverse neonatal outcomes*, *American Journal of Perinatology*, 2010, 27, 8, 631-640
18. Kramer M. S., Kahn S. R., Platt R. W. Genest J., Chen M. F., Goulet L., Séguin L., Lydon J., McNamera H., Libman M, Dahhou M., Lamoureux J., Skogstrand K., Thorsen P. *Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth*, *Placenta*, 2010, 49, 10-14
19. Sundrani D. P., Chavan-Gautam P. M., Pisal H. R., Mehendale S. S., Joshi S. R. *Matrix Metalloproteinase-1 and -9 in human placenta during spontaneous vaginal delivery and caesarean sectioning in preterm pregnancy*, *PLoS ONE*, 2012, 7, 1, e29855
20. Poon L. C. Y., Nekrasova E., Anastassopoulos P., Livanos P., Nicolaides K. H. *First trimester maternal serum matrix metalloproteinase (MMP-9) and adverse pregnancy level*, *Prenatal Diagnosis*, 2009, 29, 553-559
21. Świerczewski A., Kobos J., Pasiński J., Kowalska-Koprek U., Karowicz-Bilińska A. *Ekspresja metaloproteiny MMP-9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteiny TIMP-2 w łożyskach kobiet ciężarnych wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu*, *Ginekologia Polska*, 2012, 83, 439-445

## **Przydatność oznaczania MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej jako markera porodu przedwczesnego**

Streszczenie

Wstęp: Poród przedwczesny jest jednym z najistotniejszych problemów współczesnej perinatologii. Wśród głównych przyczyn tej patologii wymienia się infekcje wewnątrzmaciczne. Ze względu na udział metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP) w reakcji zapalnej jednym z kierunków badawczych ostatnich lat stało się określenie przydatności MMP-9 w diagnostyce porodu przedwczesnego.

Cel pracy: Ocena stężenia MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej jako markera porodu przedwczesnego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 35 ciężarnych z objawami porodu przedwczesnego będących w 33,0 tygodniu ciąży (grupa A) oraz 13 ciężarnych z objawami porodu przedwczesnego i przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego, będących w 31,7 tygodniu ciąży (grupa B). Grupę kontrolną (K) stanowiło 39 kobiet w ciąży donoszonej. U wszystkich kobiet grupy badanej i kontrolnej oceniano stężenie MMP-9 w surowicy krwi żyłnej bezpośrednio przed porodem. Parametr mierzono metodą ELISA.

Wyniki: Wartość mediany stężenia MMP-9 w grupie A wynosiła 1038,6 ng/ml, natomiast w grupie B – 1317,7 ng/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej – 1066,8 ng/ml. Nie wykazano różnic statystycznie istotnych w stężeniu MMP-9 pomiędzy grupami badanymi a grupą kontrolną.

Wnioski: Stężenie MMP-9 w surowicy krwi ciężarnej nie wydaje się wystarczająco czułym parametrem do prognozowania wystąpienia porodu przedwczesnego.

Słowa kluczowe: poród przedwczesny, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, PROM, metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej, MMP-9

## **Maternal serum MMP-9 concentration as risk factor of preterm birth**

Abstract

Objective: Premature birth is one of the most significant challenges of modern perinatology. Among its main causes are intrauterine infections. Due to the role of matrix metalloproteinases (MMP) in the inflammatory response, one of recent years' research purposes has been the assessment of MMP-9's utility in diagnosing the preterm births.

Study design: Evaluation of MMP-9 concentration in pregnancy blood serum as an indicator of premature birth.

Material and methods: Serum MMP-9 was evaluated in 87 pregnant women during labor. 39 of them presented in term labor following an uncomplicated pregnancy (Group K); 35 of them presented with preterm labor and intact membranes (Group A) and 13 of them were at preterm labor and premature rupture of membranes (Group B).

Maternal serum concentration of MMP-9 was determined using enzymeliked immunoassay. Results: Median MMP-9 concentration was 1038,6 ng/ml in Group A, 1317,7 ng/ml in Group B and 1066,8 ng/ml in the control group. There were no statistically significant differences in MMP-9 concentration between the test groups and the control group.

Conclusion: MMP-9 concentration in serum of pregnant women with preterm labor does not seem to be a precise enough indicator in diagnosing premature births.

Keywords: Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, PROM, metalloproteinases, MMP-9

## **Badania doświadczalne nad wykorzystaniem nowoczesnych środków hemostatycznych**

### **1. Wstęp**

Konsekwencjami zaburzeń hemostazy nauka interesuje się już od wielu dziesięcioleci. Od najwcześniejszych lat stosowano różne metody mające na celu zatamowanie krwawienia, które w dużej części przypadków kończyło się śmiercią. Stosowano do tego celu produkty pochodzenia zwierzęcego oraz roślinnego, których składniki do dziś wykorzystywane są w medycynie. Wraz ze zwiększającą się wiedzą z zakresu medycyny powstawały różne metody oraz środki pomagające w opanowaniu nadmiernej utraty krwi [1].

Hemostazę definiuje się jako zespół procesów, które mają na celu utrzymanie krwi w stanie płynnym w łożysku naczyniowym i zapobieganie wynaczynieniu, kiedy zostanie uszkodzone ciągłość ściany naczynia bez względu na rodzaj czynnika uszkodzającego. Do głównych elementów odpowiadających za procesy hemostazy zalicza się płytki krwi, ścianę naczyń krwionośnych, osoczkowy układ krzepnięcia, endogenne inhibitory krzepnięcia oraz układ fibrynolizy. Czynnikiem, który także ma wpływ na ten proces jest strumień przepływającej krwi [2].

Metody hamowania krwotoków podzielić można na działania polegające na podaniu odpowiednich preparatów farmakologicznych oraz na działania w obrębie miejsca krwawienia, które polegają na łączeniu tkanek lub zamknięciu światła naczyń krwionośnych. Farmakologiczne środki przeciwkrwotoczne stosowane do zmniejszenia i opanowania krwawienia podzielić można na 4 grupy ze względu na mechanizm działania, są to: środki skracające czas krzepnięcia, kurczące naczynia krwionośne, środki przeciw-

---

<sup>1</sup> mateusz.stojko@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

<sup>2</sup> paulinna.musial@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

<sup>3</sup> marta.helka@gmail.com, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

<sup>4</sup> jstojko@sum.edu.pl, Zakład Higieny, Bioanalizy i Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, www.sum.edu.pl

krwotoczne stosowane miejscowo oraz preparaty krwi i płyny krwiozastępcze. Najczęściej stosowanymi preparatami są te, zawierające substytuty czynników krzepnięcia, coraz częściej rekombinowane, w celu zwiększenia skuteczności, preparaty zawierające trombinę – enzym biorący udział w procesie krzepnięcia, którym nasączone są różnego rodzaju gąbki, gazy czy tampony lub leki działające poprzez wytrącenie białek z surowicy, które działają ściągająco i denaturująco na białka, dzięki czemu tworzą elastyczną warstwę na uszkodzonych ścianach naczyń, przez co czopują drobne naczynia krwionośne. Przykładami tych ostatnich mogą być 0,5% chlorek żelazawy, tanina, ałuny czy chlorek glinu [3, 4].

Wraz z rozwojem badań nad materiałami polimerowymi mającymi zastosowanie w medycynie na rynku pojawiają się coraz nowsze i lepsze preparaty i środki ułatwiające tamowanie i ograniczenie krwawień, nawet tych najbardziej rozległych. Początkowo skupiano się głównie na tworzeniu materiałów, z których można byłoby tworzyć szwy wykazujące się całkowitym bezpieczeństwem stosowania, biogodnością i brakiem toksyczności oraz ze względu na zastosowanie, odmiennymi właściwościami wynikającymi z różnego składu jednostek polimerowych. Szwy można podzielić na wchłanialne oraz na niewchłanialne. Szwy wchłanialne charakteryzują się absorpcją po kilkudziesięciu dniach co warunkuje zmniejszenie siły podtrzymania tkankowego po kilku do kilkunastu dniach i stosowane są głównie w chirurgii ogólnej, szyciu skóry, ginekologii, położnictwie, urologii, okulistyce i stomatologii. Szwy niewchłanialne natomiast, stosuje się między innymi w kardiochirurgii, chirurgii naczyniowej, neurochirurgii oraz chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej [5]. Stosowanie takiego rozwiązania obarczone jest jednak wieloma wadami. Niektóre narządy jak na przykład wątroba czy inne narządy miękkie są trudnymi organami do zastosowania takiej właśnie metody hamowania krwotoku. Czas także działa na niekorzyść pacjenta – niektóre rany wymagają natychmiastowego opatrzenia i zatamowania groźnego dla życia i zdrowia pacjenta krwawienia, dlatego nowoczesna chirurgia wykorzystuje do tego celu preparaty łączące ze sobą różne mechanizmy działania. Są to preparaty zawierające składniki pochodzące z osocza ludzkiego lub tkanek zwierzęcych często w połączeniu z nowoczesnymi środkami opartymi o biomateriały. Produkty te można podzielić na: preparaty hemostatyczne, preparaty hemostatyczne i zabezpieczające przed ewentualnym zakażeniem miejsca operowanego, preparaty łączące tkanki oraz preparaty uszczelniające zespolenia chirurgiczne.

Alternatywą dla klasycznych szwów czy diatermii są obecnie kleje tkankowe oraz preparaty na bazie kolagenu i żelatyny w skład, których wchodzi polimer oraz czynniki przyspieszające krzepnięcie krwi. Kleje tkankowe to płynne środki, składające się głównie z fibrynogenu oraz trombiny, najczęściej pochodzenia ludzkiego, co zmniejsza odpowiedź

immunologiczną w miejscu podania. W miejscu aplikacji dochodzi do interakcji mającej na celu utworzenie stabilnego skrzepu z fibryny. Jego wytrzymałość mechaniczna zależy głównie od stężenia fibrynogenu, natomiast szybkość powstawania skrzepów od stężenia trombiny. Najnowsze środki tego typu zostały wzbogacone między innymi o kwas traneksamowy o działaniu przeciwkrwotocznym [6] lub inhibitory fibrynolityczne. Inne zaś wymagają krwi jako źródła fibrynogenu. Klej taki złożony jest z matrycy opartej na żelatynie i kolagenie bydłęcym, trombiny oraz mikrogranulek usieciowanych aldehydem glutarowym, które podczas kontaktu z krwią pęcznią i wywołuje efekt podobny do tamponady. Ten mechanizm pozwala na jeszcze sprawniejsze kontrolowanie krwawienia w porównaniu z innymi hemostykami. Znalazły one zastosowanie w zamykaniu ran skórnych, obliteracji żyłaków przełyku i dna żołądka czy w zespoleniu skóry i powięzi. Zaletą stosowania klejów, jako środka łączącego tkanki, jest szybka i łatwa aplikacja co znacznie skraca czas zabiegu oraz nieinwazyjność metody, która jest lepiej tolerowana przez pacjenta. Preparaty tego typu polimeryzują natychmiast po kontakcie z tkanką oraz stanowią barierę antybakteryjną, która zabezpiecza ranę.

Innym nowoczesnym rozwiązaniem są siatki lub gąbki na bazie kolagenu bądź żelatyny, które mogą zawierać również dodatkowe czynniki przyspieszające krzepnięcie krwi. Naturalne pochodzenie głównych składników tych hemostatyków warunkuje dużą biogodność. Wskazaniami do stosowania tego typu produktów są także duże krwawienia związane np. z resekcją wątroby czy usunięciem guzów nowotworowych. Produkty te są absorbowane w przebiegu naturalnych procesów zachodzących w organizmie, co zmniejsza czas oraz ewentualny ból przy wyciąganiu szwów. Podobne właściwości wykazują produkty na bazie żelatyny, do których szybko przylegają płytki krwi co warunkuje szybki przebieg naturalnych procesów krzepnięcia. Produkty te, dzięki swojej strukturze wchłaniają także krew oczyszczając pole operacyjne [7, 8].

Rozwój minimalnie inwazyjnych technik chirurgii zaowocował powszechnym użyciem najnowszych środków hemostatycznych w codziennej praktyce chirurgicznej. Najnowsze badania sugerują, że mogą one być stosowane przez wszystkich lekarzy specjalistów. Odgrywają także ogromną rolę w chirurgii oszczędzającej i pozwalają uniknąć szwów i elektrokoagulacji zwiększając komfort pacjenta oraz zmniejszając ból. Na razie nie powinny one być traktowane jako zamienniki dla konwencjonalnych metod chirurgicznych, ale raczej jako uzupełniające środki pomocnicze w celu poprawy wyników operacyjnych, ale przy dalszym rozwoju badań nad zmniejszeniem inwazyjności zabiegów, mogą stać się skuteczniejsze od powszechnych metod stosowanych dotychczas.

## **2. Cel i założenia**

Celem prowadzonych badań i analiz była ocena skuteczności nowoczesnych środków hemostatycznych w odniesieniu do tradycyjnych metod przywracania hemostazy poprzez wywołanie w warunkach eksperymentu na zwierzętach rany z niekontrolowanym wpływem krwi oraz doprowadzenie do wytworzenia skutecznej hemostazy. Jednocześnie jako zadanie badawcze postawiono sobie ocenę tego procesu w czasie.

## **3. Materiał i metody**

Materiałem wykorzystanym do badań były ważące 50kg świnię rasy Polska Biała Zwisloucha, które zgodnie z procedurami zostały poddane anestezji oraz analgezji. W warunkach doświadczalnego bloku operacyjnego przeprowadzono zabieg laparotomii w trakcie którego wykonano resekcję klinową nerki, dokonano częściowego usunięcia płata wątroby oraz uszkodzenia opon mózgowych. Rany kontrolne stanowiły ubytki zaopatrywane w sposób tradycyjny, natomiast grupę badaną stanowiły rany zaopatrywane nowoczesnymi preparatami hemostatycznymi. Do badań wykorzystane zostały gąbki hemostatyczne jak i kleje tkankowe. Badania wykonano w oparciu o zgodę Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach.

## **4. Wyniki badań**

W trakcie realizacji założonych procedur doświadczalnych po wyłonieniu płata wątroby dokonano uszkadzającego nacięcia na długości około 7 cm uzyskując intensywny krwotok miąższowy (Rysunek 1).



Rysunek 1. Zabieg uszkodzenia płata wątroby [opracowanie własne]

Na powierzchnię boczną zaaplikowano preparat hemostatyczny. Zaopatrzone oba brzegi uszkodzonego płata wątroby pokrywając je cienką warstwą badanego hemostatyku (Rysunek 2). Wykonanie aplikacji powierzchniowej doprowadziło do uzyskania całkowicie szczelnego opatrunku bez cech krwawienia. Następnie zbliżono oba brzegi płata wątroby uzyskując ich trwałe zespolenie (Rysunek 3). Trwałość uzyskanego zespolenia oceniano po okresie 30, 60 i 90 minut stwierdzając w ocenie wzrokowej całkowity brak krwawienia oraz w ocenie mechanicznej trwałość zespolenia miejsca uszkodzenia.



Rysunek 2. Aplikacja preparatu hemostatycznego [opracowanie własne]



Rysunek 3. Hemostaza oraz łączenie brzegów rany [opracowanie własne]



Kolejną realizowaną doświadczalną procedurą chirurgiczną było uzyskanie trwałej hemostazy w przypadku uszkodzenia nerki. Po wydobyciu nerki oraz zaklemowaniu jej szypuły przeprowadzano procedurę uszkodzenia jej ciągłości uzyskując wypływ krwi z powierzchni narządu (Rysunek 4).



Rysunek 4. Doświadczalne krwawienie z nerki [opracowanie własne]



Rysunek 5. Wykorzystanie opatrunku hemostatycznego [opracowanie własne]

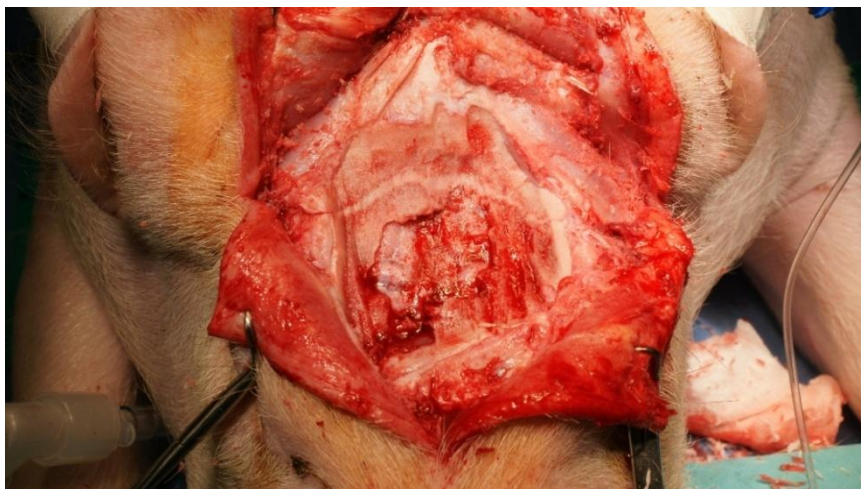
W omawianej procedurze wykorzystano opatrunek hemostatyczny. Na powierzchnię uszkodzoną aplikowano suchy opatrunek hemostatyczny. Przez okres dwóch minut przytrzymywano pod suchym jałowym kompresem. Po tym czasie usuwano gazik wcześniej spłukując go roztworem soli fizjologicznej. Następnie przywracano krążenie nerkowe zdejmując klemę z szypuły nerkowej. Ocena skuteczności zastosowanej metody prowadzona była w okresie 30, 60 i 90 minut od przywrócenia krążenia nerkowego. W efekcie przeprowadzonej obserwacji wykazano całkowite uszczelnienie powierzchni narządu oraz brak cech wypływu bądź przesiekania krwi w obrębie wytworzonej rany (Rysunek 5).

Ostatnią z zaplanowanych do realizacji procedur było wywołanie doświadczalnego krwawienia z powierzchni mózgu. W ramach realizowanej procedury dokonano odsłonięcia struktur płatów czołowych doprowadzając do niekontrolowanego krwawienia (Rysunek 6).



Rysunek 6. Krwawienie z powierzchni mózgu [opracowanie własne]

W obrębie rany operacyjnej zastosowano aplikację piany trombinowej wypełniając nią cały ubytek tkankowy (Rysunek 6). Po wypełnieniu ubytku pianę delikatnie dociśnięto formując ją do brzegów powierzchni rany. Po upływie 2 minut, obserwowano czy doszło do zatrzymania krwawienia, a nadmiar piany wypłukiwano uzyskując efekt całkowitej hemostazy (Rysunek 7). Czas obserwacji po aplikacyjnej wynosił odpowiednio 30, 60 i 90 minut od czasu zakończenia aplikacji. W tym okresie nie odnotowano żadnych cech wypływu wycieczonej krwi oraz brak cech przesiąkania.



Rysunek 7. Hemostaza z wykorzystaniem piany trombinowej [opracowanie własne]

## 5. Podsumowanie

Powszechnie wiadomy wydaje się fakt, iż głównymi wyzwaniami stojącymi przed chirurgiem jest zapewnienie hemostazy, uszczelnienie przecieków, profilaktyka zrostów czy też zapewnienie jak najlepszych warunków odbudowy tkanek w miejscu ingerencji chirurgicznej. Bezpośrednim wskazaniem do zastosowania tego typu preparatów jest: wywołanie hemostazy bądź poprawienie jej warunków, klejenie tkanek bądź uszczelnianie szwów. W skład analizowanych preparatów wchodzi trombina przekształcająca fibrynogen w fibrynę, fibrynogen – główny składnik strukturalny wspomagający adhezję i migrację komórek oraz zwiększający odporność mechaniczną, czynnik XIII – krzyżowo łączący fibrynę z fibronektyną i kolagenem oraz czynnik przedłużający stabilność fibryny. W preparatach tych wykorzystywane są także granulki żelatynowe połączone z trombiną tworzące w ranie stabilny mechanicznie skrzep w miejscu urazu, który ulega procesowi bioresorpcji w okresie od 6 do 8 tygodni po aplikacji.

Kolejnym wykorzystanym w badaniach preparatem był polimer polietylenowo – glikolowy tworzący krzyżowo wiązania z białkami tkanek. Szybkość jego adhezji pozwala na skrócenie czasu do całkowitego zatrzymania krwawienia [10].

Do ostatniego rodzaju zaopatrzenia rany wykorzystano elastyczny opatrunek hemostatyczny. Po umiejscowieniu na ranie dzięki ścisłemu przyleganiu do miejsca krwawienia dochodzi do uszczelnienia oraz indukcji procesów hemostazy. W kontakcie z krwią kolagen indukuje agregację płytek oraz ich degranulację. Uwolnione zostają płytkowe czynniki krzepnięcia które wraz z osoczwymi czynnikami krzepnięcia umożliwiają wytworzenie fibryny. Miętkość oraz sprężystość badanego opatrunku hemostatycznego została wykorzystana poprzez użycie do jej wytworzenia modyfikowanej

bydłęcej skóry właściwej. Wykorzystane do badań preparaty hemostatyczne potwierdziły, iż w sposób znaczący przyspieszają usunięcie objawów krwotoku jak też w znacznym stopniu usprawniają procesy naprawcze w obrębie rany operacyjnej. Ich całkowita biogodność eliminuje możliwość wystąpienia niepożądanych reakcji ubocznych. Dodatkowo ze względu na swoją bioresorbowalność można dokładnie przewidzieć czas ich eliminacji z organizmu pacjenta. Zakres możliwości wykorzystania badanych preparatów zależy zawsze bezpośrednio od chirurga wykonującego daną procedurę. Dobór preparatu jak i jego funkcja jest wartością zmienną, gdyż może on zostać wykorzystany jako podstawowy środek hemostatyczny (piana trombinowa lub opatrunek hemostatyczny) oraz jako produkt pomocniczy (klej polimerowy). Każde z możliwych zastosowań gwarantuje operatorowi pełną szczelność i trwałość zastosowanego opatrunku.

## 6. Wnioski

W efekcie przeprowadzonych obserwacji doświadczalnych stwierdzono, iż preparaty hemostatyczne gwarantują chirurgowi zdecydowanie większe możliwości zaopatrzenia traumatycznych jak i spontanicznych krwotoków. Stwierdzono, iż zastosowanie badanych preparatów w sposób trwały i skuteczny uszczelniło doświadczalne krwotoki odbudowując ciągłość naczyń. Uzyskana tamponada w miejscu uszkodzenia nie uległa żadnym procesom destrukcyjnym w założonym okresie obserwacyjnym.

## Literatura

1. <http://sknchirurgiamiedzylesie.wum.edu.pl/abstract/OSKA/rany.html> (28.02.2016 r.)
2. Pleban E. *Hemostaza – temat zawsze aktualny*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 11 (2015), s. 166-176
3. Nowacka E., Wielgoś M., Bomba-Opoń. *Krwotok położniczy – zasady współpracy położnika i anestezjologa*, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 8;1(2012), s. 23-32
4. Bobkiewicz-Kkozłowska T. *Podstawy farmakologii ogólnej z elementami receptury dla studentów medycyny*, 2001
5. <https://www.biomatpol.pl/pl/zastosowania>(28.02.2016 r.)
6. Sanak T., Dąbrowski M., Kluj P., Dąbrowska A., Sip M. *Specyfika udzielania pierwszej pomocy medycznej poszkodowanemu w warunkach bojowych w środowisku taktycznym na bazie standardu TCCC Część II, Zapewnienie hemostazy miejscowej podczas wykonywania zabiegów ratowniczych w fazie taktyczno-bojowej opieki nad poszkodowanym na bazie standardu TCCC*, *Anestezjologia i Ratownictwo* 7 (2013), s. 354-363
7. Janczak D., Ruciński A., Rucińska Z., Janczak D., Drobisz K., Chabowski M, *Nowoczesne preparaty o miejscowym działaniu hemostatycznym – przełom w chirurgii naczyniowej*, *Polimery w Medycynie*, 43 (2013), s. 221-225
8. Achneck H., Sileshi B., Jemiołkowi R., Albalá D., Shapiro M., Lawson J. A. *Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents Efficacy and Recommendations for Use*, *Annals of Surgery*, 251;2(2010), s. 217-228
9. Sieniawski D., Kalinowski P. *Nowe metody zaopatrywania poszkodowanych na polu walki*, *European Journal of Medical Technologies*, 1;6 (2015), s. 18-23

10. Dandrilli A. *A prospective randomized study to assess of efficacy of a surgical sealant to treat air leaks in lung surgery*, Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009

## **Badania doświadczalne nad wykorzystaniem nowoczesnych środków hemostatycznych**

### **Streszczenie**

W codziennej praktyce chirurgicznej w przypadkach krwawień z pola operacyjnego stosuje się tradycyjne metody w zakresie hemostazy czyli podwiązanie naczyń lub stosowanie diatermii w celu zamknięcia uszkodzonego naczynia krwionośnego. Nowoczesna chirurgia wykorzystuje do tego celu produkty oparte o składniki pochodzące z osocza ludzkiego lub tkanek zwierzęcych. Produkty te możemy podzielić na preparaty hemostatyczne, preparaty hemostatyczne i zabezpieczające przed ewentualnym zakażeniem miejsca operowanego, preparaty łączące tkanki, preparaty uszczelniające zespolenia chirurgiczne. Produkty te są wykorzystywane w takich dziedzinach zabiegowych jak: chirurgia ogólna, torakochirurgia, kardiochirurgia, chirurgia plastyczna oraz w wielu innych. Celem naszych badań była ocena skuteczności nowoczesnych środków hemostatycznych w odniesieniu do tradycyjnych metod przywracania hemostazy poprzez wywołanie w warunkach eksperymentu na zwierzętach rany z niekontrolowanym wypływem krwi oraz jego zatamowania. Materiałem wykorzystanym do badań była waząca 50kg świnia rasy Pol-ska Biała Zwisloucha, która zgodnie z procedurami została poddana anestezji oraz analgezji. W warunkach doświadczalnego bloku operacyjnego przeprowadzono zabieg laparotomii w trakcie którego wykonano resekcję klinową nerki, dokonano częściowego usunięcia płata wątroby oraz uszkodzenia opon mózgowych. Rany kontrolne stanowiły ubytki zaopatrywane w sposób tradycyjny, natomiast grupę badaną stanowiły rany zaopatrywane nowoczesnymi preparatami hemostatycznymi. Do badań wykorzystane zostały gąbki hemostatyczne jak i kleje tkankowe. W efekcie przeprowadzonych obserwacji doświadczalnych stwierdzono, iż preparaty hemostatyczne gwarantują chirurgowi zdecydowanie większe możliwości zaopatrzenia traumatycznych jak i spontanicznych krwotoków. Stwierdzono, iż zastosowanie badanych preparatów w sposób trwały i skuteczny uszczelniało doświadczalne krwotoki w odbudowując ciągłość naczyń.

Słowa kluczowe: rana, krzepnięcie, hemostaza

## **Experimental studies on the use of modern hemostatic agents**

### **Abstract**

In everyday practice, surgical bleeding episodes of the operating field used traditional methods in terms of hemostatic or ligation of the vessel or the use of diathermy to close the damaged blood vessel. Modern surgery used for this purpose products based on components from the plasma of human or animal tissue. These products can be divided into haemostatic preparations, hemostatic and prevent possible infection of surgical site preparations, connecting tissue preparations and preparations sealing surgical anastomosis. These products are used in areas of treatments such as general surgery, thoracic surgery, cardiac surgery, plastic surgery and many others. The aim of our study was to evaluate the effectiveness of modern hemostatic preparations in relation to traditional methods of restoring hemostasis by calling the conditions of the experiment on animals wound with uncontrolled outflow of blood and its redirection. Material used for the study was weighing 50kg pig race Polish Landrace, which in accordance with the procedures was subjected to anesthesia and analgesia. Under the conditions of the experimental operating theater was operated laparotomy during the resection wedge kidneys, made partial removal of the liver lobe damage and meningitis. Control wounds were supplied defects in the traditional way, while the test group were equipped with modern wound hemostatic preparations. The testing has been used as hemostatic sponge and tissue adhesives. As a result of experimental observations carried out it was found that the hemostatic formulations provide the surgeon with much greater supply

capacity traumatic and spontaneous hemorrhage. It was found that the use of the formulations tested in a permanent and effective seal experimental hemorrhage in rebuilding the continuity of the vessels.

Key words:wound, hemostasis, coagulation

## **Stres a układ odpornościowy – rola i wpływ cytokin**

### **1. Wstęp**

Zainteresowanie stresem oraz jego skutkiem na stan zdrowia znacznie zwiększyło się w ostatnich latach zarówno wśród badaczy i lekarzy, jak również osób nie związanych zawodowo z nauką czy medycyną. Jest to spowodowane m.in. wzrostem częstotliwości występowania sytuacji stresowych, przyspieszeniem tempa życia czy nagłym skokiem postępu technologicznego. Świadomość, iż stres jest powszechny i nie da się go uniknąć, sprawia, że coraz więcej osób pragnie poszerzać swoją wiedzę na temat przyczyn i skutków, a także przebiegu tego stanu w organizmie.

Celem pracy jest przedstawienie złożoności zagadnienia: różnorodności czynników stresogennych oraz odpowiedzi organizmu, a także ich wzajemnej zależności. Sprawność działania układu odpornościowego ma istotne znaczenie w rozwoju chorób i schorzeń związanych ze stresem, ponieważ ściśle współpracuje z układem nerwowym podczas tego stanu. Zwiększenie wiedzy na temat roli i wpływu cytokin nie tylko poszerzy wiedzę z zakresu fizjologii stresu, ale również może pomóc w leczeniu chorób z nim związanych.

### **2. Tło historyczne badań nad stresem**

Mimo iż badacze zajmowali się stresem od początku XX wieku, termin ten był domeną języka potocznego i unikano stosowania go w naukach ścisłych. W kontekście naukowym został po raz pierwszy użyty dopiero w latach 50. przez Hansa Selyego, endokrynologa [1-3]. Był on asystentem w Instytucie Chirurgii i Medycyny Doświadczalnej na Zakładzie Biochemii Uniwersytetu McGill w Montrealu i kontynuatorem badań Waltera Cannona, fizjologa, neurologa i psychologa, profesora na Uniwersytecie Harvarda, twórcę znanego modelu "walcz lub uciekaj". Cannon wprowadził pojęcie homeostazy i opisał jej mechanizm – termin istotny dla stresu, a będący rozwinięciem tezy francuskiego fizjologa, Claude'a Bernarda, brzmiącej następująco: „wszystkie żywe organizmy mają zdolność utrzymywania

---

<sup>1</sup> nataliakopik@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów "Mikron" UMCS, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, www.umcs.pl.

stałości swojego środowiska wewnętrznego, pomimo zmian w otoczeniu”. Najogólniej stres można określić jako odpowiedź organizmu na naruszenie tej stałości [4, 5]. Ponieważ pojęcie homeostazy okazało się niewystarczające, wprowadzono termin "allostaza". Jej koncepcję zaproponowali w 1988 roku Peter Sterling i James Eyer, wiele uwagi poświęcił jej również Bruce McEwen [6]. W przeciwieństwie do homeostazy, allostaza cechuje się ciągłymi zmianami stanu równowagi układów fizjologicznych w odpowiedzi na zmienne wymagania środowiska, uwzględnia więc zdolność adaptacji organizmów. Nadmierne obciążenie (tzw. „obciążenie allostacyjne”) jej mechanizmów przez długotrwałe działanie powtarzającego się stresu prowadzi jednak do zmian w metabolizmie oraz nadwyrężenia narządów i tkanek, sprzyjając rozwojowi chorób [7]. Z czasem więc, w wyniku starzenia się i przebytych infekcji, dochodzi do zmniejszania się zakresu możliwych zmian czynnościowych [8]. Podsumowując, homeostaza dotyczy obecnie bardziej ograniczonej liczby zmiennych fizjologicznych niezbędnych do przeżycia, zaś allostaza to zespół procesów służących do osiągnięcia stabilności poprzez zajście pewnych zmian w organizmie [9-12].

## **2.1. Definicje stresu w ujęciu biologicznym i psychologicznym**

Szczegółowych definicji i koncepcji stresu jest wiele, ale często są one do siebie zbliżone i podkreślają te same cechy. Stres według Gatchela, Bauma, Krantza był to „proces, za pomocą którego czynniki środowiskowe (tzw. stresory) zagrażają równowadze organizmu lub ją naruszają i za pomocą którego organizm reaguje na zagrożenie” [13]. Rozwinęli i poszerzyli tę definicję Monat i Lazarus określając stres jako sytuację, w której czynniki środowiskowe i wewnętrzne, wpływając na organizm samodzielnie lub wspólnie, wyczerpują lub przekraczają dostępne zasoby w aspekcie społecznym, psychologicznym lub fizjologicznym [14]. W psychologii stres często postrzegany jest jako bodziec, zespół reakcji wewnętrznych człowieka lub jako relacje między nimi. I tak prof. dr hab. Janusz Reykowski określał go jako „stosunek czynników zewnętrznych do cech człowieka i jego reakcji na nie”, zaś prof. dr hab. Tadeusz Tomaszewski czy prof. dr hab. Jan Strelau podkreślali dodatkowo wymóg zajścia zaburzenia równowagi pomiędzy tymi elementami [15-19]. Lazarus i Folkman stworzyli tzw. koncepcję transakcyjną, w której stres to: „określona relacja między osobą a otoczeniem, która oceniana jest przez osobę jako obciążająca lub przekraczająca jej zasoby i zagrażająca jej dobrostanowi” [20]. Wszystkie te definicje, zarówno biologiczne, jak i psychologiczne, uwzględniają jako stresory czynniki zewnętrzne i wewnętrzne oraz podkreślają wystąpienie pewnego zaburzenia równowagi wewnętrznej.



## 2.2. Stres – odpowiedź nieswoista czy swoista?

Selye wprowadził również termin „ogólny zespół adaptacyjny”, na podstawie zaobserwowanego przez siebie wzorca reakcji, który składać się ma z trzech faz:

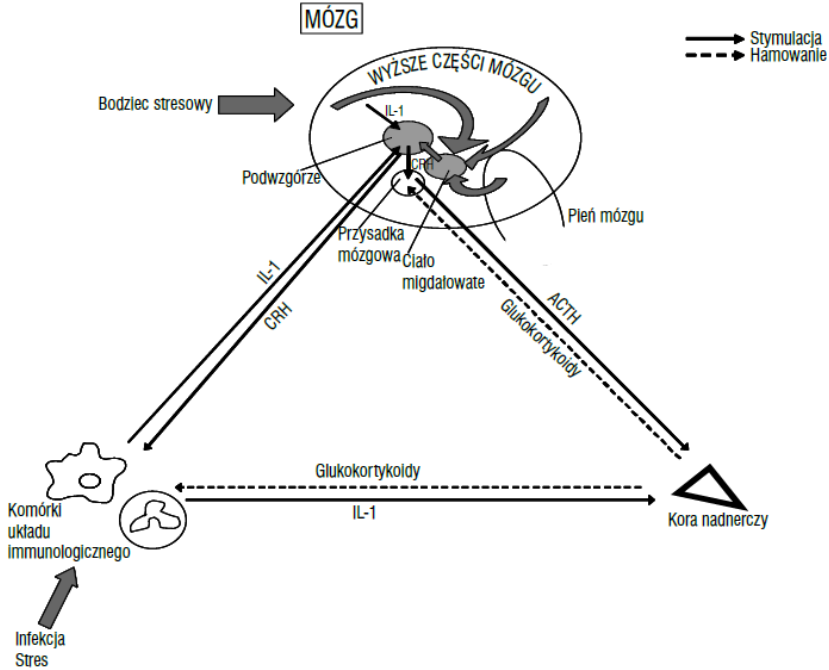
- alarmu – przygotowanie do spotkania i przeciwdziałania stresorowi, można wyróżnić w niej etap szoku i jego przełamanie;
- odporności – właściwy etap przeciwstawiania się stresorowi, następuje przesunięcie zasobów energetycznych z normalnych funkcji organizmu do funkcji obronnych;
- wyczerpania – pojawia się, jeżeli nie nastąpi zwalczenie stresora.

Na nieswoistą, czyli zachodzącą zawsze, niezależnie od rodzaju bodźca stresującego, reakcję na stres według Selyego składała się następująca triada: powiększenie gruczołów nadnerczy, zmniejszenie grasicy i powstawanie wrzodów błony śluzowej żołądka [21-23]. Teza ta została zweryfikowana przez badania takich osób jak Mason, Frankenhaeuser czy Patkai, którzy udowodnili zachodzenie reakcji indywidualnych w zależności od czynników psychicznych. Dr John Mason, psycholog i badacz zajmujący się zależnością między emocjami a układem hormonalnym, skupiając się na działaniu stresorów fizycznych udowodnił między innymi, że nadnercza nie ulegają aktywacji w wyniku działania wysokiej temperatury, jeżeli wyeliminuje się czynniki psychiczne związane ze spostrzeganiem i odczuwaniem stresora [19, 24-26]. Eksperyment Patkai pokazał za to, że wzrost poziomu katecholamin, w tym adrenaliny i innych "hormonów stresowych", występuje zarówno w sytuacjach szkodliwych, jak również przyjemnych, ale zachodzących nagle [27, 28]. Mimo iż Selye postulował istnienie nieswoistych reakcji na stres, zwracał uwagę na to, że długość fazy odporności może być różna i że zależy od wrodzonej zdolności przystosowawczej organizmu oraz od nasilenia stresora, na które wpływają czynniki wewnętrzne (wiek, płeć, predyspozycje genetyczne) i zewnętrzne (elementy środowiska).

## 3. Podstawy fizjologiczne stresu

W zależności od rodzaju stresu reakcje zachodzące w organizmie mogą się różnić, jednak istnieje pewien dość uniwersalny schemat. Jak udowodnił Cannon podczas stresu pobudzane są dwa układy. Pierwszy z nich to oś hormonalna podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (ang. *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* – HPA): impulsy docierające z układu limbicznego i innych części mózgu do jądra przykomorowego podwzgórzka powodują jego aktywację i wydzielanie kortykoliberyny (hormonu stymulującego uwalnianie kortykotropiny; ang. *corticotropin-releasing hormone* – CRH), która stymuluje przedni płatek gruczołu przysadki, syntetyzujący hormon adrenokortykotropowy (ACTH), inaczej nazywany kortykotropiną. Ten

z kolei pobudza korę nadnerczy i stymuluje wydzielanie przez nią glukokortykoidów, szczególnie kortyzolu u człowieka, zaś kortykosteron u gryzoni (Rys. 1).

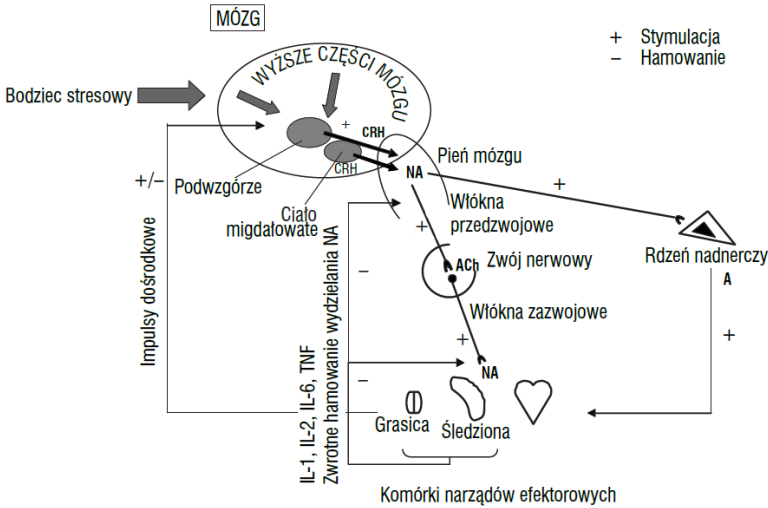


Rysunek 1. Ogólny schemat funkcjonowania osi: podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy (HPA) podczas stresu. Źródło: Ziemiecki M., Artym J. *Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną*, Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej. 58 (2004), s. 168.

Hormon ten zwiększa spalanie białka i tłuszczu, w celu zwiększenia stężenia glukozy we krwi lub pozyskania energii, powoduje również immunosupresję, czyli obniżenie odpowiedzi immunologicznej w wyniku zahamowania wytwarzania komórek odpornościowych i przeciwciał. Mimo istnienia pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego, w której glukokortykoidy oddziałują na struktury układu limbicznego, podwzgórze i przysadkę mózgową hamując ich aktywność, stymulacja przeważa nad inhibicją, dlatego stężenia hormonów osi HPA mogą znacznie wzrastać, a sytuacja ta może utrzymywać się przez długi czas odpowiadając za tzw. długotrwały stres [19, 29].

W drugiej osi: układ współczulny-rdzeń nadnerczy (ang. *sympathetic-adrenal medullary axis* – SAM) główną rolę odgrywają neuroprzekaźniki: epinefryna, inaczej nazywana adrenalina oraz norepinefryna (noradrenalina), a także acetylocholina i dopamina. Aktywacja następuje w wyniku bezpośredniego działania impulsów płynących z układu limbicznego do jego ośrodkowych struktur umiejscowionych w obrębie pnia mózgu. Dużą rolę

w tym procesie odgrywa ciało migdałowe, w którym następuje ocena sygnałów docierających z regionów czuciowych mózgu. Sygnały następnie przekazywane są poprzez noradrenalinę, z włókien neuronów ośrodkowych na współczulne neurony rdzeniowe (przedzwojowe), a dalej przez acetylocholinę (lub dopaminę wytwarzaną przez interneurony) na komórki zwojowe (zazwojowe), produkujące w konsekwencji norepinefrynę, lub komórki rdzenia nadnerczy – gruczołu endokrynnego, należącego do układu adrenergicznego, wydzielające epinefrynę (Rys. 2).



Rysunek 2. Ogólny schemat funkcjonowania osi: układ współczulny-rdzeń nadnerczy (SAM) podczas stresu. Źródło: Ziemiecki M., Artym J. *Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną*, Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej. 58 (2004), s. 169.

Skutkiem jest intensywniejsze oddychanie, wzrost ciśnienia krwi i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych i mózgu, a zwężenie naczyń skóry, przewodu pokarmowego i nerek, wzrost poziomu cukru we krwi, rozszerzenie źrenic [19, 29].

W konsekwencji reakcje te prowadzą do polepszenia aktywności umysłowej i fizycznej, głównie uwagi, koncentracji i czujności [19]. Dlatego już pierwsi badacze tego zjawiska: Cannon i Selye podkreślali, iż stres ma właściwości przystosowawcze i jest odpowiedzią na zagrożenie, a jego funkcja to zapewnienie przetrwania organizmu. Potwierdzają to m.in. eksperymenty przeprowadzane na zwierzętach, a polegające na usunięciu przysadki albo nadnerczy z jednoczesnym podawaniem odpowiednich dawek glikokortykoidów, co oznaczało zablokowanie syntezy ACTH w organizmie. W konsekwencji działanie stresorów, które podczas prawidłowego działania odpowiedzi ustroju na stres nie wywoływały drastycznych szkód, po zabiegu

powodowały zgon [30]. Jednocześnie Cannon i Selye zdawali sobie sprawę z istnienia krytycznego poziomu reakcji stresowych, który może doprowadzić do wyniszczenia organizmu, szczególnie, że właśnie obserwacja takich negatywnych zmian przyczyniła się do odkrycia zjawiska stresu. W konsekwencji poświęcili temu zagadnieniu wiele uwagi podczas badań [31, 32].

Do czynników neurohormonalnych zaangażowanych w odpowiedź organizmu na stres, oprócz wymienionych, można zaliczyć także dopaminę i serotoninę. Przekątnictwo dopamino- i serotonergiczne jest powszechne w mózgu i dotyczy również struktur zaangażowanych w reakcje stresowe, m.in. układu limbicznego, podwzgórza i pnia mózgu [29].

Stres może być wywołany przez czynniki fizyczne (np. hałas, brak/nadmiar światła, wysoka i niska temperatura), chemiczne (np. formalina, eter, trucizny i jady), fizjologiczne (np. utrata krwi, zmęczenie, iniekcje obcych białek, głód, pragnienie, wysiłek fizyczny, urazy) jak również w wyniku działania czynników psychospołecznych (m.in. zagrożenie pozycji społecznej, niedobór informacji, problemy finansowe, niska samoocena, konflikty). Ten sam bodziec może być jednak różnie postrzegany przez dane osoby zarówno pod względem samego postrzegania go jako stresora bądź nie, jak i intensywności wywoływanych reakcji. Dlatego też każda reakcja na stres, zarówno wywołany przez czynnik zewnętrzny, jak i wewnętrzny, zaczyna się w układzie nerwowym, gdzie szczególną rolę odgrywa układ limbiczny, obejmujący m.in. część kory mózgu, struktury podkorowe (w tym ciało migdałowate) oraz hipokamp. Do tego układu docierają i są analizowane sygnały wzrokowe, słuchowe i somatosensoryczne związane z bodźcami zewnętrznymi oraz impulsy pochodzące z wyższych pięter mózgu (m.in. kory mózgu odpowiadającej za wyobrażenia i wspomnienia) – dlatego też stres mogą wywołać również tego typu stresory, które mogą wskazywać zarówno na zagrożenie faktyczne, jak i domniemane. Do układu limbicznego, poprzez pień mózgu docierają również informacje z trzewi związane z zaburzeniami homeostazy spowodowanej np. głodem, pragnieniem, zmianą ciśnienia osmotycznego [29].

#### **4. Stres, układ odpornościowy i cytokiny**

Istnieje wzajemna regulacja pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym a układem odpornościowym, w której wykorzystywane są odpowiednio hormony i adrenergiczne neurotransmitery uwalniane przez szlaki nerwowe oraz cytokiny [33, 34]. Funkcje prozapalnej interleukiny 1 są jednymi z lepiej poznanych. Odgrywa ona ważną rolę w osi HPA. Wytwarzana zarówno przez leukocyty krwi obwodowej i przetransportowana przez barierę krew-mózg na zasadzie transportu aktywnego, jak również w mózgu przez neurony,

astrocyty, komórki mikrogleju i oligodendrocyty może stymulować podwzgórze do wydzielania CRH lub też przysadkę do wydzielania ACTH (Rys. 1) [35-37]. Ponieważ zakończenia włókien noradrenergicznych znajdują się w pierwszo- i drugorzędowych narządach limfatycznych i przez to wpływają na komórki układu odpornościowego m.in. limfocyty i makrofagi, jak również oddziałuje na nie adrenalina uwalniana do krwioobiegu przez rdzeń nadnerczy, ós SAM poprzez katecholaminy może modulować odpowiedź immunologiczną. Czyni to m.in. wpływając na proliferację komórek, aktywność cytolityczną, ich migrację oraz wytwarzanie cytokin i przeciwciał [38-40]. Uwolnione wówczas IL-1, a także IL-2, IL-6 i TNF w wyniku działania sprzężenia zwrotnego hamują wydzielanie noradrenaliny (Rys. 1) [41, 42]. Istotne we wzajemnej komunikacji układów nerwowego, hormonalnego i odpornościowego jest również obecność receptorów CRH na komórkach węzłów chłonnych, grasicy i śledziony, co umożliwia bezpośredni wpływ kortykoliberyny na te narządy [43].

Interakcje pomiędzy układem odpornościowym i nerwowym odgrywa ważną rolę w modulowaniu podatności i odporności osobnika na choroby zapalne. Endokrynną regulacją zapalenia i odpowiedzi immunologicznej występuje w wielu płaszczynach: układowo w wyniku działania przeciwzapalnego glukokortykoidów uwalnianych przez stymulację osi HPA; regionalnym, poprzez produkcję glikokortykoidów i współczulnego unerwienia w obrębie narządów układu odpornościowego, takich jak grasicy; lokalnie, w miejscach zapalenia. Podczas stanu zapalnego, cytokiny z obrzeża aktywują centralny układ nerwowy, co skutkuje stymulacją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co z kolei poprzez immunosupresyjny efekt glukokortykoidów na ogół hamuje zapalenie. Jednak ponieważ poziom glikokortykoidów fizjologiczne jest immunomodulujący, a nie wyłącznie immunosupresyjny, nadmierna aktywacja tej osi, jak to ma miejsce w czasie stresu, może powodować zmianę wzorców produkcji cytokin. W konsekwencji osobnik oporny na zapalenie może stać się na nie podatny. Oddziaływania te jednoznacznie wykazano w wielu modelach zwierzęcych takich chorób autoimmunologicznych i alergicznych jak: reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjogrena, astma alergiczna i atopowe zapalenie skóry. Może mieć również wpływ na nasilenie chorób zakaźnych [44-49].

Odkryto zmiany stężenia IL-1 $\beta$  w zespole stresu pourazowego (ang. *post-traumatic stress disorder*, PTSD) zarówno w osoczu, jak i w mózgu. Przeprowadzając badania na zwierzęcym modelu choroby wykryto wzrost poziomu IL-1 $\beta$  i ekspresji jej genu w zakręcie zębatym hipokampa. Zmian nie zaobserwowano w podstawno-bocznej części ciała migdałowatego ani korze śródwęchowej. Blokowanie działania IL-1 $\beta$  poprzez zastosowanie antagonisty dla jej receptora hamowało rozwój choroby. Tak samo zadziałanie

morfiną, stosowaną w leczeniu PTSD, powodowało obniżenie stężenie interleukiny [50].

Podobne zależności zaobserwowano podczas badań nad zwierzęcym modelem depresji wywołanej chronicznym stresem. Poziom IL-1 $\beta$  w hipokampie był wówczas podwyższony, zaś u myszy z delecją genu kodującego receptor dla IL-1 $\beta$  nie wykryto objawów choroby. W konsekwencji u osobników typu dzikiego nastąpiło znaczne obniżenie neurogenezy w obrębie hipokampu, w przeciwieństwo do drugiej grupy. Skutki depresji, zarówno behawioralne, jak i neuronalne, nastąpiły również po podskórnym podaniu IL-1 $\beta$  przez okres czterech tygodni [51].

W zależności od stresora zmiany stężenia cytokin w mózgu różnią się. Zaobserwowano, że poziom IL-1 w podwzgórzu rośnie w głównie w przypadku bodźców fizycznych, zaś nie zmienia się pod wpływem czynników psychospołecznych, takich jak rozdzielenie z matką, izolacja społeczna, niebezpieczeństwo ze strony drapieżnika czy przebywanie z agresywnym osobnikiem. Podczas wymuszonego unieruchomienia czy wstrząsów elektrycznych, w przeciwieństwie do IL-1 pozostałe cytokiny prozapalne (IL-6, TNF- $\alpha$ ) pozostają na swoim poziomie [52, 53, 54]. Następuje jednak wzrost stężenia IL-1 $\beta$  wywołany stresorami psychospołecznymi w hipokampie i korze mózgowej, zaś brak zmian zaobserwowano w przysadce i podwzgórzu [55]. Co ciekawe wstrząsy wywołują wzrost poziomu mRNA dla IL-1 $\beta$  w hipokampie, jednak nie wykryto podwyższonego poziomu białka w tym miejscu [56]. Istnieją więc złożone oddziaływania pomiędzy charakterem bodźca a wywoływanymi w różnych strukturach mózgu zmianami poziomu cytokin.

## 5. Podsumowanie

Mimo iż nasza wiedza z zakresu stresu stale się powiększa, istnieje wiele zależności, które nie zostały zbadane. W odpowiedzi na stres aktywowany jest zarówno układ nerwowy, hormonalny, jak i odpornościowy. Zmiany, które w nich zachodzą są do pewnego stopnia nieswoiste, jednak występują również reakcje swoiste, zależne od wielu czynników, głównie rodzaju działającego stresora. Cytokiny to jedne z cząsteczek sygnałowych pośredniczących pomiędzy powyższymi układami. Mogą być one wydzielane zarówno przez typowe komórki układu immunologicznego, jak również nerwowego: leukocyty, neurony, astrocyty, komórki mikrogleju i oligodendrocyty. IL-1 odgrywa znaczącą rolę w osi HPA, mogąc wpływać pośrednio i bezpośrednio na jej elementy i stymulując jej działanie. Jej ekspresja może wzrastać w różnych strukturach mózgu zależnie od działającego stresora. Jednocześnie zmiany stężenia IL-1 występują w różnego rodzaju chorobach, również związanych z przeżyciem silnego

stresu, np. zespole stresu pourazowego czy depresji. Cytokiny są to więc bardzo uniwersalne cząsteczki, regulujące wiele procesów. Dalsze badania z zakresu IL-1 oraz innych cytokin pozwolą nie tylko poszerzyć wiedzę z zakresu fizjologii stresu, ale również pomóc w leczeniu chorób z nim związanych.

## Literatura

1. Selye H. *A syndrome produced by diverse nocuous agents*, Nature, 138 (1936), s. 32
2. Selye H. *Stress. The Physiology and Pathology of Exposure of Stress*, Acta Medical Publishers, Montreal 1950, s.12-68
3. Selye H. *First Annual Report on Stress*, Acta Medical Publishers, Montreal 1951, s.9-54
4. Brown T. M., Fee E. *Walter Bradford Cannon: Pioneer Physiologist of Human Emotions*, American Journal of Public Health, 92 (2002), s. 1594-1595
5. Łosiak W. *Natura stresu: Spojrzenie z perspektywy ewolucyjnej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007
6. Sterling P, Eyer J. *Allotaxis A new paradigm to explain arousal pathology. Handbook of Life Stress* [W:] Fisher J, Reason J., Cognition and Health, John Wiley & Sons Inc., Nowy Jork 1988, s. 629-649
7. McEwen B. S, Stellar E. *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease*, American Medical Association's, 153 (1993), s. 2093-2101
8. Szewieczek J., Durmała J., Batko-Szwaczka A., Walusiak M., Duława J. *Zależność między wskaźnikami zespołu słabości a testami czynnościowymi stosowanymi w rehabilitacji geriatrycznej – doniesienie wstępne*, Geriatria, 6 (2012), s. 238-243
9. McEwen B. S. *Stressed or stressed out: What is the difference?*, Journal of Psychiatry & Neuroscience, 30 (2005), s. 315-318
10. McEwen B. S., Wingfield J. C. *The concept of allotaxis in biology and biomedicine*, Hormones and Behavior, 43 (2003), s. 2-15
11. McEwen B. S., Wingfield J. C., *What's in a name? Integrating homeostasis, allotaxis and stress*, Hormones and Behavior, 57 (2010), s. 105-111
12. Ganzel B. L., Morris P. A., Wethington E. *Allotaxis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences*, Psychological Review, 117 (2010), s. 134-174
13. Gatchel R. J., Baum A., Krantz D. S. *An introduction to health psychology*, Random House, Nowy Jork 1989
14. Monat A, Lazarus R S. *Stress and coping: An anthology 3*, Columbia University Press, Nowy Jork 1991
15. Tomaszewski T. *Wstęp do psychologii*, Wydawnictwo PWN, Warszawa 1963
16. Tomaszewski T. *Aktywność człowieka* [W:] Maruszewski M., Reykowski J., Tomaszewski T. *Psychologia jako nauka o człowieku*, Książka i Wiedza, Warszawa 1966, s. 197-252
17. Reykowski J. *Funkcjonowanie osobowości w warunkach stresu psychologicznego*, Wydawnictwo PWN, Warszawa 1966

18. Strelau J. *Temperament a stres: Temperament jako czynnik moderujący stresory, stan i skutki stresu oraz radzenie sobie ze stresem* [w:] Hesen-Niejodek I., Ratajczak Z. *Człowiek w sytuacji stresu. Problemy teoretyczne i metodologiczne*, Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego, Katowice 1996, s. 88-130
19. Grygorczuk A. *Pojęcie stresu w medycynie i psychologii*, *Psychiatria*. 5 (2008), s. 1111-1115
20. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress, appraisal and coping*, Springer-Verlag, Nowy Jork 1984
21. Szabo S., Tache Y., Somogyi A., *The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor of Nature*, *Stress*. 15 (2012), s. 472-478
22. Selye H. *The stress of life*, McGraw-Hill, New York 1956
23. Selye H. *The general adaptation syndrome as a basis for a unified theory of medicine*, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 5 (1952), s. 408-413
24. Mason J. W. *A historical view of the stress field*, *Journal of Human Stress*, 1 (1975), s. 6-12
25. Mason J. W. *Psychological influences on the pituitary-adrenal cortical system*, *Recent Progress in Hormone Research*, 15 (1959), s. 345-389
26. Mason J. W. *A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory*, *Journal of Psychiatric Research*, 8 (1971), s. 323-333
27. Freedheim D. F., Weiner I. B. *Handbook of Psychology*, History of Psychology, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey 2012
28. Thackray R. J. *The Stress of Boredom and Monotony: A Consideration of the Evidence*, *Psychosomatic Medicine*, 43 (1981), s. 165-176
29. Ziemiecki M., Artym J. *Wpływ stresu psychicznego na odpowiedź immunologiczną*, *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*, 58 (2004), s. 166-175
30. Ganong W. F. *Fizjologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007
31. Selye H. *Stress and disease*, *The Laryngoscope*, 65 (1955), s. 500-514
32. Selye H. *The evolution of the stress concept: Stress and cardiovascular disease*, *The American Journal of Cardiology*, 26 (1970), s. 289-299
33. Eskandari F., Sternberg E. M. *Neural-immune interactions in health and disease*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966 (2002), s. 20-27
34. Webster J. I., Tonelli L., Sternberg E. M. *Neuroendocrine regulation of immunity*, *Annual Review of Immunology*, 20 (2002), s. 125-163
35. Tomaszewska D., Przekop F. *The immune-neuro-endocrine interactions*, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 48 (1997), s. 139-158
36. McCann S. M., Kimura M., Karanth S., Yu W. H., Mastronardi C. A., Rettori V. *The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917 (2000), s. 4-18
37. Lolo R. *W zdrowym ciele zdrowy duch... czy też na odwrót- rzecz o psychoneuroimmunologii*, <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Lolo06>, dostęp: 20.03.2016



38. Sanders V. M., Kohm A. P. *Sympathetic nervous system interaction with the immune system*, International Review of Neurobiology, 52 (2002), s. 17-41
39. Felten S. Y., Carlson S. L., Olschowka J. A., Livnat S. *Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs*, Chemical Immunology, 52 (1992), s. 25-48
40. Madden K. S. *Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity*, Brain, Behavior, and Immunity, 17 (2003), s. S5-10
41. Foucart S., Abadie C. *Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit the release of [3H]-noradrenaline from mice isolated atria*, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 354 (1996), s. 1-6
42. Bognar I. T., Albrecht S. A., Farasaty M., Fuder H. *Inhibition by interleukin-1 beta of noradrenaline release in rat spleen: involvement of lymphocytes, NO and opioid receptors*, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 351 (1995), s. 433-438
43. Radulovic M., Weber C., Spiess J. *The effect of acute immobilization stress on the abundance of corticotropin-releasing factor receptor in lymphoid organs*. Journal of Neuroimmunology, 103 (2000), s. 153-164
44. Sternberg E. M. *Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease*, The Journal of Endocrinology, 169 (2001), s. 429-435
45. Frank M. G., Watkins L. R., Maier S. F. *Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger*, Brain, Behavior, and Immunity, 33 (2013), s. 1-6
46. Sorrells S. F., Sapolsky R. M. *An Inflammatory Review of Glucocorticoid Actions in the CNS*, Brain, Behavior, and Immunity, 21 (2007), s. 259-272
47. Frank M. G., Hershman S. A., Weber M. D., Watkins L. R., Maier S. F. *Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus*, Psychoneuroendocrinology, 40 (2014), s. 191-200
48. Elenkov I. J., Chrousos G. P. *Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity*, Annals of the New York Academy of Sciences, 966 (2002), s. 290-303
49. Johnson J. D., Campisi J., Sharkey C. M., Kennedy S. L., Nickerson M., Greenwood B. N., Fleshner M. *Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines*, Neuroscience, 135 (2005), s. 1295-1307
50. Jone M. E., Lebonville C. L., Barrus D., Lysle D. T. *The Role of Brain Interleukin-1 in Stress-Enhanced Fear Learning*, Neuropsychopharmacology, 40 (2015), s. 1289-1296
51. Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., Licht T., Weidenfeld J., Ben-Hur T., Yirmiya R. *Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression*, Molecular Psychiatry, 13 (2008), s. 717-728
52. Hueston C. M., Barnum C. J., Eberle J. A., Ferraioli F. J., Buck H. M., Deak T. *Stress-dependent changes in neuroinflammatory markers observed after common laboratory stressors are not seen following acute social defeat of the Sprague Dawley rat*, Physiology & Behavior, 104 (2011), s. 187-198

53. Deak T., Quinn M., Cidlowski J. A., Victoria N. C., Murphy A. Z., Sheridan J. F. *Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease*, *Stress*, 18 (2015), s. 367-380
54. Blandino P. Jr., Barnum C. J., Solomon L. G., Larish Y., Lankow B. S., Deak T. *Gene expression changes in the hypothalamus provide evidence for regionally-selective changes in IL-1 and microglial markers after acute stress*, *Brain, Behavior, and Immunity*. 23 (2009), s. 958-968
55. Pugh C. R., Nguyen K. T., Gonyea J. L., Fleshner M., Wakins L. R., Maier S. F., Rudy J. W. *Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation*, *Behavioural Brain Research*, 106 (1999), s. 109-118
56. O'Connor K. A., Johnson J. D., Hansen M. K., Wieseler Frank J. L., Maksimova E., Watkins L. R., Maier S. F. *Peripheral and central proinflammatory cytokine response to a severe acute stressor*, *Brain Research*, 991 (2003), s. 123-132

## Stres a układ odpornościowy – rola i wpływ cytokin

### Streszczenie

Stres jest zjawiskiem bardzo ciekawym i pod wieloma względami wyjątkowym. Łączy zainteresowania nie tylko fizjologów i lekarzy, ale i psychologów czy socjologów. Wieloaspektowość stresu często utrudnia badania naukowe dotyczące tego zagadnienia. Stres może być wywołany bowiem przez czynniki fizyczne (np. hałas, brak/nadmiar światła, wysoka i niska temperatura), chemiczne (np. formalina, trucizny i jady), fizjologiczne (np. utrata krwi, zmęczenie, iniekcje obcych białek) jak również w wyniku działania czynników psychospołecznych (m.in. zagrożenie pozycji społecznej, niedobór informacji, problemy finansowe, niska samoocena, konflikty). Ten sam bodziec może dodatkowo działać różnie na dane osoby zarówno w wyniku samego postrzegania go jako stresora bądź nie, jak i intensywności wywołanych reakcji. W odpowiedzi na stres zaangażowane są ponadto dwa układy: nerwowy oraz odpornościowy, które wzajemnie się regulują poprzez hormony, neuroprzekazniki i cytokiny. Ich stężenie oraz lokalizacja zmian mogą różnić się w zależności od działających czynników, co zostanie omówione w tekście ze szczególnym uwzględnieniem IL-1.

Słowa kluczowe: stres, układ odpornościowy, cytokiny

## Stress and the immune system – the role and impact of cytokines

### Abstract

Stress is a very interesting and in many ways unique process. It connects not only the interest of physiologists and doctors, but also psychologists and sociologists. Multifaceted of stress often hinders research on this issue. Stress can be caused because the physical factors (eg. noise, lack/excess light, high and low temperature), chemical (eg. formaldehyde, poisons and venoms), physiological (eg. blood loss, fatigue, injection of foreign proteins) as well as a result of psychosocial factors (including the threat of social status, lack of information, financial problems, low self-esteem, conflicts). The same stimulus can also act differently on the persons both by the perception of a stressor or not, and the intensity of the induced response. The stress response is also involved two systems: the immune and nervous system which are mutually regulated by hormones, neurotransmitters and cytokines. Their concentration and location where changes take place can differ depending on acting factors, as discussed in the text with particular emphasis on IL-1.

Keywords: stress, the immune system, cytokines

## **Przeznabłonkowy transport jonów oraz wody w nabłonku oddechowym**

### **1. Wstęp**

Przeznabłonkowy transport wody i jonów umożliwia prawidłowe funkcjonowanie układu oddechowego człowieka. Transport kationów sodu i anionów chlorkowych jest charakterystyczny dla odruchu kaszlowego, jako naturalnego mechanizmu ochronnego przed zakrztuszeniem. W układzie oddechowym zachodzi także transport jonów sodu, potasu, chlorkowych i wody.

### **2. Cel pracy**

Głównym celem niniejszej pracy jest analiza piśmiennictwa o charakterze naukowym umożliwiającą przedstawienie roli transportu jonów (sodu, potasu, chlorkowych i wody) w prawidłowo funkcjonującym układzie oddechowym oraz wpływ zaburzeń związanych z nieprawidłowym transportem jonów na rozwój chorób.

### **3. Budowa i funkcje układu oddechowego**

Do głównych funkcji układu oddechowego należy dostarczanie do organizmu odpowiedniej ilości tlenu, utrzymanie prawidłowej wymiany gazowej i wydalanie dwutlenku węgla, powstającego na skutek przemian metabolicznych zachodzących w organizmie człowieka. W układzie oddechowym wyróżnia się część przewodzącą i część oddechową. Część przewodząca doprowadza tlen do pęcherzyków płucnych, ewakuuje powstający dwutlenek węgla oraz zapewnia właściwą klimatyzację wdychanego powietrza [1].

Klimatyzacja powietrza to przede wszystkim jego ogrzanie, nawilżenie, mechaniczne oczyszczenie z kurzu i innych drobnych zanieczyszczeń. Część

---

<sup>1</sup> igaholynska@cm.umk.pl, Pracownia Elektrofizjologii Tkanki Nabłonkowej i Skóry, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup> tu. paulina18@wp.pl, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup> piskorska\_e@cm.umk.pl, Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

przewodząca obejmuje jamę nosową, nosogardziel, krtań, tchawicę, oskrzela i oskrzeliki. Do części oddechowej zalicza się oskrzeliki oddechowe, przewody pęcherzykowe, pęcherzyki płucne [1].

Nabłonek oddechowy wyściela powierzchnię wymiany gazowej w narządach oddechowych. Stanowi barierę fizyczną chroniącą przed wpływem środowiska zewnętrznego. Pełni funkcję w utrzymywaniu homeostazy dróg oddechowych. Połączenia ścisłe w szczytowej części komórek walcowatych, a także połączenia pomiędzy komórkami a błoną podstawną, zapewniają spoistość dróg oddechowych. Integralność nabłonka ponadto zapewniają desmosomy – połączenia pomiędzy komórkami oraz hemidesmosomy pomiędzy komórkami i macierzą pozakomórkową. Połączenia zapobiegają wnikaniu różnorodnych czynników środowiskowych i zakażeniu tkanek leżących poniżej błony śluzowej. Nabłonek migawkowy zapewnia aktywność rzęsek, komunikację z układem odpornościowym organizmu. Powierzchnia nabłonka oddechowego pokryta jest śluzem, stanowiącym przeszkodę dla mikroorganizmów chorobotwórczych [2].

W dolnych drogach oddechowych nabłonek oskrzeli zaangażowany jest w obronę chemiczną i fizyczną poprzez detoksykację i usuwanie zanieczyszczeń z dróg oddechowych. Nabłonek dróg oddechowych jest pokryty cienką warstwą płynu. Płynna warstwa ochronna na powierzchni dróg oddechowych (ang. *Airway Surface Liquid* – ASL), składa się z dwóch warstw: okołorzęskowej płynnej (ang. *Periciliary Liquid* – PCL) i śluzowej. Wziewne cząstki dostające się do dróg oddechowych są transportowane przez rzęski i uwięzione poprzez śluz. Rzęski, mucyny i płyn okołorzęskowy zapewniają płucom ochronę przed zanieczyszczeniami. Właściwy skład jonowy i objętość ASL mają kluczowe znaczenie dla transportu przez nabłonek migawkowy [3].

## 4. Transport jonów w nabłonku oddechowym

### 4.1. Transport jonów sodowych

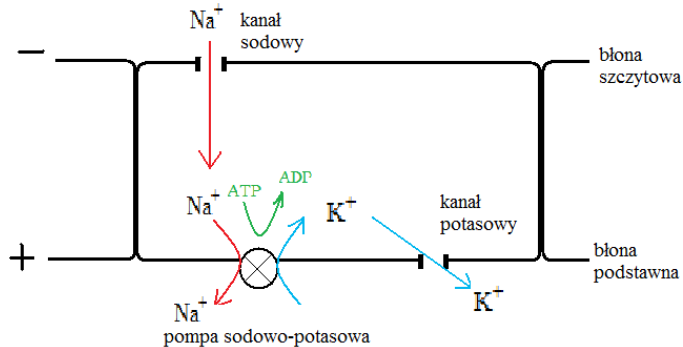
Absorbpcja jonów sodu przebiega w dwóch etapach, jest uwarunkowana działaniem nabłonkowego kanału sodowego (ang. ENaC – *epithelial Na<sup>+</sup> channel*) oraz pompy sodowo-potasowej [6].

Nabłonkowy kanał sodowy zlokalizowany jest w błonie szczytowej. Funkcjonowanie kanału sodowego jest istotne dla utrzymania stałego potencjału elektrycznego. Działalność ENaC wpływa na transport innych jonów w tym potasu, chlorków, wodorowęglanów. Kanał sodowy ENaC pozwala na transeleularny transport jonów sodu, odgrywa istotną rolę w regulacji poziomu wody w komórkach, utrzymywaniu homeostazy jonów Na<sup>+</sup> i wody [3, 7].

ENaC zbudowany jest z trzech typów podjednostek:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , które ułożone są w proporcjach 2 $\alpha$ :1 $\beta$ :1 $\gamma$  lub 3 $\alpha$ :3 $\beta$ :3 $\gamma$ . Kanał sodowy jest przepuszczalny dla jonów H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> (współczynnik selektywności jonów Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

oszacowano na większy niż 500), a nieprzepuszczalny dla jonów  $K^+$  i  $NH_4^+$ , ze względu na ich duże rozmiary [8]. Kanał sodowy jest aktywowany i hamowany przez hormony, leki i inne substancje. Do aktywatorów kanału ENaC należy aldosteron, insulina i wazopresyna, a do inhibitorów: amilorid, triamteren oraz benzamil. Kanał sodowy ulega ekspresji w pęcherzykach płucnych, drogach oddechowych, gdzie wpływa na absorpcję jonów sodu z powierzchni nabłonka. Ekspresja w drogach oddechowych jest złożona i zależna od gatunku. U dorosłych w drogach oddechowych ulegają mocnej ekspresji podjednostki  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ , w dystalnych drogach oddechowych ekspresja podjednostki  $\gamma$  jest mniejsza. Zmiany ekspresji sugerują odmienną regulację absorpcji jonów przez kanał sodowy [3].

Natura nabłonka jest polarna, co oznacza, że nabłonek posiada błonę szczytową i podstawno-boczną. Znajdują się one odpowiednio od strony narządu i naczyń krwionośnych. Pompa sodowo-potasowa znajduje się od strony podstawno-bocznej komórki. Jony sodowe wnikają do wnętrza komórki zgodnie z gradientem elektrochemicznym przez kanał sodowy. Następnie jony te są usuwane z komórki za pośrednictwem pompy sodowo-potasowej do przestrzeni podśluzówkowej. Usunięciu jednego jonu sodu towarzyszy transport jednego jonu potasu do wnętrza komórki. Jon potasu następnie wraca poprzez kanał potasowy do przestrzeni podśluzówkowej. Energia dostarczana z rozpadu ATP do ADP wspomaga pracę pompy sodowo-potasowej (Rysunek 1) [6].



Rysunek 1. Absorpcja jonów sodowych [9]

## 4.2. Przeznablonkowy transport jonów potasu

W nabłonku oddechowym po obu stronach błony występują różne rodzaje kanałów potasowych. Biorą one udział w regulacji potencjałów błonowych, utrzymywaniu gradientu elektrochemicznego i wydzielaniu jonów  $Cl^-$  [3, 11].

Kanały potasowe dzieli się ze względu na budowę, rozmieszczenie w komórce oraz mechanizmy aktywowania przewodnictwa. Podział kanałów jest zależny od miejsca ich lokalizacji. Wyróżnia się kanały potasowe:  $K_v$  (kanały potasowe regulowane napięciem),  $KCa$  (kanały zależne od wapnia),

K2P (dwuporowe kanały potasowe), Kir (wewnętrznieprostujące potasowe kanały jonowe), KATP (kanały zależne od ATP). U ludzi w nabłonku oskrzeli zidentyfikowano ponad 30 kanałów potasowych, zostały podzielone na trzy główne grupy posiadające sześć transbłonowych domen (kanały KCa i Kv), cztery transbłonowe domeny (kanały K2P), dwie domeny transbłonowe (kanały Kir) [3, 11].

Kanały potasowe K2P występują w błonie wierzchołkowej. Pojedyncza domena jest zbudowana z czterech transbłonowych domen (M1-M4). Kanał zbudowany jest z dwóch domen. W komórkach nabłonka dróg oddechowych obecne są kanały TREK-1 (KCNK2), TWIK-1 (KCNK1), TWIK-2. Należą one do grupy kanałów jonowych, które przyczyniają się do powstania i utrzymania potencjału błonowego spoczynkowego we wszystkich komórkach pobudliwych. TREK-1 jest otwierany poprzez rozciąganie błony komórkowej i/lub pęcznienie komórek. Przewodność kanału jest zmniejszona pod wpływem wzrostu zewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i magnezu. Aktywność TWIK-2 zależy od potencjału membrany, jest hamowana poprzez zakwaszenie cytoplazmatyczne [3].

Kir 1.1 (ROMK1) i Kir 4.2 (Kir 1.3), występują w komórkach nabłonkowych oskrzeli [3]. Kanały potasowe regulowane napięciem są wrażliwe na mauriotoksynę i dendrotoksynę. W nabłonku oddechowym po jego stronie bazolateralnej ekspresji ulegają następujące typy kanałów bramkowanych potencjałem: KvLQT1, Kv1.5, Kv1.7, Kv6.1, Kv7.1-7.5 [3].

Kanały Kir ulegają aktywacji poprzez tlenek azotu, wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia potasu, hiperpolaryzację. Hamowanie następuje poprzez depolaryzację i spadek zewnątrzkomórkowego stężenia potasu [3, 12].

Wydzielanie kationów potasu w drogach oddechowych odbywa się poprzez wymiennik protonowo-potasowy  $K^+-H^+$ , pompę sodowo-potasową oraz kotransporter sodowo-potasowo-chlorkowy [10].

Przez nabłonkowy transport jonów sodu i potasu powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej. Przemieszczanie kationów potasu przez błonę komórkową wpływa na absorpcję jonów sodu, a także sekrecję jonów chlorkowych i wodorowęglanowych. Podstawoboczny przepływ jonów potasu jest istotny dla procesów absorpcji i sekrecji jonów, wody i białek do płynu ASL. Zablockowanie kanałów potasowych wpływa na transport wszystkich jonów. Kanał potasowy bierze udział w zachowaniu siły elektrochemicznej poprzez bierny przez nabłonkowy transport jonów [9].

### 4.3. Transport jonów chlorkowych

W transporcie jonów chlorkowych zasadniczą rolę odgrywa kanał chlorkowy CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), czyli błonowy regulator przewodnictwa, znajdujący się w szczytowej błonie komórek nabłonkowych. Oprócz transportu jonów odpowiada on również za regulację ekspresji i aktywności innych transporterów błonowych, jak np. ENaC [3, 12].

Białko CFTR jest nie tylko kanałem do transportu jonów chlorkowych, ale pełni rolę modyfikatora innych białek i kanałów jonowych, wpływa na transport ATP oraz działa na wydzielanie śluzu. Defekt białka CFTR ma charakter złożony i wpływa na działanie wszystkich komórek dróg oddechowych.

Gen CF (ang. *cystic fibrosis*, zwłóknienie torbielowate) kodujący kanał zlokalizowany jest na chromosomie 7. Istnieje wiele różnych mutacji wpływających na funkcję genu CF. Kanał CFTR zbudowany jest z dwóch powtarzających się motywów, każdy składa się z 6 domen transbłonowych (ang. *transmembrane domain* – TMD1, TMD2), dwóch cytoplazmatycznych domen wiążących nukleotydy (ang. *nucleotide binding domain* – NBD1, NBD2) i jednej domeny regulacyjnej (R). Do aktywatorów kanału CFTR należą: ATP, forskoliny, genisteina, floksyna, apigenina, natomiast do inhibitorów: glibenklamid, kwas arachidonowy, ibuprofen. Zmiany aktywności CFTR wydają się być główną przyczyną ograniczającą transport chlorków [3].

Mutacje zaburzające działanie białka CFTR jako kanału chlorkowego, mogą prowadzić do zaburzeń jego dojrzewania, a także zaburzeń oddziaływań między kanałami jonowymi w błonie komórkowej, a kanałami CFTR. W genie CFTR zmapowano około 1500 różnych mutacji. Większość to mutacje punktowe, względnie małe delecje lub insercje w sekwencji genu, mutacje w składaniu mRNA. Sekrecja jonów chlorkowych przez błony komórkowe jest związana z wydzielaniem wody, która uzupełnia ASL. CFTR jest przepuszczalny dla jonów Cl<sup>-</sup> i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, w stosunku 4:1 [13].

Utrata funkcji CFTR zmniejsza efektywny transport Cl<sup>-</sup> i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. CFTR wpływa hamująco na aktywność kanałów sodowych ENaC. Dysfunkcja CFTR może powodować eliminowanie inhibitorów ENaC, zwiększając tym samym przepuszczalność dla jonów sodu, co przyczynia się do hiperabsorpcji jonów Na<sup>+</sup> i do rozwoju chorób płuc [14].

Poza kanałami CFTR w błonie szczytowej komórek nabłonkowych występują także inne kanały jonowe. Odgrywają one mniej znaczącą rolę w transporcie jonów chlorkowych. Prawidłowa sekrecja jonów chlorkowych wymaga współdziałania kotransportera chlorkowo-sodowo-potasowego oraz pompy sodowo-potasowej. Jon chlorkowy z przestrzeni podśluzówkowej wnika do komórki przez kotransporter Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>. Transportowi dwóch jonów Cl<sup>-</sup> towarzyszy wnikięcie do komórki 1 K<sup>+</sup> oraz 1 Na<sup>+</sup> [3, 12].

Jony towarzyszące są następnie usuwane przez kanał potasowy i pompę sodowo-potasową umieszczone w błonie podstawnej, a jony chlorkowe są wydzielane do światła dróg oddechowych. Działanie pompy sodowo-potasowej umieszczonej od strony podstawno-bocznej komórek, transportującej sód na zewnątrz komórki, a potas do wnętrza, utrzymuje gradient elektrochemiczny, który zatrzymuje jony chlorkowe we wnętrzu komórki [3, 12].

#### **4.4. Transport wody**

Transport wody w nabłonku oddechowym wiąże się z aktywnym transportem jonów, zgodnie z gradientem osmotycznym. Przemieszczanie wody przebiega z aktywnym transportem jonów  $\text{Na}^+$ , odbywa się w kierunku od szczytowego (apikalnego) do podstawno-bocznego (bazalnego). Natomiast pod wpływem sekrecji jonów  $\text{Cl}^-$  ruch wody następuje w kierunku od bazalnego do apikalnego [15, 16].

Transport wody w drogach oddechowych umożliwia nawilżenie powietrza, regulację wysokości i gęstości płynnej wyściółki oraz zachowanie efektywnego mechanizmu oczyszczania drzewa oskrzelowego. Absorpcja wody umożliwia utrzymywanie właściwej lepkości śluzu na powierzchni komórek. Transport wody odbywa się ponadto drogą transcelularną [15, 16].

Każdy monomer akwaporyny (AQP), tworzącej kanały i uczestniczącej w procesie transportu wody, zbudowany jest z sześciu domen transbłonowych o budowie alfa-helisy, ponadto posiada dwie pętle z motywem NPA (asparagina-prolina-alanina) i krótkimi  $\alpha$ -helisami. Elementy akwaporyny tworzą symetryczną strukturę, a pętle i krótkie  $\alpha$ -helisy wnikają w błonę, po jej przeciwnych stronach (od strony zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej) i częściowo ulegają zestawieniu w centrum błony [17, 18].

Nie każda akwaporyna wykazuje budowę tetrametryczną. Taką budową cechują się AQP1, AQP2, AQP3 i AQP5. Większe polimeryczne struktury tworzy AQP4. Akwaporyny zlokalizowane są na różnych poziomach dróg oddechowych. Zidentyfikowano następujące akwaporyny: AQP1, AQP3, AQP4, AQP5 i AQP9. Akwaporyna 1 zlokalizowana jest w śródbłonku naczyń płuc, utrzymując odpowiedni stan uwodnienia pęcherzyków. Akwaporyna 3 występuje w drogach oddechowych, zapewniając nawilżanie powietrza. Akwaporyna 5 obecna jest w komórkach gruczołów podśluzowych i bierze udział w utrzymaniu prawidłowej funkcji dróg oddechowych. Akwaporyna 9 występuje w komórkach pęcherzyków płucnych [17, 18].

U noworodków w chwili pierwszego wdechu istotny jest transport wody przez AQPs. W tym momencie płuca zaczynają aktywnie transportować jony  $\text{Na}^+$ , z kolei woda powinna zostać szybko usunięta z pęcherzyków płucnych i dróg oddechowych [19, 20].

#### **5. Choroby związane z zaburzeniami transportu jonów/kanałów jonowych**

Genetyczne modyfikacje kanału sodowego prowadzą do poważnych zaburzeń, takich jak: zespół Liddle'a czy pseudohipoadosteronizm typu I.

Zespół Liddle'a należy do rzadkich monogenowych postaci nadciśnienia tętniczego, jest dziedziczony jako cecha autosomalna dominująca. Powstaje na skutek mutacji w obrębie genu kodującego nabłonkowy kanał sodowy (ENaC). Nabłonkowy kanał sodowy odgrywa między innymi rolę w regulacji stężenia sodu i objętości krwi w nerkach. Jest czynnikiem



współodpowiedzialnym za wysokość ciśnienia tętniczego krwi. W zespole Liddle'a występują różne mutacje genu kodującego podjednostkę  $\beta$  lub  $\gamma$  ENaC, powodując nieprawidłową sekwencję polipeptydową lub przedwczesną terminację translacji podjednostek  $\beta$  czy  $\gamma$ . Zmiany w obrębie struktury podjednostek skutkują upośledzeniem procesu ich degradacji. W konsekwencji dochodzi do stałej, nadmiernej aktywacji ENaC i nasilenia resorpcji sodu w dystalnym odcinku nefronu, co skutkuje nadmiernym wypełnieniem łożyska naczyniowego i rozwojem nadciśnienia tętniczego. W leczeniu zespołu stosuje się lek hamujący swoiście nadmiernie aktywowany kanał sodowy – amilorid [21].

Pseudohipoaldosteronizm typu I, w którym mutacja dotyczy kanału sodowego ENaC, jest schorzeniem wielonarządowym. W jego przebiegu dochodzi do obniżenia ciśnienia krwi, kwasicy metabolicznej oraz zwiększonej utraty sodu, pomimo podwyższonego poziomu aldosteronu i hiperkaliemii. W wyniku aktywacji kanału sodowego i wnikięcia do wnętrza komórki sodu następuje równoczesna niezdolność do usunięcia z niej potasu, co prowadzić może do obniżenia gradientu elektrochemicznego. W postaci autosomalnie recesywnej pseudohipoaldosteronizmu typu I stwierdza się obecność mutacji genu kodującego jedną z trzech podjednostek kanału ENaC. Kanały ENaC obecne są nie tylko w płucach, ale także w nerkach, śliniankach i skórze, pośrednicząc w zwiększeniu stężenia sodu w moczu, ślinie i pocie.

Przebieg wielonarządowej postaci jest ciężki i nie obserwuje się samoistnej poprawy w okresie wczesnego dzieciństwa. Przebieg kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany. Występują okresy bezobjawowe i okresy remisji. W leczeniu stosuje się suplementację chlorku sodowego (NaCl) lub wodorowęglanu sodowego (NaHCO<sub>3</sub>) [22, 23].

Najlepiej poznaną chorobą dziedziczną, u podłoża której leży defekt genu CFTR, jest mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis* – CF). Choroba należy do najczęstszych wieloukładowych chorób dziedzicznych rasy białej, dziedziczona jest jako cecha autosomalnie recesywna, a jej częstość występowania wynosi 1:2500 urodzeń [24].

Charakteryzuje się przewlekłymi zmianami obturacyjnymi, infekcjami układu oddechowego oraz zaburzeniem procesów trawiennych. Mutacje w genie CFTR oprócz mukowiscydozy stwierdza się w jednostronnej i obustronnej wrodzonej niedrożności przewodów nasiennych, polipach w jamie nosowej, a także przewlekłej chorobie oskrzelowo-płucnej [25, 26, 27].

Defekt genu CF powoduje niewłaściwą przewodność chlorków na powierzchni błony komórek nabłonkowych, upośledzony transport chlorków z komórki i zwiększoną absorpcję sodu do komórki. Wpływa na zmniejszenie zawartości wody w wydzielinie gruczołów zewnątrzwydzielniczych. Mała objętość płynu na powierzchni dróg oddechowych uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie śluzówkowo-rzęskowe, prowadzi do załamania funkcji komórek rzęskowych oraz zmniejszenia transportu

jonów i wody przez nabłonek migawkowy. Konsekwencją jest zwiększone wydzielanie gęstego śluzu, jego akumulacja w drogach oddechowych, obrzęk błony śluzowej, co prowadzi do zatykania oskrzelików, a ponadto postępującej obturacji oskrzeli, skłonności do przewlekłych zapaleń układu oddechowego, prowadzących do rozwoju choroby oskrzelowo-płucnej oraz zespołu niedożywienia na skutek zmian czynności zewnątrzwydzielniczych trzustki. Duże stężenie chlorku sodu w płynie powierzchniowym inaktywuje enzymy (lizozym, laktoferynę,  $\beta$ -defenzynę), co sprzyja rozwojowi zakażeń i stanu zapalnego. Infekcje płuc drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus* są typowe dla mukowiscydozy [28].

## 6. Podsumowanie

Transport wody i jonów przyczynia się do utrzymania homeostazy i prawidłowego funkcjonowania dróg oddechowych. Na skutek zaburzeń związanych z transportem jonów lub z nieprawidłową budową kanałów jonowych może dochodzić do rozwoju wielu chorób, które wywierają wpływ nie tylko na układ oddechowy, ale na funkcjonowanie całego organizmu.

## Literatura

1. Dąbrowski P. Rola leków mukolitycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych, *Przewodnik Lekarza*, 6 (2003), s. 47-52
2. Moskwa S., Kowalski M. L. Odpowiedź przeciwwirusowa w nabłonkach dróg oddechowych – rola w patogenezie zaostrzeń astmy oskrzelowej, *Alergia Astma Immunologia*, 17 (2012), s. 127-135
3. Toczyłowska-Mamińska R., Dołowy K. Ion Transporting Proteins of Human Bronchial Epithelium, *Journal of Cellular Biochemistry*, 113 (2012), s. 426-432
4. Jassem E. Objawowe leczenie przewlekłego kaszlu w zaawansowanym raku płuca, *Polska Medycyna Paliatywna*, 3 (2004), s. 235-242
5. Batura-Gabryel H. Kaszel – trudny problem kliniczny, *Nowa Medycyna*, 1 (2012), s. 7-9
6. Fahy J. V., Dickey B. F. Airway Mucus Function and Dysfunction, *The New England of Medicine*, 363 (2010), s. 2233-2247
7. Caci E., Melani R., Pedemonte N., Yueksekdag G., Ravazzolo R., Rosenecker J., Galiotta L. J. V., Zegarra-Moran O. Epithelial sodium channel inhibition in primary human bronchial epithelia by transfected siRNA, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 40 (2009), s. 211-216
8. Gaillard E. A., Kota P., Gentsch M., Dokholyan N. V., Stutts M. J., Tarran R. Regulation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel and airway surface liquid volume by serine proteases, *European Journal of Physiology*, 460 (2010), s. 1-179
9. Smuszkievicz P., Tyrakowski T., Drobnik L. Płynna wyściółka dróg oddechowych i transport śluzowo-rzęskowy. Czy znieczulenie ogólne może wpływać na ich funkcję?, *Anestezjologia Intensywna Terapii*, 3 (2005), s. 200-206

10. Cotton C. *Basolateral potassium channels and epithelial ion transport*, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 23 (2000), s. 270-272
11. Bardou O., Nguyen T. N., Bronchiero E. *K<sup>+</sup> channels and lung epithelial physiology*, Medical Sciences., 25 (2009), s. 391-397
12. Hollenhorst M. I., Richter K., Fronius M. *Ion transport by Pulmonary Epithelia*, Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011 (2011), s. 1-16
13. Sharp K., Crampin E., Sneyd J. *A spatial model of fluid recycling in the airways of the lung*, Journal of Theoretical Biology, 382 (2015), s. 198-215
14. Chen J. H., Stolz D. A., Karp P. H., Ernst S. E., Pezzulo A. A., Moninger T. O., Rector M. V., Reznikov L. R., Launspach J. L., Chaloner K., Zabner J., Welsh M. J. *Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway*, Cell, 10 (2010), s. 911-923
15. Widdicombe J. *Altered NaCl concentration of airway surface liquid in cystic fibrosis*, Pflügers Archivum, 443 (2001), s. 8-10
16. Fukuda N., Jayr C., Lazrak A., Wang Y., Lucas R., Matalon S., Matthay M. *Mechanisms of TNF- $\alpha$  stimulation of amiloride-sensitive sodium transport across alveolar epithelium*, The American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology, 280 (2001), s. L1258-L1265
17. Jasiewicz M., Myśliwiec J. *Current knowledge on aquaporin water channels: clinical implications*, Endokrynologia Polska, 57 (2006), s. 149-157
18. Agre P. *The Aquaporin Water Channels*, Proceeding of the American Thoracic Society Journal, 3 (2006), s. 5-13
19. Hills B. *Surface-active phospholipids: a Pandora's Box of clinical application. Part I. The lung and air spaces*, Internal Medicine Journal, 32 (2002), s. 170-178
20. Matthay M., Folkesson H., Clerci C. *Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema*, Physiological Review., S2 (2002) s. 549-600
21. Anioł J., Cedor K., Buliński A., Nieszporek A., Nieszporek T., Więcek A., Sieroń A., Chudek J. *Zespół Liddle'a – opis przypadku i badań genetycznych*, Kardiologia Polska, 70 (2012), s. 836-838
22. Smyczyńska J., Lewiński A., Hilczer M. *Zaburzenia gospodarki wodno-sodowej w przebiegu endokrynopatii u dzieci*, Endokrynologia Pediatryczna, 11 (2012), s. 78-82
23. Krysiak R., Kędzia A., Krupej-Kędzierska J., Okopień B. *Hipoaldosteronizm*, Przegląd Lekarski, 70 (2013), s. 69-75
24. Jassem E., Batura-Gabryel H., Cofta S., Doboszyńska A., Farnik M., Górecka D., Korzeniewska-Koseła H., Kozielski J., Krajnik M., Krakowiak P., Słomiński J.M., Śliwiński P., Wordliczek J., Szuldrzyński K., Królikowski W., Zajączkowska R., Dobrogowski J. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące opieki paliatywnej w przewlekłych chorobach płuc*, Pneumonologia i Alergologia Polska, 80 (2012), s. 4164
25. *Genetics in Family Medicine: The Australian Handbook for General Practitioners 2007*.  
[http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/your\\_health/genetics/practioners/gems/sections/09\\_cystic\\_fibrosis.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/your_health/genetics/practioners/gems/sections/09_cystic_fibrosis.pdf)
26. Littlewood J., Green M., Stannard W. *Finding out about cystic fibrosis – a guide for parents*, Monthly Fact Sheet March, (2013), s.1-22

27. Sands D. *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy*, Postępy Nauk Medycznych, 9 (2008), s. 597-600
28. Ratjen F. *Pathogenesis and Future Treatment Strategies*, Respiratory Care, 54 (2009), s. 595-605

## **Przeznabłonkowy transport jonów oraz wody w nabłonku oddechowym**

### **Streszczenie**

Drogi oddechowe człowieka zbudowane są ze ściśle ze sobą współpracujących komórek, których głównym celem jest zapewnienie mechanicznej stabilności i efektywnego oczyszczania powietrza dostarczanego do pęcherzyków płucnych z kurzu, pyłu i innych drobnych zanieczyszczeń. Mechaniczne oczyszczanie dróg oddechowych związane jest z efektywnym klirensem śluzowo-rzęskowym oraz transportem jonów i wody. W odruchu kaszlowym uczestniczy transport kationów sodu i anionów chlorkowych. Transport jonów potasu, wapnia, wodorowęglanowych, a także wody jest zależny od przepływu jonów sodowych i chlorkowych oraz prawidłowego funkcjonowania nabłonka wyściełającego drogi oddechowe. Ukierunkowany transport jonów zapewnia układowi oddechowemu możliwość prawidłowego reagowania na bodźce. Na skutek modyfikacji lub zaburzeń białek transportowych jonów zmienia się przepuszczalność komórek dla wody, następuje zagęszczenie śluzu, co skutkuje rozwojem wielu chorób, m.in. mukowiscydozy, astmy i dolegliwości przebiegających z odczynem zapalnym nabłonka oddechowego. Celem niniejszej pracy jest analiza dostępnego piśmiennictwa dotyczącego transportu jonów oraz wody w układzie oddechowym, a także przedstawienie roli transportu jonów w niezaburzonym i efektywnym funkcjonowaniu nabłonka dróg oddechowych. Słowa kluczowe: transport wody, transport jonów, nabłonek

## **Transepithelial transport of ions and water in the respiratory epithelium**

### **Abstract**

Human respiratory tract is built of closely cooperating cells. Their main role is to provide mechanical stability and the efficient purification of air delivered to the alveoli from dust and other small particles. Mechanical purifying of the respiratory tract is related to the effective mucociliary clearance and transport of ions and water. In the cough reflex participate sodium cations and chloride anions. Transport of potassium, calcium, bicarbonate ions and water depends on the flow of sodium and chloride ions and the proper functioning of the epithelium in the respiratory tract. The correct ions transport provides the proper function of the respiratory system. As a result of modifications or transport proteins disorders varies the cell permeability to water, followed by thickening the mucus and the development of many diseases: cystic fibrosis, asthma, diseases with inflammatory reaction of the respiratory epithelium. The aim of this study was to analyze the available scientific literature about ion transport in the respiratory system as well as to present the role of ion transport in undisturbed and effective functioning of the respiratory epithelium.

Keywords: water transport, ions transport, epithelium

## Hipotermia terapeutyczna

### 1. Wstęp

Mimo ogromnego postępu jaki dokonał się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat, w dalszym ciągu zarówno szpitalne jak i pozaszpitalne zatrzymanie krążenia stanowi poważny problem terapeutyczny. Często nawet po skutecznej akcji reanimacyjnej u chorych powstają znaczne deficyty neurologiczne uniemożliwiające samodzielną egzystencję. Komórki nerwowe są wyjątkowo wrażliwe na niedotlenienie. Już kilka minut bez dopływu krwi powoduje w nich nieodwracalne zmiany prowadzące często do ich śmierci. Około 200 lat temu w Rosji osoby po zatrzymaniu krążenia przykrywano śniegiem z nadzieją, że zimno spowoduje powrót krążenia. W przeprowadzonych później badaniach udowodniono, że hipotermia po zatrzymaniu akcji serca może zmniejszać częstość deficytów neurologicznych a tym samym zwiększać przeżywalność. Hipotermia terapeutyczna jest uważana za jedną z najskuteczniejszych metod neuroprotektoryjnych po zatrzymaniu krążenia. W publikowanych wytycznych zarówno amerykańskich jak i europejskich hipotermia terapeutyczna jest wymieniana jako jeden z efektywnych elementów opieki poresuscytacyjnej.

### 2. Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie problematyki związanej z hipotermią terapeutyczną na podstawie przeglądu aktualnej literatury.

### 3. Mechanizm działania hipotermii

Korzystny wpływ niskiej temperatury na organizm człowieka był postulowany od dawna. Już Hipokrates zalecał schładzanie ciała pacjenta celem redukcji krwawienia, a nasi przodkowie uważali, że spacer w mroźnej aurze sprzyja zachowaniu sił witalnych i młodego wyglądu. W czasach nowożytnych zauważono, że ludzie ranni dłużej przeżywali w zim-

---

<sup>1</sup> marcin\_urbanczuk@wp.pl; Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.umlub.pl

<sup>2</sup> magdalena.amarowicz@wp.pl; Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, www.patomorfologia.lublin.pl

<sup>3</sup> kas.s@o2.pl; Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie, www.immunologia.lublin.pl

nych niż w ciepłych pomieszczeniach. W ubiegłym wieku opisywano niewiarygodne przypadki przeżycia po wyciągnięciu z lodowatej wody. Dopiero w ostatnich latach przeprowadzone badania potwierdziły korzystne działanie hipotermii i umożliwiły jej szersze zastosowanie w praktyce [1]. Nagłe zatrzymanie krążenia jest główną przyczyną zgonów w Europie i dotyczy około 300 tysięcy osób rocznie. Z czego zaledwie mniej niż 8% pacjentów przeżywa do wypisania ze szpitala [2]. Chory po nagłym zatrzymaniu krążenia u którego w wyniku przeprowadzonej akcji reanimacyjnej doszło do powrotu krążenia (ROSC, *return of spontaneous circulation*) jest narażony na powikłania neurologiczne, związane z przejściowym niedotlenieniem centralnego układu nerwowego. Hipotermia terapeutyczna w chwili obecnej według wytycznych Europejskiej Rady Resuscytacji oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest zatwierdzona jako narzędzie zmniejszające ryzyko powikłań i uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) przyznało hipotermii terapeutycznej najwyższą klasę wskazań I/B [3]. Zastosowanie hipotermii u 7 chorych wystarcza, żeby przynajmniej jeden z nich osiągnął korzyści z terapii [4]. W leczeniu hipotermią terapeutyczną wykorzystuje się informację, że obniżenie temperatury ciała o każdy 1 stopień powoduje redukcję metabolizmu i zużycia tlenu przez tkanki o ok. 5-7%. Hipotermia zmniejsza produkcję wolnych rodników, prowadzi do hamowania proapoptotycznych szlaków sygnałowych oraz stabilizuje barierę krew-mózg, chroniąc przed rozwojem obrzęku mózgu. Hipotermia terapeutyczna zmniejsza uwalnianie toksycznych neurotransmiterów, a tym samym zapobiega patologicznym zmianom w komórkach. Wpływa na zaburzone w warunkach niedokrwienia procesy metaboliczne, obniża stężenie powstających mleczanów, zmniejsza nasilenie kwasicy komórkowej, usprawnia przemiany oraz zmniejsza wytwarzanie prozapalnych cytokin [5, 6].

#### **4. Kwalifikacja do hipotermii terapeutycznej**

Hipotermia terapeutyczna powinna być stosowana po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) w mechanizmie migotania komór w warunkach szpitalnych lub pozaszpitalnych. Zatrzymanie krążenia musi być dobrze udokumentowane aby wykluczyć inne przyczyny śpiączki, takie jak np.: udar mózgu, zatrucie czy hipoglikemia. Stan rozwijający się po udanej resuscytacji określamy mianem zespołu poresuscytacyjnego. W jego skład wchodzi uszkodzenie centralnego układu nerwowego, dysfunkcja serca oraz szereg patologicznych procesów toczących się w organizmie w odpowiedzi na niedokrwienie, późniejszą reperfuzję i działanie leków użytych do reanimacji. Pacjenci po skutecznej resuscytacji to dość niejednorodna grupa. Rokowanie będzie zależało od miejsca zatrzymania krążenia,

szybkości udzielonej pomocy, mechanizmu zatrzymania krążenia czy wreszcie cech osobniczych. Inne rokowanie po zatrzymaniu krążenia będzie miała osoba młoda i względnie zdrowa, a inne osoba w wieku podeszłym. Z danych przekazanych przez NFZ wynika, że rocznie do szpitali w Polsce trafia ok. 10 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem I46.0 (zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją) [7]. Tylko część z nich spełnia kryteria do zastosowania leczniczej hipotermii. Stosuje się ją po skutecznej resuscytacji u nieprzytomnych pacjentów (GCS<8). Pomimo dość szerokiego stosowania hipotermii istnieją kryteria wyłączające takie jak: ciąża, krwotok, zaburzenia krzepnięcia, uogólnione zakażenie, wstrząs kardiogeny czy długi czas od zatrzymania krążenia. Schładzanie powinno być podjęte jak najwcześniej, maksymalnie do 4-6 godzin po NZK, ale samo wdrożenie hipotermii nie może być przeszkodą w wykonaniu innych procedur ratujących życie takich jak na przykład przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI) [8]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że zarówno czas wprowadzenia hipotermii jak i temperatura mają wpływ na rokowanie i ostateczny stan neurologiczny [9]. W zależności od stopnia obniżenia temperatury ciała wyróżnia się hipotermię umiarkowaną (łagodną) (35-32°C), średnią (32-30°C) oraz głęboką (30-28°C). Zastosowanie w terapii ma jedynie łagodna hipotermia. Nie powinno się obniżać temperatury zbyt mocno, gdyż może wiązać się to z wystąpieniem powikłań. Początkowo hipotermia była stosowana wyłącznie w zabiegach operacyjnych dotyczących mózgu, rdzenia kręgowego i neurochirurgii. Była niechętnie stosowana ze względu towarzyszące jej działania niepożądane. Lekarze nie byli w stanie opanować drgawek, zaburzeń krzepnięcia, zakażeń oraz innych skutków działania niskiej temperatury na organizm. Na wiele lat zapomniano o hipotermii. Dopiero za sprawą rozwoju technologii i nowych metod farmakoterapii, zainteresowanie nią powróciło. W chwili obecnej postuluje się temperaturę 34 stopni C jako docelową, do której dążymy przy chłodzeniu pacjenta. W analizie intention-to-treat nie wykazano większej poprawy neurologicznej u osób chłodzonych do temperatury 33 stopni w stosunku do osób, u których stosowano kontrolę temperatury do 36 stopni, a więc postuluje się, że jeżeli nie można zastosować hipotermii to warto przynajmniej nie doprowadzać do hipertermii [10, 11]. Stworzono do tej pory wiele systemów ułatwiających prowadzenie hipotermii terapeutycznej. Idealne urządzenie powinno być łatwe w obsłudze, zapewniać dobrą kontrolę temperatury, chłodzić w sposób nieinwazyjny oraz nie powinno zabierać zbyt dużo miejsca. Zwykle, stosowanie danej metody uzależnione jest od możliwości i doświadczeń danego ośrodka. Często także stosuje się kilka metod jednocześnie aby przyspieszyć osiągnięcie docelowej temperatury. Najczęściej wykorzystywane jest chłodzenie powierzchniowe za pomocą specjalnych mat z obiegiem wody, umożli-

liwiających przykrycie nimi całego pacjenta [12]. W przypadku braku specjalistycznej aparatury można posłużyć się specjalnymi okładami z hydrożelem albo po prostu woreczkami z lodem. Stworzono także specjalne systemy do chłodzenia np.: Blanketrol III czy Arctic Sun, mające na celu dokładną kontrolę przeprowadzanej hipotermii [13]. Dostępne są też inwazyjne metody chłodzenia organizmu. Najprostszymi są infuzje zimnych płynów (4 stopnie Celsjusza). W dawce ok. 30 ml/kg m.c./h powodują obniżenie temperatury o około 3 stopnie/h [14]. W nielicznych ośrodkach stosuje się pozaustrojowe metody chłodzenia krwi np. pozaustrojowy oksygenator membranowy (ECMO, *extracorporeal membranę oxygenation*), który dodatkowo może zwiększać utlenowania krwi. Systemy te są jednak rzadko stosowane ze względu na ograniczoną dostępność, trudność w stosowaniu i koszty. Częściej stosowanym inwazyjnym sposobem hipotermii terapeutycznej jest stosowanie cewników z wewnętrznym obiegiem chłodzonej soli fizjologicznej (ZOLL Thermogard XP). Cewnik taki wprowadza się do żyły głównej pacjenta przez żyłę udową, podobajczykową lub szyjną wewnętrzną. Konsola ZOLL Thermogard XP, do której jest podłączony cewnik, reguluje temperaturę 0,9% roztworu chlorku sodowego krążącego w jego obwodzie, dostosowując ją do monitorowanej stale temperatury wewnętrznej ciała pacjenta. Opływająca cewnik krew, zależnie od sytuacji klinicznej pacjenta, jest ochładzana lub ogrzewana bez bezpośredniego kontaktu z krążącym roztworem 0,9% chlorku sodowego [1].

## 5. Prowadzenie hipotermii terapeutycznej

Jak najwcześniejsze wdrożenie hipotermii terapeutycznej powoduje spowolnienie negatywnych procesów uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego bardzo ważna jest współpraca pogotowia ratunkowego oraz lotniczego pogotowia ratunkowego z ośrodkiem prowadzącym hipotermię terapeutyczną. Korzystnym byłoby rozpoczęcie hipotermii jeszcze w karetce lub śmigłowcu przez odpowiednio przeszkolony zespół. Według aktualnych wytycznych temperaturę ciała pacjenta należy obniżyć do wartości 34 stopni mimo, że niektóre badania dowodzą, że już samo utrzymywanie normotermii (zapobieganie hipertermii) po nagłym zatrzymaniu krążenia może przynieść korzystne efekty [11]. Jak wspomniano wcześniej temperatura docelowa powinna być osiągnięta w możliwie jak najkrótszym czasie i utrzymywana przez 12-24 godziny. Aby to osiągnąć należy ściśle monitorować temperaturę głęboką pacjenta poprzez specjalne sondy. Czujniki takie umieszcza się np. w przełyku czy pęcherzu moczowym [15].



Proces leczenia hipotermią terapeutyczną możemy podzielić na:

- fazę indukcji;
- fazę podtrzymania;
- fazę kontrolowanego ogrzewania.

Faza indukcji charakteryzuje się dużym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, rytmu serca oraz tendencją do hiper-glikemii. Podobnie jak w anestezjologii we wprowadzeniu do znieczulenia ta faza może przysparzać najwięcej problemów, dlatego należy starać się ją skrócić do minimum [16]. W tym celu czasami łączy się kilka metod hipotermii np. infuzje dożylnie zimnych płynów z zewnętrznym chłodzeniem matami. W trakcie indukcji mogą wystąpić dreszcze, które są fizjologiczną obroną organizmu przed oziębianiem. Mają za zadanie podwyższyć temperaturę ciała. Niestety ich wystąpienie powoduje wzrost zapotrzebowania na tlen. Aby im zapobiegać stosuje się środki sedatywne, dożylnie wlewy magnezu oraz czasami środki zwiotczające mięśnie [10]. W trakcie indukcji hipotermii dochodzi również do zwiększenia diurezy, hipowolemii i związanej z tym hipokaliemii. Dlatego w trakcie prowadzenia hipotermii często kontroluje się poziom elektrolitów. Kolejnym etapem jest utrzymywanie obniżonej temperatury ciała na poziomie około 34 stopni. Jest to względnie stabilny okres, w trakcie którego monitoruje się stan pacjenta i okresowo oznacza niezbędne badania biochemiczne. W tym etapie należy stale monitorować glikemie i w razie potrzeby stosować leczenie insuliną. Fazę tą utrzymuje się około 12-24 godziny, po czym w sposób ściśle kontrolowany ogrzewa się pacjenta. Temperaturę zwiększa się o 0,2 stopnia/h aż do osiągnięcia stanu normotermii [17]. Zbyt szybko ogrzewanie może prowadzić do groźnych zaburzeń hemodynamicznych oraz elektrolitowych. Ponadto po osiągnięciu normotermii należy stale monitorować pacjenta, aby nie dopuścić do hipertermii [18]. W trakcie każdego z etapów hipotermii mogą występować zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej związanej ze zmianami rozpuszczalności gazów we krwi. Po hipotermii obserwuje się także zwiększoną skłonność od zakażeń, głównie układu oddechowego. Zakażenia takie mogą występować u prawie co drugiej osoby poddanej hipotermii [29]. Niska temperatura powoduje także zmiany w metabolizmie leków. Znaczną część pacjentów poddawanych hipotermii stanowią chorzy po zabiegach angioplastyki wieńcowej. Osłabione przez niską temperaturę działanie leków przeciwplatekowiowych wiąże się z ryzykiem ostrej zakrzepicy w obrębie implantowanego stentu [20]. Często też dochodzi do sytuacji odwrotnej. W trakcie prowadzenia hipotermii terapeutycznej czasami obserwuje się zwiększoną skłonność do krwawień. Zaburzenia krzepnięcia są spowodowane zmianą aktywności płytek krwi i enzymów. Upośledzenie krzepnięcia jest ściśle zależne od temperatury i znacznie

pogarsza się przy osiągnięciu temperatury ciała poniżej 33 stopni. Układ krzepnięcia zwykle wraca do normy po zakończeniu hipotermii [21]. W Polsce 25 czerwca 2012 roku powstał pierwszy Polski Rejestr Hipotermii Leczniczej. Głównym celem powstania rejestru było gromadzenie danych na temat chorych poddawanych hipotermii terapeutycznej na terenie naszego kraju. Dane te będą służyć potwierdzeniu działania hipotermii terapeutycznej oraz pomogą ujednoczyć i wystandaryzować sposób prowadzenia w Polsce. Rejestr ten w przyszłości powinien przełożyć się na powstanie krajowych wytycznych dotyczących stosowania hipotermii terapeutycznej po nagłym zatrzymaniu krążenia. Jak do tej pory na stronie [www.hipotermiaterapeutyczna.pl](http://www.hipotermiaterapeutyczna.pl) można odnaleźć protokoły kliniczne ułatwiające prowadzenie hipotermii terapeutycznej oraz dokonać zgłoszenia nowego przypadku do rejestru. Według aktualnych danych chorzy poddani łagodnej hipotermii terapeutycznej mają większą szansę przeżycia w dobrym stanie neurologicznym w stosunku do osób bez kontroli temperatury co stanowi przesłankę do stosowania tej metody jako zgodną z evidence-based medicine (EBM).

## **6. Wnioski/Podsumowanie**

Opieka nad pacjentami, u których po nagłym zatrzymaniu krążenia udało się przywrócić skuteczną hemodynamicznie czynność serca stanowi wyzwanie dla lekarzy oddziałów intensywnej terapii. Pomimo intensywnej farmakoterapii, stosowania urządzeń wspomagających, niewielu z tych pacjentów przeżywa i opuszcza szpital w zadowalającym stanie neurologicznym. Hipotermia terapeutyczna jest jedną z niewielu metod, która ma udokumentowane protekcyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia. Niestety jak pokazują badania mimo prostoty stosowania jest ciągle nie doceniana i zbyt rzadko stosowana. W dalszym ciągu istnieje potrzeba edukacji personelu medycznego na temat zastosowania hipotermii terapeutycznej. Mamy nadzieję, że badania prowadzone nad tą metodą pomogą stworzyć proste i funkcjonalne urządzenia do jej prowadzenia a tym samym większa ilość pacjentów będzie mogła odnieść korzyści z leczenia. Rozwój biologii molekularnej, który odbywa się na naszych oczach powinien umożliwić dokładniejsze zbadanie mechanizmów wpływających na protekcyjne działanie hipotermii a także umożliwi skuteczną walkę z działaniami niepożądanymi. Pomimo, że nie w każdym przypadku hipotermia terapeutyczna ratuje życie, to jednak znacząco zwiększa szansę pacjentów na wyjście ze szpitala w dobrym stanie neurologicznym i powinna być stosowana wszędzie gdzie jest to możliwe.

## Literatura

1. Działama J. *Zastosowanie hipotermii terapeutycznej po nagłym zatrzymaniu krążenia*, Pielęgniarstwo Anestezjologii i Intensywnej Opieki, 1(2013), s. 11-15
2. Nolan J. P., Soar J., Zideman D. A., Biarent D., Bossaert L. L., Deakin C., Koster R. W., Wyllie J., Böttiger B., on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. *European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010*, Resuscitation, 81(2010), s. 1222-1223
3. Steg P. G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Blömostrom-Lundqvist C., Borger M. A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A. H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M. J., Mahaffey K. W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. *ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology (ESC)*, European Heart Journal, 33(2012), s. 2569-2619
4. Holzer M., Bernard S. A., Hachimi-Idrissi S., Roine R. O., Sterz F., Müllner M., Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection After Cardiac Arrest. *Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis*, Critical Care Medicine, 33(2005), s. 414-418
5. Sosnowski P., Mikrut K., Krauss H. *Hipotermia – mechanizm działania i patofizjologiczne zmiany w organizmie człowieka*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 69(2015), s. 69-79
6. Schneider A., Böttiger B. W., Popp E. *Cerebral resuscitation after cardiovascular arrest*, Anesthesia & Analgesia Journal, 108(2009), s. 971-979
7. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
8. Bernard S.A., Smith K., Cameron P., Masci K., Taylor D.M., Cooper D. J., Kelly A. M., Silvester W., Rapid Infusion of Cold Hartmanns (RICH) Investigators. *Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial*, Circulation, 122(2010), s. 737-742
9. Polderman K. H. *Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia*, Critical Care Medicine, 37(2009), s. 186-202
10. Lopez-de-Sa E., Rey J. R., Armada E., Salinas P., Viana-Tejedor A., Espinosa-Garcia S., Martinez-Moreno M., Corral E., Lopez-Sendon J. *Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature*. Circulation, 126(2012), s. 2826-2833
11. Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T., Erlinge D., Gasche Y., Hassager C., Horn J., Hovdenes J., Kjaergaard J., Kuiper M., Pellis T., Stammet P., Wanscher M., Wise M. P., Åneman A., Al-Subaie N., Boesgaard S., Bro-Jeppesen J., Brunetti I., Bugge J. F., Hingston C. D., Juffermans N. P., Koopmans M., Køber L., Langørgen J., Lilja G., Møller J. E., Rundgren M., Rylander C., Smid O., Werer C., Winkel P., Friberg H., TTM Trial

- Investigators. *Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest*, The New England Journal of Medicine, 369(2013),s. 2197-2206
12. Varon J., Acosta P. *Therapeutic hypothermia: past, present, and future*, Chest, 133(2008),s. 1267-1274
  13. Broessner G., Fischer M., Schubert G., Metzler B., Schmutzhard E. *Update on therapeutic temperature management*, Critical Care Medicine, 16(2012), s. 1
  14. Kliegel A., Losert H., Sterz F., Kliegel M., Holzer M., Uray T., Domanovits H. *Cold simple intravenous infusion preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest—a feasibility study*, Resuscitation, 64(2005), s. 347-351
  15. Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Czaban S. L., Szczesiul P., Nielepiec-Jałosńska A., Ładny J. R. *Hipotermia poresusycytacyjna — wskazania, sposób prowadzenia, skuteczność kliniczna, powikłania stosowania*, Postępy Nauk Medycznych, 11(2009), s. 901-906
  16. Taccone F. S., Donadello K., Beumier M., Scolletta S. *When, where and how to initiate hypothermia after adult cardiac arrest*, Minerva Anestesiologica., 77(2011), s. 927-933
  17. Polderman K. H., Herold I. *Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods*, Critical Care Medicine, 37(2009), s. 1101-1120
  18. Polderman K. H. *Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries*, Lancet, 371(2008), s. 1955-1969
  19. Nielsen N., Sunde K., Hovdenes J., Riker R. R., Rubertsson S., Ståmmet P., Nilsson F., Friberg H., Hypothermia Network. *Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia*, Critical Care Medicine, 39(2011), s. 57-64
  20. Ibrahim K., Christoph M., Schmeink S., Schmieder K., Steiding K., Schoener L., Pfluecke C., Quick S., Mues C., Jellinghaus S., Wunderlich C., Strasser R. H., Kolschmann S. *High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest*, Resuscitation, 85(2014), s. 649-656
  21. Wolberg A. S., Meng Z. H., Monroe D. M., Hoffman M. *A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function*, The Journal of Trauma, 56(2004), s. 1221-1228

## **Hipotermia terapeutyczna**

### Streszczenie

Mimo ogromnego postępu jaki dokonał się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat to w dalszym ciągu zarówno szpitalne jak i pozaszpitalne zatrzymanie krążenia stanowi poważny problem terapeutyczny. Często nawet po skutecznej akcji reanimacyjnej u chorych powstają znaczne deficyty neurologiczne uniemożliwiające samodzielną egzystencję. Komórki nerwowe są wyjątkowo wrażliwe na niedotlenienie. Już kilka minut bez dopływu krwi powoduje ich nieodwracalne uszkodzenie. Około 200 lat temu w Rosji osoby po zatrzymaniu krążenia przykrywano śniegiem z nadzieją, że zimno spowoduje powrót krążenia. W później przeprowadzonych badaniach udowodniono, że hipotermia po zatrzymaniu akcji serca może zmniejszać częstość deficytów neurologicznych a tym samym zwiększać przeżywalność. Powstało wiele systemów służących do kontrolowanego schładzania jak i ogrzewania pacjenta, które umożliwiają łatwiejsze i bezpieczniejsze stosowanie hipotermii terapeutycznej. W chwili obecnej według najnowszych wytycznych Polskiej Rady Resuscytacji z 2015 roku hipotermia terapeutyczna jest zalecana u nieprzytomnych pacjentów po ROSC w rytmach do defibrylacji. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd najnowszej literatury związanej z leczeniem hipotermią terapeutyczną.

Słowa kluczowe: hipotermia terapeutyczna, nagłe zatrzymanie krążenia, opieka ponesuscytacyjna

## **Therapeutic hypothermia**

### Abstract

Despite there has been made a major progress in medicine within the recent years, a hospital and non-hospital cardiac arrest still constitutes a serious therapeutic problem. Unfortunately, even after the successful resuscitation, the patients often present a significant neurological deficit. Neural cells are specifically sensitive to hypoxia. It has been estimated that even just a few minutes with the lack of blood flow might result in a serious and irreversible damage of the nervous system. About 200 years ago in Russia, patients who had undergone cardiac arrest were commonly covered with snow in hope that the cold would restore the circulation. In subsequent studies it has been confirmed that hypothermia after cardiac arrest may indeed reduce the neurological deficit and thus increase the survival rate. Nowadays there are many systems of controlled decreasing and increasing patient's body temperature, that make the procedure of therapeutic hypothermia easier and safer. According to the latest guidelines by Polish Resuscitation Council from 2015, the therapeutic hypothermia is recommended in unconscious patients after ROSC when the cardiac arrest occurred in the rhythm for defibrillation (VF/VT). This paper presents an overview of the recent literature on the treatment with use of therapeutic hypothermia.

Keywords: hypothermia, cardiac arrest, post-resuscitation care

## Poszukiwanie wstępnych warunków krystalizacji białka szoku cieplnego Hsp104

### 1. Wprowadzenie

Białka odgrywają kluczową rolę we wszystkich procesach biologicznych w komórce. Są katalizatorami, pełnią funkcje mechaniczno-strukturalne, uczestniczą w transporcie i magazynowaniu innych cząsteczek, biorą udział w rozpoznawaniu innych białek np. patogenów w obronie immunologicznej, mają zdolność do kontrolowania ruchu i wzrostu oraz przenoszenia impulsów nerwowych a także regulują szereg procesów komórkowych. Warunkiem osiągnięcia przez cząsteczkę białka specyficznej aktywności biologicznej, umożliwiającej spełnianie wyznaczonych funkcji w organizmie, jest prawidłowe przeobrażenie liniowej struktury pierwszorzędowej w odpowiednią strukturę przestrzenną. Białko w kanale rybosomu ulega fałdowaniu osiągając strukturę drugorzędową. Strukturę trzeciorzędową osiąga w cytozolu bądź retikulum endoplazmatycznym. Zawsze odbywa się to przy pomocy dodatkowych białek enzymatycznych (tzw. białek opiekuńczych lub chaperonów), katalizatorów fałdowania oraz izomeraz disulfidowych.

Zarówno w komórkach prokariotycznych jak eukariotycznych istnieje tzw. potranslacyjny system kontroli jakości białek, składający się z proteaz komórkowych oraz białek opiekuńczych. W wyniku wspólnego działania białek opiekuńczych i proteaz zmniejsza się ryzyko akumulowania w komórce nieprawidłowo zwiniętych białek [1].

Białka opiekuńcze (chaperony) są w komórce pierwszą linią obrony w walce z nieprawidłowo zwiniętymi białkami. W fizjologicznych warunkach chronią one nowopowstałe łańcuchy polipeptydowe przed tworzeniem agregatów, a także uczestniczą w procesie ich samodzielnego zwijania. Nie wchodzi w skład nowych białek, a także nie przekazują im żadnych dodatkowych informacji. Chaperony uczestniczą również w transporcie sfałdowanych białek do przeznaczonego dla nich miejsca docelowego. Białka opiekuńcze rozpoznają i wiążą się z nieprawidłowo sfałdowanymi

---

<sup>1</sup> martaorlikowska07@gmail.com, Instytut Biochemii Technicznej, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka, <http://www.binoz.p.lodz.pl/>

<sup>2</sup> Instytut Biochemii Technicznej, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka

<sup>3</sup> Instytut Biochemii Technicznej, Wydział Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka

łańcuchami polipeptydowymi i zapobiegają hydrofobowym oddziaływaniom z innymi białkami komórkowymi, co mogłoby spowodować ich agregację. Rola chaperonów dobiega końca jeżeli nie są one w stanie przywrócić białku prawidłowej konformacji. Dzieje się tak na przykład gdy makromolekuły zostają uszkodzone na skutek działania długotrwałego stresu lub wystąpienia mutacji. Wtedy swoją pracę rozpoczynają proteazy komórkowe, których zadaniem jest usuwanie białek, które mają zdolność do gromadzenia się w komórce, co mogłoby niekorzystnie, a nawet toksycznie, wpływać na funkcjonowanie całej komórki. Proteazy degradują tylko te białka, które wcześniej zostały wyznakowane przez ubikwitynę, co sprawia, że sposób degradacji jest wysoce selektywny [2].

Zjawisko nieprawidłowego fałdowania białek jest procesem złożony, który może występować równolegle z fałdowaniem fizjologicznym, bądź jako jego alternatywa. Jego konsekwencją jest powstawanie (w komórce lub poza nią) nierozpuszczalnych, toksycznych agregatów białkowych, pozbawionych funkcji biologicznych, mogących odkładać się w postaci fibryli (złogów amyloidowych) w wielu tkankach i narządach. Niestety istnieje wiele czynników pod wpływem których mogą tworzyć się agregaty i złogi amyloidowe np. wewnętrznej skłonności białka do tworzenia konformacji patologicznej, zamiany w sekwencji aminokwasowej poje dynczego aminokwasu czy czynniki środowiskowe (niskie pH, warunki utleniające, podwyższona temperatura, ograniczona proteoliza, obecność jonów metali).

Zjawisko nieprawidłowego fałdowania białek jest przyczyną szeregu chorób człowieka, w tym tzw. chorób neurodegeneracyjnych, takich jak: choroba Alzheimera (AD), choroba Parkinsona (PD), stwardnienie zanikowe boczne (SCA), choroba Huntingtona (HD), opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni (SBMA), ataksje rdzeniowo-mózdzkowe (SCA), a także chorób prionowych, zwanych pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi. Specyficzną i wspólną cechą chorób neurodegeneracyjnych jest występowanie w komórkach nerwowych nierozpuszczalnych agregatów białkowych lub ciał inkluzyjnych [3]. Są one zlokalizowane w cytoplazmie lub w jądrze bądź też występują w obydwu przestrzeniach jednocześnie, w zależności od jednostki chorobowej. Wymienione choroby neurodegeneracyjne są chorobami nieuleczalnymi, prowadzącymi do drastycznego pogorszenia się jakości życia pacjentów, a często do śmierci.

W walce z nieprawidłowo zwiniętymi i niefunkcjonalnymi agregatami białkowymi ważną rolę przypisuje się białkom opiekuńczym. Czyni to z nich potencjalny obiekt badań terapeutycznych [4, 5]. Wyjątkową grupę białek opiekuńczych stanowią białka szoku cieplnego (Hsp, ang. *Heat shock protein*). W warunkach fizjologicznych grupa ta stanowi 5-10% wszystkich białek wytwarzanych przez komórkę. Poziom ekspresji tych

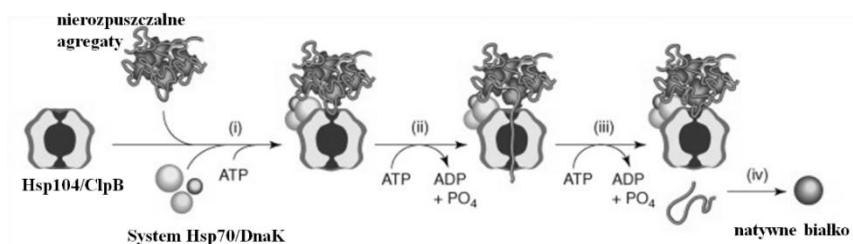
białek gwałtownie wzrasta w wyniku odpowiedzi na wystąpienie czynników stresowych. Wśród głównych stresorów wyróżnia się: szok termiczny na skutek podwyższenia temperatury ponad zakres fizjologiczny, UV, etanol, czy obecność metali ciężkich. Ponadto, czynniki biologiczne takie jak: cytokiny, czy wolne rodniki mogą także indukować ekspresję „białek stresu”. Pod wpływem działania wyżej wymienionych czynników stresowych łańcuchy polipeptydowe białek komórkowych ulegają rozwinięciu, a ukryte dotąd w głębi hydrofobowe łańcuchy boczne zostają wyeksponowane do rozpuszczalnika, co zwiększa skłonność białka do agregacji i wypadania z roztworu. Białka szoku cieplnego chronią inne białka przed agregacją, a także aktywnie przywracają natywne funkcje białkom już zagregowanym.

Białka szoku cieplnego charakteryzują się wysoką zachowawczością sekwencji aminokwasowej. Na podstawie masy cząsteczkowej można wyróżnić 6 rodzin tych białek: Hsp100 (100-110 kDa), Hsp90 (75-96 kDa), Hsp70 (66-78 kDa), Hsp60 i Hsp40 oraz małowcząsteczkowe sHsp (8,5-40 kDa). Mechanizm działania białek opiekuńczych z rodziny Hsp100 wzbudza szczególne zainteresowanie naukowców. Uważa się, że białka z tej rodziny są jednym z istotnych czynników kontrolujących proces powstawania i rozpadu kompleksów białkowych w komórkach. Do tej rodziny należą między innymi białka bakteryjne: ClpA, ClpB, ClpX, ClpY, drożdżowe Hsp78, Hsp104 oraz roślinne białko Hsp101. Rodzina białek Hsp100 to ATPazy AAA+, które budową przypominają heksameryczny pierścień, wewnątrz którego znajduje się kanał, przez który może przechodzić białkowy substrat [6]. Większość białek z tej rodziny współdziała z podjednostkami peptydazowymi i tworzy proteolityczne kompleksy odpowiedzialne za degradację nieprawidłowo zwiniętych polipeptydów [7].

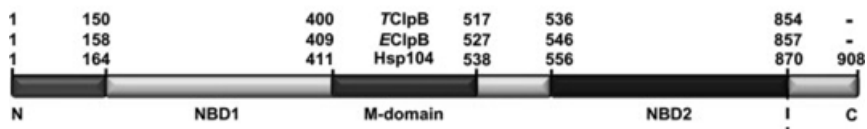
Wyjątek stanowią białka Hsp104 oraz jego bakteryjny odpowiednik ClpB, które współdziałając z białkami Hsp70, umożliwiają dysocjację agregatów białkowych powstałych w wyniku szoku cieplnego i prowadzą do odzyskania aktywności biologicznej przez białko [8, 9]. Rysunek 1 przedstawia prawdopodobny mechanizm działania kompleksu białek Hsp100/Hsp70.

Białka Hsp zawierają dwie (klasa I) bądź jedną (klasa II) charakterystyczną, silnie konserwatywną domenę wiążącą nukleotyd (NBD, *ang. Nucleotide Binding Domain*) posiadającą motywy Walkera A i B [11, 12]. Białka ClpB/Hsp104 należą do klasy I, dlatego zawierają dwie domeny wiążące nukleotyd, różniące się sekwencją, oznaczane jako NBD1 oraz NBD2. Cechą białek ClpB/Hsp104 wyróżniającą je spośród innych białek Hsp100 jest obecność domeny M, często nazywanej domeną łącznikową, z uwagi na panujące przez wiele lat przekonanie, jak się okazuje błędne, że domena ta oddziela od siebie dwie domeny wiążące nukleotyd. Rysunek 2 przedstawia schematyczną organizację domen w monomerach białek Hsp104 i ClpB.





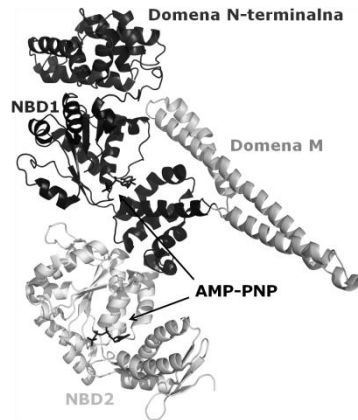
Rysunek 1. Rozkład agregatów białkowych przez Hsp104/ClpB współpracujące z systemem HSP70/ DnaK; (i) hydroliza ATP oraz wiązanie Hsp104/ClpB z agregatem; (ii,iii) przejście substratu przez kanał i jego rozwinięcie; (iv) substrat po wyjściu z kanału zostaje zwinęty spontanicznie lub przy pomocy białek opiekuńczych [10]



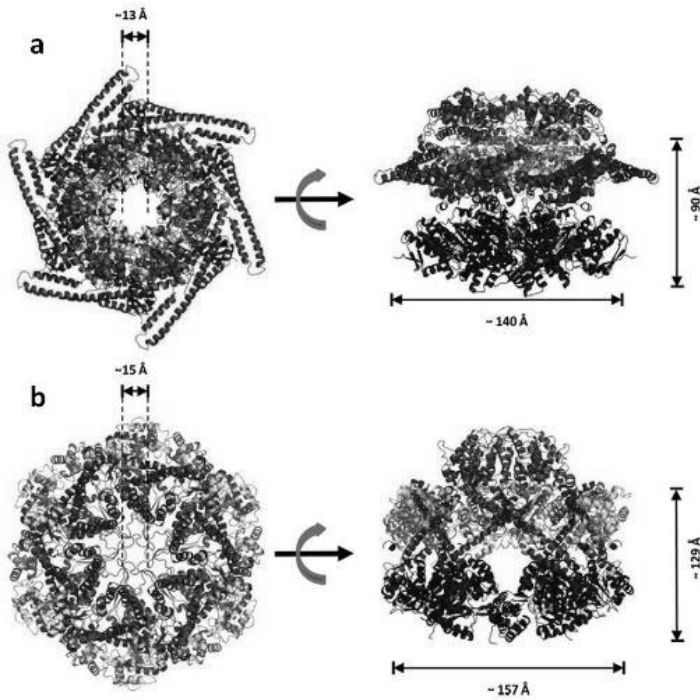
Rysunek 2. Organizacja domen w monomerze białek Hsp104 i ClpB; TClpB – ClpB z *Thermustherophilus*, EClpB – ClpB z *Echerichia coli* [13]

W roku 2003 została określona metodami krystalograficznymi struktura białka ClpB pochodzącego z *Thermus thermophilus* w kompleksie z AMP-PNP (Rysunek 3). Struktura została uzyskana z rozdzielczością 3,0 Å [14]. Jakość map gęstości elektronowej nie pozwoliła na uzyskanie modelu zawierającego wszystkie 850 reszt aminokwasowych, z których zbudowane jest białko. W strukturze brakuje reszt 1-3, 235-245, 272-290 oraz 637-650. Analiza uzyskanej struktury pozwoliła stwierdzić, że domena M umieszczona jest wewnątrz pierwszej domeny NBD. Aminokwasy znajdujące się w sekwencji za domeną M uczestniczą jeszcze w tworzeniu struktury NBD1.

Ze względu na fakt, że tylko heksameryczne białko wykazuje zdolność dezagregacyjną, podjęto próbę rekonstrukcji struktury biologicznie funkcjonalnego heksameru ClpB, wykorzystując dane z kriomikroskopii elektronowej oraz strukturę krystaliczną [14]. Proponowana struktura heksameru ma kształt pierścienia o wysokości 90 Å i szerokości 140-150 Å, z kanałem o średnicy 13 Å (Rysunek 4a). Uzyskany model sprawia wrażenie „podwójnego” pierścienia, ponieważ domeny NBD1 oraz NBD2 ułożone są jedna nad drugą. Domena M jest tylko częściowo widoczna, ale skierowana jest na zewnątrz heksameru.



Rysunek 3. Struktura monomeru białka ClpB (kod pdb: 1QVR) [opracowanie własne]



Rysunek 4. Porównanie struktur heksamerycznych modeli ClpB (a) oraz Hsp104 (b), uzyskanych metodą kriomikroskopii elektronowej z rozdzielczością 13 Å / 11,2 Å odpowiednio dla ClpB/Hsp104; widok z góry – panel lewy, widok z boku -panel prawy [13]

Do tej pory nie opublikowano struktury drożdżowego białka Hsp104, będącego homologiem bakteryjnego ClpB. W 2007 roku podjęto pierwszą próbę rekonstrukcji struktury heksameru, wykorzystując metodę kriomikroskopii elektronowej [15]. Zaobserwowano nieoczekiwaną konformację heksameru, różniącą się znacznie od omówionego powyżej modelu dla ClpB. Rekonstrukcja zarówno białka pełnej długości jak i białka nie zawierającego domeny N-końcowej ( $\Delta N$  Hsp104) doprowadziła do uzyskania heksamerycznego pierścienia o szerokości 157 Å i wysokości odpowiedni 129 Å i 95 Å. Wejście do wnętrza heksameru jest ograniczone poprzez kanał o średnicy 15 Å, utworzony przez domenę N-terminalną (Rysunek 4b).

Porównanie modeli aktywnych oligomerów ClpB i Hsp104 pokazuje, że najbardziej znaczące różnice odnoszą się do położenia domeny M. W strukturze ClpB wyeksponowana jest ona na zewnątrz i nie posiada znaczących kontaktów z resztą molekuly. W rekonstrukcji heksameru Hsp104 domena mająca kluczowe znaczenie dla aktywności dezagregacyjnej białka jest umiejscowiona wewnątrz domeny NBD1 i jest z nią silnie związana (Rysunek 4b). Udowodniono, że wystarczy niewielka mutacja w obrębie tej domeny by spowodować destabilizację heksameru i utratę przez białko jego specyficznych właściwości [16].

Nie istnieje jednoznaczny dowód pozwalający stwierdzić, gdzie w przestrzeni położona jest domena M w aktywnej, heksamerycznej formie białka ClpB/Hsp104 względem domen wiążących ATP. Przeprowadzone i przytoczone powyżej badania sugerują, że białka te, mimo iż cechują się znacznym podobieństwem sekwencyjnym, mogą przyjąć różne struktury z domeną M umiejscowioną na zewnątrz [14, 17], bądź wewnątrz heksameru [15, 18]. Domena M została poddana licznym genetycznym i biochemicznym analizom w celu zweryfikowania hipotezy o jej lokalizacji. Udowodniono, że mobilność tej domeny jest niezbędna w procesie dezagregacji [14, 19, 20]. Potwierdziły to badania dynamiki molekularnej, które wykazały wyjątkową fleksybilność tej domeny w wymodelowanym heksamerze [21]. Ustalenie miejsca występowania tej domeny, mającej kluczowe znaczenie dla aktywności dezagregacyjnej, może być kolejnym krokiem w kierunku lepszego zrozumienia tego procesu.

## **2. Cel pracy**

Celem pracy była krystalizacja białka szoku cieplnego Hsp104. Uzyskanie kryształów tego białka to pierwszy etap na drodze do ustalenia jego struktury krystalicznej. Wyznaczenie struktury przestrzennej białka Hsp104 powinno przyczynić się do zrozumienia mechanizmów rządzących dysocjacją agregatów białkowych, prowadzącą do odzyskania aktywności biologicznej przez zagregowane białko.

### 3. Materiały i metody

#### 3.1. Nadprodukcja i oczyszczanie białka Hsp104 oraz (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104

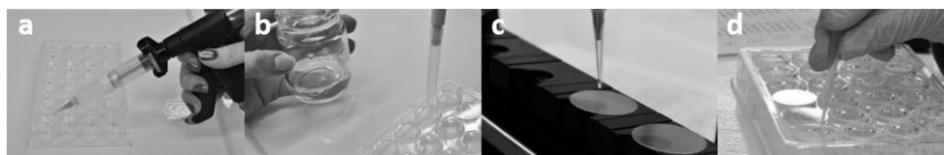
Otrzymane wektory ekspresyjne z wprowadzonymi genem białka Hsp104 oraz His<sub>6</sub>Hsp104 (z metką histydynową na N-końcu), zostały wtransformowane do odpowiednich szczepów komórek *E. coli*. Otrzymane kolonie zostały zaszczipione do większej objętości pożywki, następnie zaindukowana została produkcja białka i po odpowiednim czasie inkubacji hodowla została zwirowana.

Białko Hsp104 zostało oczyszczone z wykorzystaniem chromatografii jonowymiennej (Q-sepharose) oraz chromatografii powinowactwa (Heparyna). Białko His<sub>6</sub>Hsp104 zostało oczyszczone z wykorzystaniem chromatografii powinowactwa (Ni-NTA). Następnie metkę histydynową odcięto używając proteazy TEV. Dla obu form białka [Hsp104 oraz (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104] ostatnim etapem oczyszczania było sączenie molekularne z wykorzystaniem kolumny Superdex 200.

Efektywności oczyszczania na każdym etapie oraz końcową czystość białka monitorowano elektroforetycznie.

#### 3.2. Krystalizacja białka

Spośród znanych metod otrzymywania kryształów do krystalizacji białek Hsp104 oraz (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104 wybrano metodę dyfuzji par w układzie wiszącej kropli. Polega ona na indukcji krystalizacji na drodze dyfuzji zachodzącej poprzez parowanie pomiędzy dwoma niemieszającymi się roztworami. Jeden z roztworów to roztwór krystalizacyjny – znajdujący się na dnie studzienki i zawierający zazwyczaj sól, bufor i czynnik strącający. Drugim jest roztwór białka, zmieszany w odpowiednim stosunku z roztworem z rezerwuaru, stanowiący kroplę, w której będą się formować kryształy. Z powodu dodania roztworu krystalizacyjnego do roztworu białka ulega on rozcieńczeniu i w efekcie charakteryzuje się niższym stężeniem czynnika strącającego niż roztwór znajdujący się na dnie studzienki. Po zamknięciu rezerwuaru układ dąży do osiągnięcia równowagi pomiędzy roztworem rezerwuarowym, a kroplą krystalizacyjną. Wymusza to proces dyfuzji, czego wynikiem jest zateżnienie roztworu w kropli krystalizacyjnej, a następnie krystalizacja. Istotnym warunkiem przy tej metodzie jest to, aby warunki krystalizacji były dobrane w taki sposób, aby roztwór białka znajdował się poniżej stanu przesylenia, wzrost kryształów nie przebiegał za szybko, a także aby proces krystalizacji rozpoczynał się tuż po odparowaniu rozpuszczalnika z kropli. Ogromną zaletą tej metody jest możliwość otrzymania pozytywnych wyników przy użyciu niewielkiej ilości białka. Rysunek 5 przedstawia etapy nastawiania krystalizacji metodą wiszącej kropli.



Rysunek 5. Etapy nastawiania krystalizacji metodą wiszącej kropli: (a) smarowanie krawędzi studzienek materiałem uszczelniającym, w celu ochrony przed wyschnięciem zarówno kropli jak i roztworu z rezerwuaru; (b) wypełnienie rezerwuarów roztworem zawierającym czynnik strącający o określonym stężeniu; (c) naniesienie kropli (mieszanka białka i roztworu z rezerwuaru) na szkiełko nakrywkowe; (d) zakrycie szkiełkiem nakrywkowym rezerwuaru i dokładne uszczelnienie miejsca styku [opracowanie własne]

### 3.2.1. Krystalizacja białka (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104

Poszukiwanie wstępnych warunków krystalizacji białka (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104 prowadzono w temperaturze 18°C używając komercyjnie dostępnych zestawów odczynników Index Screen, PEG/Ion oraz PEG/Ion2 (Hampton Research). Kropla krystalizacyjna, uzyskana przez zmieszanie 1 μl roztworu białka (o stężeniu 10 mg/ml, z dodatkiem ATP) z roztworem krystalizacyjnym w stosunku 1:1, równowagowała się z 500 μl roztworu krystalizacyjnego. Wstępnie uzyskane warunki następnie optymalizowano. Strategia optymalizacji opierała się na przetestowaniu wpływu stężenia czynnika strącającego oraz pH buforu na proces krystalizacji. Używano również komercyjnie dostępnego zestawu dodatków do krystalizacji (Additive Screen, Hampton Research).

### 3.2.2. Krystalizacja białka Hsp104

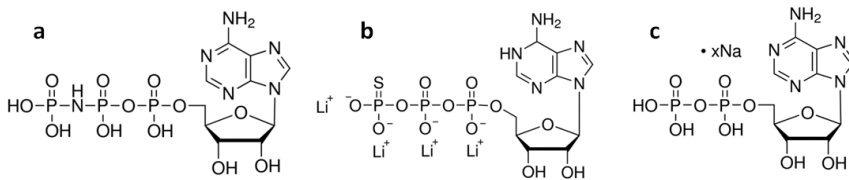
W ramach poszukiwania wstępnych warunków krystalizacji białka Hsp104 zostały nastawione płytki z użyciem metody dyfuzji par w układzie wiszącej kropli. Wykorzystano komercyjnie dostępne zestawy odczynników Index Screen, PEG/Ion, PEG/Ion2, Crystal Screen, PEGRx1, PEGRx2, SALTRx1, SALTRx2 (Hampton Research) oraz JBScreen Classic 7 (Jena Bioscience). Użyto białka o stężeniu 10 mg/ml, do którego dodano 10-krotny nadmiar ATP. Kroplę krystalizacyjną o objętości 2 μl uzyskiwano mieszając białko z roztworem krystalizacyjnym w stosunku 1:1. Najbardziej obiecujące warunki optymalizowano. Strategia optymalizacji opierała się na przetestowaniu wpływu stężenia czynnika strącającego oraz pH buforu na proces krystalizacji. Używano również komercyjnie dostępnego zestawu dodatków do krystalizacji (Additive Screen, Hampton Research).

### 3.2.3. Optymalizacja warunków krystalizacji białka Hsp104

Ze względu na niesatysfakcjonujące wyniki wstępnych warunków krystalizacji z ATP zostały podjęte próby krystalizacji z wykorzystaniem pochodnych ATP, nie ulegających hydrolizie, oraz specjalnie zaprojektowanych peptydów, których zadaniem było imitowanie substratu dla Hsp104. W tym celu użyto również wyżej wymienionych komercyjnie dostępnych zestawów odczynników. Dodatkowo przeprowadzono próby krystalizacyjne z użycie zestawów Morpheus, MorpheusII oraz Midas (*Molecular Dimension*). Podjęte zostały również próby krystalizacji w różnych temperaturach (4°C oraz 18°C). Podjęte zostały próby optymalizacji wybranych warunków krystalizacyjnych, które wyselekcjonowano na podstawie obserwacji mikroskopowych płytek nastawionych z komercyjnie dostępnymi zestawami odczynników. Użyto białka o stężeniu 10mg/ml, które w odpowiednich proporcjach zmieszano z analogami ATP oraz peptydami. Do każdego rezerwuaru wprowadzono po 500  $\mu$ l roztworów z komercyjnych zestawów, a objętość każdej kropli wynosiła 2  $\mu$ l (1  $\mu$ l roztworu białka oraz 1  $\mu$ l roztworu z rezerwuaru).

#### 3.2.3.1. Pochodne ATP

Ponieważ białko Hsp104 jest ATPazą i posiada zdolność do rozkładu ATP, zdecydowano się na zastąpienie adenozyno-5'-trifosforanu pochodnymi, które nie ulegają hydrolizie: adenozyno-5'-( $\beta,\gamma$ -imido) tri fosforanem (AMP-PNP, Rysunek 6a), adenozyno-5'-( $\gamma$ -tio)trifosforanem (ATP- $\gamma$ -S, Rysunek 6b) oraz adenozyno-5'-difosforanem (ADP, Rysunek 6c).



Rysunek 6. Pochodne ATP użyte do optymalizacji warunków krystalizacji: AMP-PNP (a), ATP- $\gamma$ -S (b) oraz ADP (c) [opracowanie własne]

#### 3.2.3.2. Peptydy

Do badań zostały również zaprojektowane peptydy, które miały za zadanie imitowanie substratu białka Hsp104. Wszystkie peptydy zostały zsyntetyzowane na nośniku stałym i oczyszczone na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (Tabela 1).

Tabela 1. Sekwencje i masy molowe peptydów użytych do optymalizacji warunków krystalizacji białka Hsp104

Nazwa	Sekwencja / długość peptydu	Masa [g/mol]
Val <sub>6</sub>	H-VVVVVV-NH <sub>2</sub> (6 aa)	611,81
Peptyd 1	H-VVVVKEKEVVVV-NH <sub>2</sub> (12 aa)	1324,65
Peptyd 2	H-KASQDINSYLSGGGGGNKLLVD-NH <sub>2</sub> (23 aa)	2263,49
Peptyd 3	H-NAKLLVDGGGGGLQYDEFPYT-NH <sub>2</sub> (21 aa)	2213,43
Peptyd 4	H-GGGGRSFFS-NH <sub>2</sub> (10 aa)	926,96

Źródło: Opracowanie własne

### 3.2.4. Elektroforeza SDS-PAGE

Jest to technika używana do elektroforetycznego rozdzielania białek. Elektroforezę prowadzi się na żelu poliakrylamidowym, którego gęstość zależy od masy badanego białka. W metodzie tej używa się SDS, czyli siarczanu dodecylu sodu, którego cząsteczki po rozpuszczeniu mają charakter anionu. W związku z tym SDS nadaje cząsteczce białka duży ładunek ujemny, dzięki temu białko nabywa zdolność migrowania w polu elektrycznym. Jest to substancja denaturująca niekowalencyjne wiązania w białku, które warunkują jego strukturę przestrzenną. Zaletami stosowania do elektroforezy SDS jest, to że w jego obecności białko staje się rozpuszczalne w większości elektrolitów, a także wybarwienie żelu po elektroforezie jest znacznie łatwiejsze niż barwienie samego białka dzięki obecności SDS.

Biorąc pod uwagę masę badanego białka do elektroforezy SDS-PAGE używano żeli 12%. Odpowiednią objętość roztworu żelu rozdzielającego wprowadzano pomiędzy szkiełka, a następnie pokrywano niewielką warstwą wody i pozostawiano na około 30 min, aby spolimeryzował. Następnie przygotowano roztwór żelu zagęszczającego, który umieszczono nad żelem rozdzielającym po wcześniejszym odsączeniu wody. Pomiedzy szkiełka wprowadzony także grzebień w celu uformowania studzienek. Próbkę białka dodawano do buforu obciążającego (dwukrotnie stężonego), a następnie poddawano je denaturacji ogrzewając je 10 minut w temperaturze 98°C. Po denaturacji próbki zostały zwirowane przez 2 minuty z szybkością 12000 RPM. Gotowy żel został umieszczony w aparacie do elektroforezy, wypełnionym odpowiednim buforem. Do studzienek po kolei wprowadzono po 10 µl przygotowanych próbek. Dodatkowo w jednej ze studzienek umieszczano 5 µl markera (Prestained SDS-PAGE Standards). Elektroforezę prowadzono przy napięciu 120 V dla żelu zagęszczającego oraz 180 V dla żelu rozdzielającego. Po zakończeniu elektroforezy żel umieszczono na 15 minut w roztworze utrwalającym, a następnie przenoszono na noc do barwnika Coomassie Brilliant Blue (QC Colloidal Coomassie Stain (Bio Rad)). Uzyskane obrazy poddawano interpretacji na podstawie komercyjnego markera wprowadzonego do jednej ze studzienek obok próbek badanego białka.

### 3.2.5. Pomiary dyfrakcyjne

Zdolności kryształów do rozpraszania promieniowania została sprawdzona w ośrodkach synchrotronowych PETRA III w Hamburgu oraz BESSY w Berlinie. Promieniowanie synchrotronowe charakteryzuje się wysoką intensywnością, która jest niezbędna w badaniach kryształów białek osiągających zazwyczaj niewielkie rozmiary, a jednocześnie posiadających duże komórki elementarne. Kryształ białka przeznaczony do pomiarów dyfrakcyjnych montowano w małych pętlach z włókna nylonowego, którymi wyławiano je z roztworu, po czym pętelkę z kryształem błyskawicznie umieszczana była w strumieniu ciekłego azotu o temperaturze  $-170^{\circ}\text{C}$ . Obniżenie temperatury pomiaru ma na celu zmniejszenie nieuporządkowania dynamicznego, poprawę trwałości kryształu oraz ograniczenie wtórnych uszkodzeń radiacyjnych wywołanych dyfuzją wolnych rodników w sieci krystalicznej. W trakcie pomiaru kryształ jest zawieszony w roztworze macierzystym zawierającym wodę, dodatkowo sam zawiera jej znaczne ilości. Aby uniknąć powstawania kryształków lodu, chłodzenie powinno być jak najszybsze. W celu wydłużenia czasu zamrażania stosuje się tzw. krioprotektanty. Są to m.in. substancje takie jak glicerol, glikol polietylenowy lub sole organiczne, które z uwagi na dużą lepkość zapobiegają krystalizacji wody w trakcie chłodzenia. Jeśli czynnik krioprotekcyjny nie wchodził w skład roztworu krystalizacyjnego, kryształ przed zamrożeniem umieszczany był na kilku sekund w roztworze rezerwuarowym z dodatkiem odpowiedniego krioprotektanta.

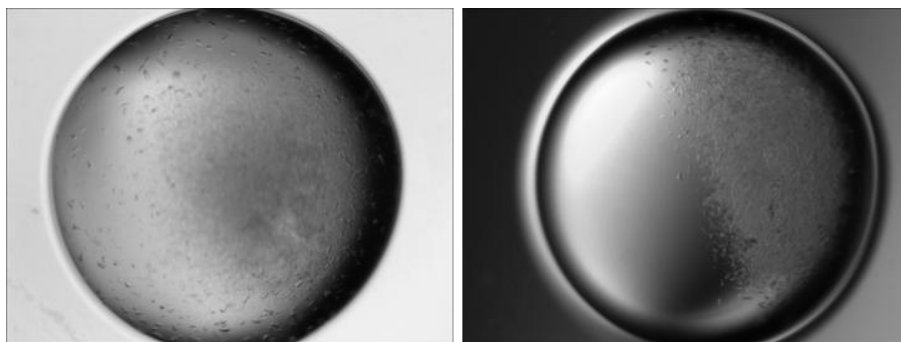
## 4. Analiza wyników

### 4.1. Krystalizacja białka $(\text{His}_6)_{\text{cut}}\text{Hsp104}$

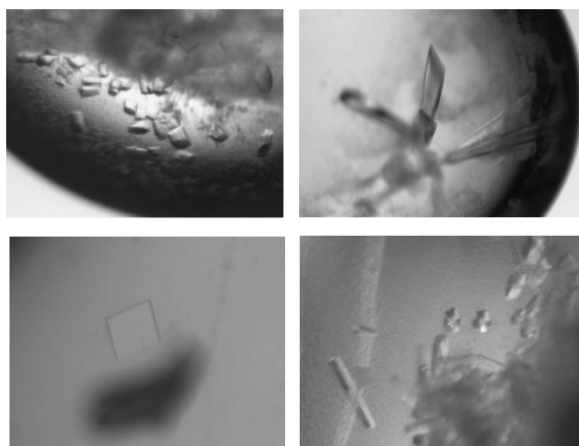
W ramach poszukiwania wstępnych warunków krystalizacji białka  $(\text{His}_6)_{\text{cut}}\text{Hsp104}$  nastawiono kilkanaście płytek krystalizacyjnych. Próby krystalizacyjne prowadzono używając komercyjnie dostępnych zestawów odczynników. Do białka (o stężeniu 10 mg/ml) przed rozpoczęciem krystalizacji dodawano pochodną ATP, w 10-krotnym nadmiarze w stosunku do ilości używanego białka. Postępy krystalizacji śledzono na bieżąco, prowadząc regularne obserwacje kropli krystalizacyjnych pod mikroskopem. W kilku kroplach pojawiły się niewielkie kryształy. Niestety były one bardzo małe i nie nadawały się one do pomiarów dyfrakcyjnych (Rysunek 7).

Optymalizacja warunków, polegająca na zmniejszeniu stężenia czynnika strącającego oraz zbadaniu wpływu pH na proces krystalizacji, nie przyniosła oczekiwanych efektów. Dlatego postanowiliśmy użyć komercyjnie dostępnego zestawu dodatków do krystalizacji (Additive Screen, Hampton Research). Zaobserwowano kryształy o różnych morfologiach w kilku kroplach krystalizacyjnych (Rysunek 8).





Rysunek 7. Wyniki wstępnej krystalizacji białka  $(\text{His}_6)_{\text{cut}}\text{Hsp104}$



Rysunek 8. Kryształy uzyskane w wyniku przeprowadzonych prób krystalizacji białka  $(\text{His}_6)_{\text{cut}}\text{Hsp104}$

Uzyskane kryształy zostały poddane pomiarom dyfrakcyjnym na wiązce synchrotronu BESSY w Berlinie. Niestety część z nich okazała się być kryształami soli, które były używane w roztworach krystalizacyjnych. Kryształy białka nie rozpraszają promieniowania rentgenowskiego. Próby optymalizacji warunków krystalizacji nie doprowadziły do uzyskania lepszych kryształów.

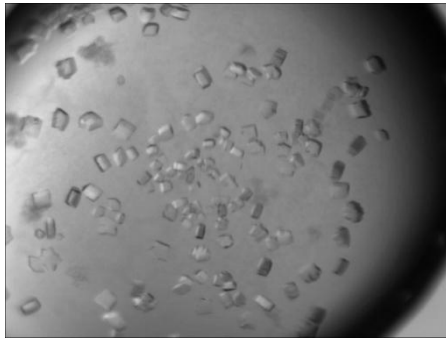
## 4.2. Krystalizacja białka Hsp104

### 4.2.1. Poszukiwanie wstępnych warunków krystalizacji

Poszukiwania wstępnych warunków krystalizacji białka Hsp104 rozpoczęto od nastawienia kilkunastu płytek krystalizacyjnych, używając komercyjnie dostępnych zestawów odczynników. Przed rozpoczęciem

krystalizacji do roztworu białka dodawano ATP, w 10-krotnym nadmiarze w stosunku do ilości używanego białka. Postępy krystalizacji śledzono na bieżąco, dokumentując zmiany fotografiami. W kilku kroplach pojawiły się kryształy, które poddano pomiarom dyfrakcyjnym na linii synchrotronu PETRAIII w Hamburgu. Kryształy były kryształami białka, ale niestety nie rozpraszały promieniowania rentgenowskiego.

Podjęto próby optymalizacji bazując na warunkach uzyskanych ze screenów. Przetestowano również wpływ obecności w kropli krystalizacyjnej hydrofobowego peptydu, składającego się z sześciu reszt waliny, na zdolność rozpraszania kryształów. Najlepsze z uzyskanych kryształów (Rysunek 9) rozpraszały do 6 Å. Jest to jednak niewystarczające rozdzielczość by próbować rozwiązać strukturę białka. Podjęto dalsze próby optymalizacji warunków krystalizacji.



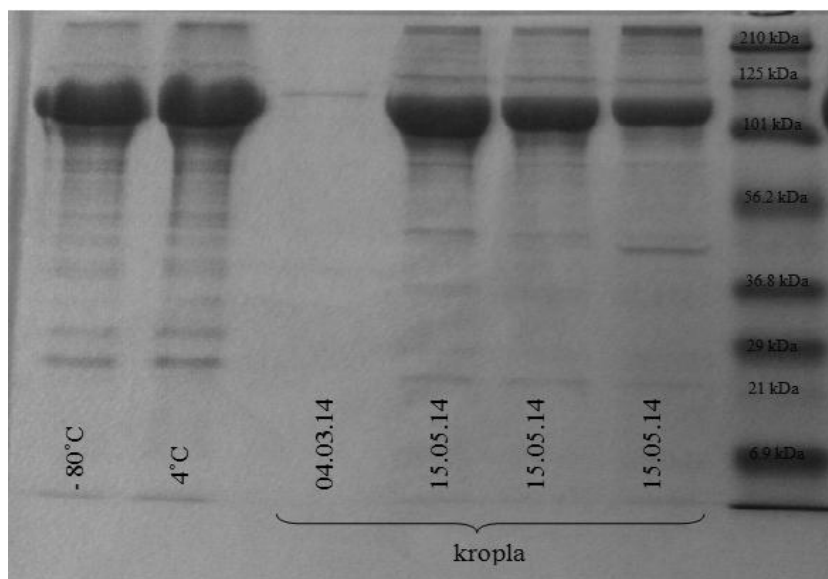
Rysunek 9. Kryształy białka Hsp104 rozpraszające do 6 Å.

#### 4.2.2. Stabilność białka w warunkach krystalizacji 18 °C

W celu sprawdzenia, czy białku nie szkodzi temperatura, w której do tej pory było krystalizowane została wykonana elektroforeza SDS-PAGE. Przygotowano sześć próbek białka:

- białko Hsp104 przechowywane w -80°C;
- białko Hsp104 przechowywane w 4°C;
- białko Hsp104 z kropli z płytki (5 miesięcy w 18°C);
- białko Hsp104 z kropli z płytki (3 miesiące w 18°C);
- białko Hsp104 z kropli z płytki (3 miesiące w 18°C);
- białko Hsp104 z kropli z płytki (3 miesiące w 18°C).

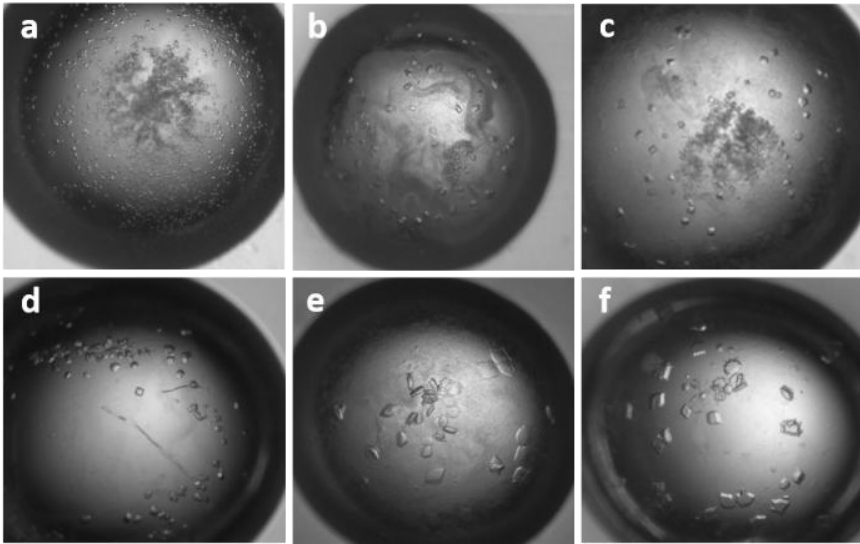
Po zakończeniu elektroforezy żel wybarwiono (Rysunek 10). Elektroforeza pozwoliła stwierdzić, że zarówno białko z kropli krystalizacyjnej (18°C), białko przechowywane w 4°C jak i białko przechowywane w temperaturze -80°C na żelu wyglądają niemalże identycznie. Nie ma więc przeszkód by białko krystalizować w 18°C.



Rysunek 10. Zdjęcie żelu po elektroforezie SDS-PAGE sprawdzającego stabilność białka w 18°C; zróżnicowana intensywność prążków pochodzących od białka Hsp104 jest wynikiem różnych stężeń próbek użytych do eksperymentu

#### 4.2.3. Optymalizacja warunków z użyciem Additive Screen, pochodnych ATP i peptydów

Punktem wyjściowym do nowej strategii optymalizacji były kryształy białka Hsp104 z hydrofobowym peptydem Val<sub>6</sub> (Rysunek 9). Efektem krystalizacji białka w 18°C z dodatkiem 30% MPD było pojawienie się kryształów niemal w każdym z 24 nastawionych warunków. W zależności od warunków w jakich wyrosły, użytego peptydu i pochodnej ATP, różniły się one kształtem i wielkością. W kilku kroplach pojawiło się bardzo dużo drobnych kryształów, które kształtem przypominały małe prostopadłościany (Rysunek 11a). W innych warunkach natomiast wyrosły większe i lepiej widoczne kryształy, było ich znacznie mniej. Niektóre z nich również miały kształt prostopadłościanu, ale pojawiały się także kryształy nieregularne i połączone („pozarastane”) ze sobą (Rysunek 11b,c,d). Największe kryształy wyrosły w warunkach 0,20 M K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 20% PEG 3350. Były to dwie krople zawierające AMP-PNP/ATP-γ-S oraz peptyd 1. W tych kroplach kryształy były duże, natomiast ich kształt był bardzo nieregularny (Rysunek 11e,f).



Rysunek 11. Kryształy uzyskane w wyniku optymalizacji warunków krystalizacji: siarczan potasu, PEG3350 oraz MPD: (a) Hsp104+ ATP- $\gamma$ -S, (b) Hsp104+AMP-PNP+peptyd 4, (c) Hsp104+ATP- $\gamma$ -S+ peptyd 1, (d) Hsp104+ADP+peptyd 4, (e) Hsp104+ATP- $\gamma$ -S+peptyd 1, (f) Hsp104+AMP-PNP+peptyd 1

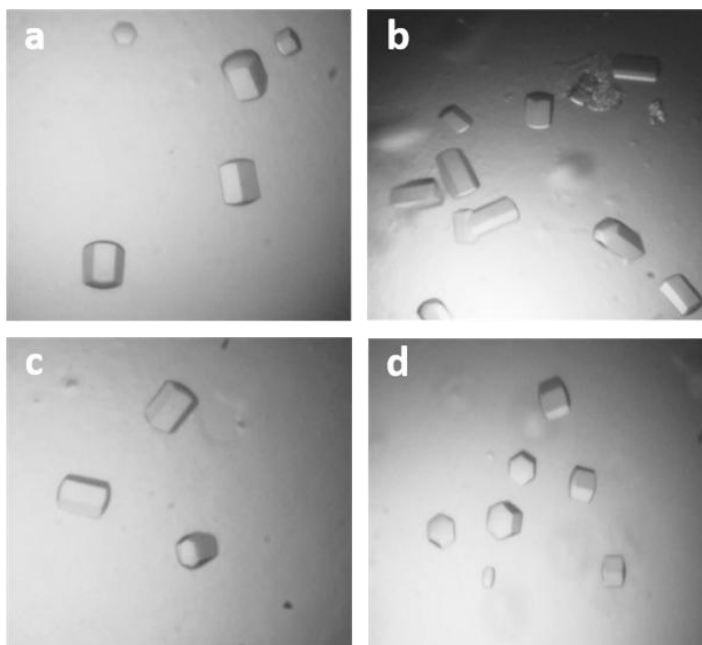
Najbliższe badania dyfrakcyjne z zastosowaniem synchrotronowego źródła promieniowania pokażą, czy wprowadzone modyfikacje pozwoliły na uzyskanie kryształów dobrej jakości. Fakt, że zmiana analogu ATP/peptydu wpływa na morfologię kryształu daje nadzieję na uzyskanie danych o dobrej rozdzielczości przynajmniej dla jednego z nich.

#### 4.2.4. Optymalizacja warunków z Morpheus Screen z użyciem pochodnych ATP i peptydów

Kolejna strategia optymalizacji opierała się na warunkach uzyskanych w wyniku prób krystalizacyjnych z użycie zestawu odczynników Morpheus Screen. Zaobserwowano, że w jednych z warunków pojawiają się kryształy o obiecującej morfologii. Warunki te poddano optymalizacji zarówno w 4°C jak i w 18°C. Optymalizacja polegała na przetestowaniu wszystkich możliwych kombinacji pochodna ATP/peptyd z białkiem Hsp104, z jednoczesną modyfikacją stężenia czynnika strącającego. Uzyskano obiecujące kryształy zarówno w temperaturze 4°C (Rysunek 12) jak i 18°C (Rysunek 13).



Rysunek 12. Kryształy uzyskane w wyniku przeprowadzonych prób optymalizacji warunków krystalizacji z Morpheus Screen dla białka Hsp104 w temperaturze 4°C



Rysunek 13. Kryształy uzyskane w wyniku przeprowadzonych prób optymalizacji warunków krystalizacji z Morpheus Screen dla białka Hsp104 w temperaturze 18°C z użyciem pochodnych ATP; Hsp104+ATP- $\gamma$ -S+peptyd5 (a, c), Hsp104+ATP- $\gamma$ -S (b), Hsp104 (d)

Uzyskane kryształy zostaną przetestowane z zastosowaniem synchrotronowego źródła promieniowania. Dadzą one odpowiedź na pytanie czy zastosowana strategia optymalizacji była skuteczna. Niektóre z uzyskanych kryształów mają heksameryczny kształt (Rysunek 13d), co jest szczególnie obiecujące w aspekcie uzyskania struktury aktywnej, heksamerycznej formy białka Hsp104.

## 5. Podsumowanie

W ramach projektu wykonano szereg prób krystalizacyjnych dla białka Hsp104 oraz (His<sub>6</sub>)<sub>cut</sub>Hsp104.. Oba białka zostały wyprodukowane metodami biotechnologicznymi. Zastosowanie białko z metką histydynową na N-końcu pozwoliło na łatwy i szybki proces oczyszczania ze względu na obecność 6 histydyn, które wiążą się ze złożem niklowym. Jednak białko to wykazywało niską aktywności dezagregacyjnej. Natomiast białko produkowane bez metki histydynowej było w stanie rozpuścić agregaty białkowe. Krystalizacje tych dwóch białek prowadzone były w celu uzyskania kryształów, dzięki którym można by porównać formę aktywną i nieaktywną białka Hsp104.

Przetestowano setki warunków krystalizacyjnych. Strategię optymalizacji oparto na pięciu peptydach oraz modyfikowanych pochodnych ATP, którymi były ADP, AMP-PNP oraz ATP- $\gamma$ -S. Pochodne ATP zostały użyte ze względu na zdolność białka Hsp104 do hydrolizy ATP. Peptydy użyto jako analogi imitujące substrat białkowy.

Uzyskane kryształy, w zależności od zastosowanych ligandów, różniły się morfologią i wielkością. Najbliższe badania dyfrakcyjne z zastosowaniem synchrotronowego źródła promieniowania pokażą, czy wprowadzone modyfikacje pozwoliły na uzyskanie kryształów dobrej jakości. Fakt, że zmiana analogu ATP/peptydu wpływa na morfologię kryształu daje nadzieję na uzyskanie danych o dobrej rozdzielczości przynajmniej dla jednego z nich.

## Podziękowania

Praca finansowana jest z grantu NCN 2013/08/S/NZ1/00750.

## Literatura

1. Tomoyasu T., Mogk A., Langen H., Goloubinoff P., and Bukau B., *Genetic dissection of the roles of chaperones and proteases in protein folding and degradation in the Escherichia coli cytosol*, Mol Microbiol, 40 (2001): p. 397-413
2. Guenther I. and Kedzierska-Mieszkowska S. *Cytosolic protein quality control system--the role of molecular chaperones in the biology of neurodegenerative diseases*, Postepy Biochem, 57 (2011): p. 274-82
3. Ross C. A. and Poirier M. A. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med, 10 Suppl (2004): p. 10-7
4. McClellan A. J., Tam S., Kaganovich D., and Frydman J. *Protein quality control: chaperones culling corrupt conformations*, Nat Cell Biol, 7 (2005): p. 736-41
5. Soti C., Nagy E., Giricz Z., Vigh L., Csermely P., and Ferdinandy P. *Heat shock proteins as emerging therapeutic targets*, Br J Pharmacol. 146 (2005): p. 769-80
6. Zolkiewski M. *A camel passes through the eye of a needle: protein unfolding activity of Clp ATPases*, Molecular Microbiology, 61 (2006): p. 1094-1100
7. Lee S. and Tsai F. T. F. *Molecular chaperones in protein quality control*, Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 38 (2005): p. 259-265

8. Liberek K., Lewandowska A., and Zietkiewicz S. *Chaperones in control of protein disaggregation*, *Embo Journal*, 27 (2008): p. 328-335
9. Glover J. R. and Lindquist S. *Hsp104, Hsp70, and Hsp40: A novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins*, *Cell*, 94 (1998): p. 73-82
10. Doyle S. M. and Wickner S. *Hsp104 and ClpB: protein disaggregating machines*, *Trends Biochem Sci*, 34 (2009): p. 40-8
11. Schirmer E. C., Glover J. R., Singer M. A., and Lindquist S. *HSP100/Clp proteins: a common mechanism explains diverse functions*, *Trends Biochem Sci*, 21 (1996): p. 289-96
12. Walker J. E., Sarasin M., Runswick M. J., and Gay N. J. *Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold* *EMBO J*, 1 (1982): p. 945-51
13. Hodson S., Marshall J. J., and Burston S. G. *Mapping the road to recovery: the ClpB/Hsp104 molecular chaperone*, *J Struct Biol*, 179 (2012): p. 161-71
14. Lee S., Sowa M. E., Watanabe Y. H., Sigler P. B., Chiu W., Yoshida M., and Tsai F. T. *The structure of ClpB: a molecular chaperone that rescues proteins from an aggregated state*, *Cell*, 115 (2003): p. 229-40
15. Wendler P., Shorter J., Plisson C., Cashikar A.G., Lindquist S., and Saibil H. R. *Atypical AAA+ subunit packing creates an expanded cavity for disaggregation by the protein-remodeling factor Hsp104*, *Cell*, 131 (2007): p. 1366-77
16. Desantis M. E. and Shorter J. *The elusive middle domain of Hsp104 and ClpB: location and function*, *Biochim Biophys Acta*, 1823 (2012): p. 29-39
17. Lee S., Sielaff B., Lee J., and Tsai F. T. *CryoEM structure of Hsp104 and its mechanistic implication for protein disaggregation*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (2010): p. 8135-40
18. Wendler P., Shorter J., Snead D., Plisson C., Clare D. K., Lindquist S., and Saibil H. R., *Motor mechanism for protein threading through Hsp104*, *Mol Cell*, 34 (2009): p. 81-92
19. Watanabe Y. H., Takano M., and Yoshida M. *ATP binding to nucleotide binding domain (NBD)1 of the ClpB chaperone induces motion of the long coiled-coil, stabilizes the hexamer, and activates NBD*, *J Biol Chem*, 280 (2005): p. 24562-7
20. Haslberger T., Weibezahn J., Zahn R., Lee S., Tsai F. T., Bukau B., and Mogk A. *M domains couple the ClpB threading motor with the DnaK chaperone activity*, *Mol Cell*, 25 (2007): p. 247-60
21. Zietkiewicz S., Slusarz M.J., Slusarz R., Liberek K., and Rodziewicz-Motowidlo S. *Conformational stability of the full-atom hexameric model of the ClpB chaperone from Escherichia coli*, *Biopolymers*, 93 (2010): p. 47-60

## Poszukiwanie wstępnych warunków krystalizacji białka szoku cieplnego Hsp104

### Streszczenie

Odkrycie mechanizmu fałdowania i rozfałdowywania białek jest jednym z największych wyzwań współczesnej nauki. Trójwymiarowa organizacja łańcucha polipeptydowego decyduje o określonej funkcji biologicznej białka w komórce. Tylko prawidłowo sfałdowane białka są w pełni funkcjonalne, losowo rozmieszczone łańcuchy polipeptydowe nie wykazują aktywności biologicznej. Stan fałdowania białek jest kontrolowany i regulowany przez system kontroli jakości białek. System ten jest utworzony przez chaperony biorące udział w prawidłowym fałdowaniu białek oraz system degradacji białek w proteasomie. Poprawne funkcjonowanie tego systemu jest

niezbędne ponieważ jego zaburzenia mogą prowadzić do chorób neurodegeneracyjnych. Choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba Alzheimera, choroba Huntingtona i choroba Parkinsona są to choroby neurodegeneracyjne, których patogenezą związana jest z agregacją błędnie sfalduowanych białek.

Wiele białek opiekuńczych stanowi białka szoku cieplnego. Poziom ich ekspresji wzrasta, gdy komórki są wystawione na działanie podwyższonej temperatury lub innych czynników stresowych. W tej pracy skupiamy się na białku Hsp104, które należy do rodziny Hsp100 i nadrodziny AAA+. Hsp104 pełni ważną rolę w komórce ze względu na swoją zdolność do rozpuszczenia i ponownego fałdowania białek, uwięzionych w formie agregatów powstałych podczas stresu cieplnego. Osiąga to we współpracy z systemem białek opiekuńczych Hsp70. Aktywna forma białka to heksameryczny pierścień, wewnątrz którego znajduje się kanał, przez który może przechodzić białkowy substrat. Nie istnieje jednoznaczny dowód potwierdzający organizację domen w heksamerycznym białku. Dołożono wielu starań w celu wyjaśnienia lokalizację domeny M, ale wyniki są sprzeczne. Naszym celem jest, aby określić położenie i orientację unikalnej domeny M przez rozwiązanie struktury krystalicznej Hsp104 za pomocą krystalografii rentgenowskiej. Pierwszym krokiem do osiągnięcia celu jest wykrystalizowanie białka i uzyskać kryształów dobrej jakości.

Słowa kluczowe: białka szoku cieplnego, białka opiekuńcze, krystalizacja, choroby neurodegeneracyjne

## **The search for initial crystallization conditions of heat shock protein Hsp104**

### **Abstract**

Uncovering the mechanism of protein folding and unfolding is one of the grand challenges of modern science. The three-dimensional arrangement of the polypeptide chain decide about the specific biological function of the protein in the cell. Only correctly folded proteins are fully functional, randomly arranged polypeptide chain doesn't have biological activity. The state of protein folding is controlled and regulated by the protein quality control system. The system is formed by chaperones involved in protein folding and the proteasomal degradation system. The proper functioning of the system is required because its dysfunction may lead to neurodegenerative diseases. Creutzfeldt-Jakob disease, Alzheimer's disease, Huntington's and Parkinson's disease those are neurodegenerative diseases whose pathogenesis is associated with protein aggregation of incorrectly folded proteins.

Many chaperones are heat shock proteins. Their expression is increased when cells are exposed to elevated temperatures or other stress conditions. We focus on the protein Hsp104 which belongs to the Hsp100 family and the AAA+ superfamily. Hsp104 is important in the cell due to its ability to solubilize and refold proteins trapped in aggregates formed during heat stress. It achieves this in cooperation with the Hsp70 chaperone system. The active form of the protein is a ring-shaped hexamer, which is thought to drive protein disaggregation by directly translocating substrates through its central channel. However, there is still no general consensus regarding the domain organization within the hexameric molecular machine. Substantial efforts have been made to elucidate the location of domain M, but the results are contradictory. We aim to learn the location and the orientation of the unique M domain by solving the crystal structure of Hsp104 using X-ray crystallography. First steep to achieve this goal is to crystallize the protein and to get good quality crystals.

Keywords: heat shock proteins, chaperones, crystallization, neurodegenerative diseases



## **Wpływ aplikacji KinesioTaping na asymetrię tułowia oraz rzut środka ciężkości ciała u kobiet po mastektomii jednostronnej**

### **1. Wstęp**

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących wśród kobiet nowotworów, i jak do tej pory najskuteczniejszą metodą jego leczenia jest mastektomia [1]. W zależności od rozległości nowotworu i jego stopnia złośliwości lekarz prowadzący decyduje o wielkości usunięcia gruczołu, przy czym celem jest pozostawienie jak największego obszaru tkanek nie objętych rozrostem. Najbezpieczniejszym rodzajem operacji, dającym największą pewność zatrzymania dalszej progresji guza, jest mastektomia radykalna wraz z usunięciem przyległych węzłów chłonnych. Jeśli zachodzi taka potrzeba, usuwa się również mięsień piersiowy większy i/lub mniejszy [2]. Obecnie dąży się do oszczędzenia jak największej ilości tkanki mięśni piersiowych. W ujęciu funkcjonalnym i z punktu widzenia fizjoterapeutów jest to korzystne ze względu na zmniejszenie ryzyka ograniczenia ruchomości w obrębie stawów obręczy barkowej.

Operacja mastektomii wiąże się z licznymi powikłaniami. Najczęstszymi z nich są: obrzęk limfatyczny kończyny górnej strony operowanej, zaburzenie statyki ciała, asymetria ustawienia tułowia, osłabienie siły mięśni obręczy barkowej i tułowia. Czynniki te wpływają również na zdolności koordynacyjne, a tym samym powodować mogą utrudnioną kontrolę równowagi ciała [3]. Utrzymanie równowagi ciała człowieka opiera się na zdolności organizmu do regulowania położenia środka ciężkości ciała nad podstawą podparcia przy zmieniających się warunkach mechanicznych. Równowaga jest jedną ze składowych części zdolności koordynacyjnych. Zdolność równowagi umożliwia utrzymanie pozycji ciała (równowaga statyczna) lub jej odzyskanie w czasie wykonywania zadania motorycznego i po jego zakończeniu (równowaga dynamiczna). Podstawą zdolności równowagi są informacje odbierane przez receptory dotykowe, kinestetyczne, optyczne i przedsionkowe [4].

---

<sup>1</sup> Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Na równowagę wpływ mają:

- zmysł wzroku;
- układ przedsionkowo-błędnikowy (zmysł słuchu);
- prawidłowo funkcjonujący układ nerwowy;
- przebyte urazy (złamania, skręcenia, urazy tkanek miękkich);
- prawidłowo funkcjonujący układ kostno-stawowy i mięśniowo-powięziowy;
- zdolność reagowania na zmieniające się warunki zewnętrzne;
- czucie głębokie.

Po zabiegu mastektomii zmiany w postawie i zdolności utrzymania równowagi ciała są tym większe, im większy rozmiar piersi miała pacjentka i im dłuższy okres czasu upłynął od operacji [5]. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń całej biomechaniki ciała, co następnie indukuje dolegliwości bólowe i utrudnia codziennie funkcjonowanie. Co więcej, mastektomia wpływa także na estetykę ciała oraz psychikę kobiety operowanej.

Jak pokazują prace Hawro i wsp. oraz Rostkowskiej i wsp. pozytywny efekt na utrzymanie prawidłowej postawy ciała kobiety po zabiegu mastektomii ma wpływ aktywność fizyczna [5, 6]. Pierwszym krokiem do wyrównania asymetrii ciała jest zrównoważenie masy po obu stronach tułowia, a więc uzupełnienie braku piersi. Rekonstrukcja piersi nie jest w Polsce jeszcze zbyt powszechna, wobec czego zaleca się kobietom noszenie protezy piersi. Liczne badania dowodzą, że systematyczne noszenie protezy, włączając także spanie w niej, skutkuje mniejszymi odchyleniami w postawie ciała [7].

## **2. Cel pracy**

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu aplikacji KinesioTaping na asymetrię tułowia, ustawienie obręczy barkowej oraz rzut środka ciężkości ciała u kobiet po mastektomii jednostronnej.

## **3. Materiały i metody**

### **3.1. Grupa badawcza**

Do badań włączono 12 kobiet w wieku od 40 do 65 lat, które w chwili badania były pacjentkami Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej i korzystały z usług Ośrodka Rehabilitacji tego Centrum. Masa ciała badanych wynosiła średnio 70,0 kg. Wszystkie badane poddane były w przeszłości całkowitej jednostronnej mastektomii oraz chemioterapii i/lub radioterapii). Średni czas od zabiegu operacyjnego wynosił 4,0 lata.

### **3.2. Kryteria włączenia do badań:**

- zakończone leczenie choroby podstawowej (co najmniej rok od zabiegu operacyjnego);
- pisemna zgoda na badanie;
- brak świeżych urazów;
- brak obrzęku limfatycznego lub obrzęk I stopnia;
- brak udokumentowanych zmian zwyrodnieniowych w obrębie dużych stawów i związanych z nimi zniekształceń;
- brak bólu.

### **3.3. Kryteria wykluczenia z badań:**

- brak możliwości przyjęcia pionowej postawy przez badaną;
- schorzenia współistniejące (urazy świeże lub odległe powodujące zaburzenia statyki ciała);
- zaburzenia neurologiczne, reumatologiczne, ortopedyczne;
- ogólne zły stan zdrowia pacjentki;
- pacjentki po rekonstrukcji piersi lub w trakcie.

### **3.4. Narzędzia badawcze**

Badanie wykonano przy użyciu aparatury do komputerowej oceny postawy ciała systemu MORA 4Generacji (ryc. 1) oraz posturografu Balance Master firmy Neurocom (ryc.2).

Aparatura Mora to konstrukcja łącząca zalety systemów analizy przestrzennej typu MORA/ISIS i analizę ruchu opartą na markerach. Badanie wykorzystuje metodę fotogrametrii, czyli wykonanie pomiarów antropometrycznych na podstawie zdjęcia badanej powierzchni. Komputer pozwala na uzyskanie trójwymiarowych współrzędnych badanej powierzchni i jednocześnie oblicza parametry postawy ciała w płaszczyźnie czołowej, strzałkowej i poprzecznej wraz z graficznym przedstawieniem wyników. Rysunek można dowolnie obracać i powiększać, a na uzyskanym obrazie wyraźnie widoczne są zmiany w ustawieniu markerów [8].

Badanie koordynacji ruchowej i równowagi przeprowadzone zostało na posturografie „Balance Master” firmy NeuroCom. Posturograf dysponuje szeregiem testów pozwalających na szczegółowe badanie składowych koordynacji ruchowej oraz równowagi statycznej i dynamicznej. Badanie miało charakter nieinwazyjny. Platforma posturograficzna to płyta wyposażona w czujniki tensometryczne rejestrujące siły nacisku i momenty sił wywierane na podłoże przez stopy osoby badanej. Główne części składowe aparatu to długa platforma (46x152cm) z nakładaną gąbką oraz komputer stacjonarny na platformie jezdnej wraz z oprogramowaniem. Platforma

posturograficzna przystosowana jest do masy ciała badanego wynoszącej od 18 do 136kg i wzrostu od 76 do 203cm. Umożliwia ona obiektywną ocenę przedsionkowej i dowolnej motorycznej kontroli równowagi. W trakcie badania mierzonymi wartościami są:

- położenie środka ciężkości (COG);
- czas reakcji;
- prędkość kątowna wychylenia;
- zakres przemieszczeń kątowych środka ciężkości [9].



Ryc. 1. Aparat do komputerowej oceny postawy ciała System MORA 4Generacji.



Ryc.2. Posturograf Balance Master firmy Neurocom.

Metoda KinesioTaping jest znaną od ponad 30 lat formą terapii wspomagającej proces rehabilitacji. Metoda została wynaleziona przez Japończyka – doktora KenzoKase, a jej skuteczność została udowodniona naukowo. Metoda kinesiotalingu jest terapią bezinwazyjną, bezpieczną, łatwą w stosowaniu. Aplikacja polega na naklejeniu na skórę pacjenta specjalnego plastrabawełnianego, który może pozostawać całodobowo na skórze do 5 dni. Metoda jest formą terapii wspomagającą proces rehabilitacji i powoduje szybszą regenerację tkanek i powrót do zdrowia [10]. Poniżej przedstawiona jest przykładowa aplikacja KinesioTaping u kobiety po mastektomii jednostronnej (ryc.3).



Ryc.3. Przykładowa aplikacja KinesioTaping na łopatkę i kończynę górną u kobiety po lewostronnej mastektomii.

### **3.4.1. Przebieg badania**

U wszystkich badanych wykonano:

- 1) Badanie wstępne za pomocą aparatury MORA.
- 2) Badanie wstępne za pomocą posturografu Balance Master.
- 3) Aplikację KinesioTaping na łopatkę i kończynę górną po stronie mastektomii.
- 4) Powtórne badanie za pomocą aparatury MORA.
- 5) Powtórne badanie za pomocą posturografu Balance Matser.

Przed przystąpieniem do pomiarów za pomocą aparatury MORA osoba badana proszona była o zdjęcie obuwia oraz odzieży wierzchniej od pasa

w górę, włącznie z protezą piersi. Na plecach badanej zaznaczono markerem punkty referencyjne:

- wyrostki kolczyste od C7 do S1;
- kolce biodrowe tylne górne;
- kąty dolne łopatek.

Badanej polecano stanąć na linii wyznaczonej w odległości 2,2 m od aparatury, przyjmując pozycję swobodną z rękami zwieszonymi wzdłuż tułowia i głową zwróconą przed siebie (ryc.4). Urządzenie kalibrowano tak, by w kadrze widoczne były oznaczone wcześniej punkty orientacyjne. Następnie polecono pacjentce wykonać swobodny wdech i wydech, w tym czasie wykonano zdjęcie.



Ryc. 4. Schemat badania postawy ciała za pomocą aparatury MORA

## Etap II

Kolejna część badania polegała na wykonaniu pomiarów przy pomocy platformy posturograficznej Balance Master. W badaniu wykorzystano zaprogramowany test mCTSIB – *Modified Clinical Test of Sensory Interaction on Balance* (Badanie Kliniczne Interakcji Sensorycznej w Równowadze). Badanie to miało za zadanie ocenę równowagi w warunkach kontroli wzrokowej i bez niej.

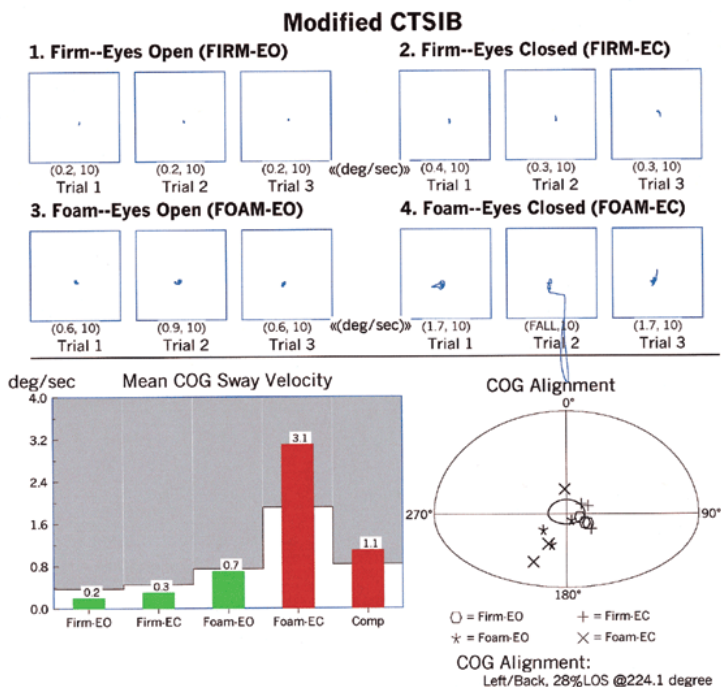
Warunki badania były następujące:

- czas pomiaru – 10s;
- liczba prób – 3 z otwartymi i 3 z zamkniętymi oczami;
- podłoże twarde (płaska płyta tensometryczna);
- podłoże miękkie (podkładka piankowa).

W pierwszym etapie badana miała za zadanie przyjąć pozycję stojącą na dwóch stopach, w odpowiednim miejscu na platformie zależnym od wysokości ciała. Zadanie polegało na utrzymaniu jak najbardziej nieruchomej

pozycji przez 10sekund, tak by zminimalizować przemieszczanie środka ciężkości. W drugim etapie na platformę tensometryczną nałożono piankowy blok zapewniający niestabilne warunki i powtarzano badanie. System komputerowy pozwolił na odczyt i analizę danych uzyskanych z obu etapów badania.

Wynik pomiaru przedstawiony był jako odchylenie COG (środk ciężkości ciała) od pionu w stopniach. Graficzny wykres badania przedstawia ryc. 5. Zbyt duży zakres wychylenia środka ciężkości rejestrowany był przez urządzenie i oznaczany kolorem czerwonym. Zielony kolor oznaczał wyniki mieszczące się w normie. Pożądane były wyniki niskie, oznaczające najlepszą kontrolę równowagi ciała. Figura eliptyczna widoczna w prawym dolnym rogu ryciny e przedstawia granicę 100% limitu stabilności ciała (LOS). Poniżej znajdują się wartości liczbowe dla średniej pozycji środka ciężkości ciała: odległość od środka czworoboku podparcia wyrażona jest jako procent LOS (%), natomiast kierunek pochylenia środka ciężkości ciała jest wyrażony jako wartość w stopniach [9].



Rys.5. Zapis graficznyzmodyfikowanego badaniaklinicznegointerakcji sensorycznej w równowadze (mCTSIB)

### Etap III

W trzeciej części badania wykonano aplikację KinesioTaping, która składała się z połączenia dwóch technik z użyciem jednego odcinka taśmy: techniki mięśniowej – wspomagającej część wstępującą mięśnia czworobocznego oraz aplikacji funkcjonalnej dla kończyny górnej (napięcie taśmy

poniżej 35%). Aplikację rozpoczynano w pozycji spoczynkowej (swobodnej) na okolicę Th10-Th12, następnie w pozycji rozciągniętej mięśnia czworobocznego części dolnej (zgięcie ramienia i przywiedzenie horyzontalne) taśmę poprowadzono po krawędzi mięśnia. Kolejno wykonywano powrót do pozycji wyjściowej i poprowadzenie aplikacji w pozycji rozciągniętej tkanek (rotacja wewnętrzna stawu ramiennego), spiralnie wzdłuż kości ramiennej w kierunku nadkłykcia boczno kości ramiennej (ryc. 6) [10]. Opisana aplikacja wykorzystywała cofanie się taśmy do punktu początkowego, co miało za zadanie zwiększenie rotacji zewnętrznej w stawie ramiennym, nierozdzielnie połączonej ze zbliżeniem łopatki do linii wyrostków kolczystych. Jednocześnie aplikacja wspomagająca funkcję powięzi mięśnia czworobocznego części wstępującej zwiększała przyparcie kąta dolnego łopatki do klatki piersiowej, dodatkowo obniżając obręcz barkową, jak również pośrednio zmieniając rotację w odcinku piersiowym kręgosłupa.



Rys. 6. Przykładowa autorska aplikacja KinesioTaping u kobiety po mastektomii prawostronnej

#### Etap IV i V

Po 15 minutach od naklejenia opisanej wyżej aplikacji, powtórzono procedurę wykonania zdjęcia za pomocą kamery MORA oraz badania równowagi statycznej i dynamicznej na posturografie.

### 3.5. Metody statystyczne

Do potrzeb badań obliczono podstawowe statystyki opisowe badanych parametrów: średnia, odchylenie standardowe oraz mediana. W celu porównania badanych parametrów wykorzystano parametryczny test t Studenta, przyjmując poziom istotności  $p < 0,05$ .



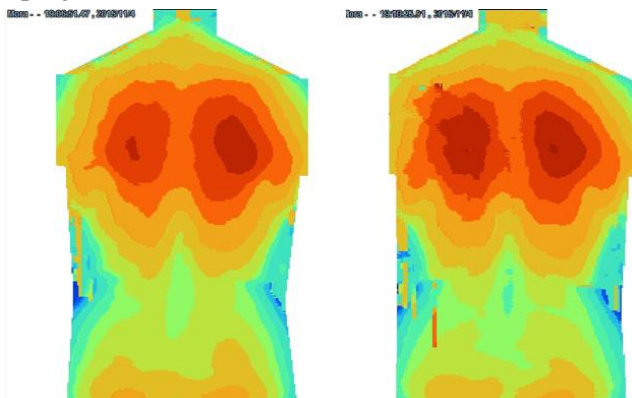
## 4. Wyniki

### 4.1. Analizowane parametry badań

Po wykonaniu zdjęć za pomocą aparatury MORAdo analizy wybrano następujące parametry:

- różnica wysokości linii ramion;
- różnica wysokości łopatek;
- rotacja w płaszczyźnie poprzecznej na wysokościach poszczególnych kręgów Th.

Na ryc.7. przedstawiono graficzny wynik badania jednej z kobiet grupy badanej. Obraz po stronie lewej przedstawia asymetrię w postaci połączenia elewacji i protrakcji łopatki. Punkt najwyżej położony (kolor najciemniejszy) to kąt dolny łopatki lewej. Obraz po stronie prawej przedstawia korekcję ustawienia obręczy barkowej po wykonanej aplikacji KinesioTaping.



Rys. 7. Graficzny wynik badania za pomocą kamery MORA: po lewej – przed aplikacją KinesioTaping, po prawej – po aplikacji KinesioTaping

Wynik badania mCTSIB za pomocą posturografu zawierał dwie składowe:

1. Zakres wychylenia rzutu środka ciężkości ciała (wartość w procentach);
2. Kierunek wychylenia rzutu środka ciężkości ciała (wartość w stopniach).

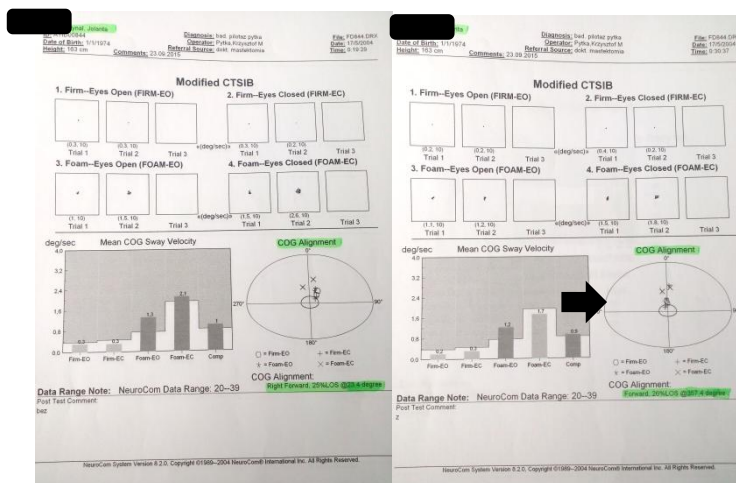
Przykładowy wynik badania jednej z pacjentek przed i po aplikacji KinesioTaping przedstawia ryc.8.

### 4.2. Wyniki badania

Analiza wyników wykazała, że aplikacja KinesioTaping wpływa na zmianę ustawienia obręczy barkowej w płaszczyźnie czołowej oraz na

zmianę rotacji w odcinku piersiowym kręgosłupa. Zmianie uległy następujące parametry:

- a) istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - Wysokość linii ramion – zmniejszenie asymetrii
  - Wysokość łopatek – położenie symetryczne
  - Rotacja w płaszczyźnie poprzecznej na wysokościach poszczególnych kręgów Th – zmiana kierunku rotacji.
- b) Nieistotne statystycznie ( $p > 0,05$ ):
  - Kontrola równowagi statycznej i dynamicznej – test mCTSIB.



Ryc.8. Przykładowy wynik badania mCTSIB przed (str. L) i po aplikacji (str. P) taśmy KinesioTaping. Widoczna normalizacja środka ciężkości ciała.

#### 4.2.1. Analiza wyników uzyskanych za pomocą aparatury MORA

Wyniki wykazały statystycznie istotne różnice ( $p < 0,05$ ) w parametrach: kąt linii ramion (KR – kąt linii ramion), wysokość łopatek (UL – różnica wysokości dolnych kątów łopatek) oraz rotacja w płaszczyźnie poprzecznej na wysokości kręgów w odcinku Th (rotacja).

Parametr definiujący wysokość linii ramion (KR) wykazał zmniejszenie asymetrii ich wysokości w grupie po aplikacji KinesioTaping (tab.1). U dziewięciu kobiet odnotowano zmniejszenie parametru, a tym samym poprawę symetrii linii ramion. U trzech kobiet odnotowano zwiększenie się parametru, więc pogorszenie się symetrii linii ramion. U sześciu kobiet nastąpiło zmniejszenie wartości różnicy wysokości łopatek (UL). U czterech kobiet parametr nieznacznie się pogorszył, natomiast u dwóch badanych nie było różnicy wysokości łopatek.

U dziesięciu na dwanaście badanych kobiet nastąpiła istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmiana kierunku rotacji kręgow (dokładniej – zmiana położenia markerów wskazujących na położenie wyrostków kolczystych). Natomiast u dwóch pozostałych kobiet zmiany nie nastąpiły.

Tabela 1. Porównanie parametrów postawy ciała w grupie kobiet przed aplikacją i po aplikacji KinesioTaping: [X] – wartość średnia, Me – mediana, SD – odchylenie standardowe.

Parametr	Przed aplikacją			Po aplikacji			Test Studenta	
	[X]	Me	SD	[X]	Me	SD	t	p
Kąt linii ramion (KR)	3,79	3,6	2,2	2,35	2,1	1,77	6,77	0,001*
Wysokość łopatek (UL)	8,58	5	7,95	8,15	8,9	6,75	3,36	0,01*
Rotacja w odcinku Th	-0,127	-0,15	0,91	-0,808	-0,5	0,807	2,5	0,02*

\* – wynik istotny statystycznie.

#### **4.2.2. Analiza wyników badania za pomocą posturografu Balance Master**

W grupie dwunastu badanych kobiet zakres wychylenia (COG) zmienił się z 35,5 na 36,75 procent (%). Kierunek rzutu środka ciężkości zmienił się z 17,46 na 14,7 stopni [deg]. Obie zmiany nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ ). Pomimo tego u połowy badanych kobiet nastąpiła poprawa powrotu środka ciężkości w kierunku czworoboku podparcia.

### **5. Podsumowanie wyników i dyskusja**

Literatura naukowa donosi, iż obręcz barkowa u kobiet po mastektomii wykazuje dużą asymetrię linii barków, a mianowicie łopaska po stronie operowanej znajduje się w elewacji [1, 3, 5]. Badania własne potwierdzają ten pogląd – w grupie badanych kobiet występowały asymetria linii barków i różnica w wysokości łopatek.

W dostępnej literaturze brak jest badań na temat działania ocenianego sposobu aplikacji KinesioTaping. Jest to bowiem aplikacja autorska, konstruując która brano pod uwagę elastyczność i kierunek cofania się taśmy, a także aspekt biomechaniczny obręczy barkowej. Wykorzystana w badaniach aplikacja KinesioTaping została opracowana specjalnie na potrzeby kobiet, u których wystąpiły powikłania po mastektomii, zwłaszcza w postaci ograniczenia ruchomości w stawach obręczy barkowej. Jej oddziaływanie zmniejsza dysfunkcję związaną z asymetrią tułowia i po części może zmienić dysfunkcję ruchową pacjentek.

## 6. Wnioski

W wyniku przeprowadzonych badań o charakterze pilotażowym nasuwa się wniosek o skuteczności metody KinesioTaping w terapii asymetrii obręczy barkowej u kobiet po mastektomii. Proponowana własna metoda aplikacji KinesioTaping wpływa pozytywnie na zmianę ustawienia obręczy barkowej i łopatki, jednak, zgodnie z oczekiwaniami, nie zmienia położenia środka ciężkości ciała.

Metoda ta może być z powodzeniem stosowana jako terapia wspomagająca leczenie zaburzeń symetrii obręczy barkowej u kobiet po jednostronnej mastektomii. Należy jednak pamiętać, że nie jest to jedyna aplikacja KinesioTaping, która może być stosowana w tej dysfunkcji ciała. Ze względu różnice anatomiczne budowy ciała oraz stopień zaburzeń funkcji kończyny górnej aplikacje należy dobierać indywidualnie.

## Literatura

1. Haddad C A, Marcelo S, Janeiro Perez M, et al.. *Assesment of posture and joint movements of the upper limbs of patients after mastectomy and lymphadenectomy*, Einstein 2013;4:426-434
2. Woźniewski M. *Fizjoterapia w onkologii*, PZWL. Warszawa 2012
3. Śliwiński Z. *Ocena dysfunkcji ruchowych kręgosłupa u kobiet po amputacji piersi. Assesmentof motor dysfunction of spine in women with mastectomy*, Fizjoterapia, 1996;3:29-33
4. Bańkosz Z.: *Koordynacja ruchowa i metody jej oceny w tenisie stołowym*, AWF. Warszawa 2003 (praca dyplomowa na I klasę trenerską)
5. Rostkowska E, Bąk M, Samborski W. *Body posture in women after mastectomy and its changes as a result of rehabilitation*, AdvMedSci 2006;51:287-297
6. Hawro R, Będenek M, Pudeko M. *Wczesna pooperacyjna fizjoterapia po doszczętnym leczeniu raka gruczołu piersiowego A nearly post operative physiotherapy following mastectomy*. Fizjoterapia. 1999;1:12-17
7. Bąk M, Rostkowska E. *Wpływ stosowania protezy piersi podczas snu na postawę ciała u kobiet po mastektomii*, Fizjoterapia. 2000;4:11-15
8. Instrukcja obsługi Systemu MORA 4Generacji
9. Instrukcjaobsługiposturografu“Balance Manager Systems”. NeuroCom International, Incs”
10. Kase K, Wallis J, Tsuyoshi K. *Clinical Therapeutic Applications of the Kinesio Taping Method. 3rd Edition*, USA 2013

## Wpływ aplikacji KinesioTaping na asymetrię tułowia oraz rzut środka ciężkości ciała u kobiet po mastektomii jednostronnej

### Streszczenie

Mastektomia jest obecnie najczęściej wykonywaną ratującą życie operacją wśród kobiet z rozpoznany nowotworem złośliwym gruczołu piersiowego. Amputacja piersi wiąże się jednak z licznymi powikłaniami, prowadzącymi z czasem do patologicznego ustawienia obręczy barkowej.

Celem naszej pracy było zbadanie wpływu aplikacji KinesioTaping na zmianę asymetrii tułowia, ustawienie obręczy barkowej oraz rzut środka ciężkości ciała u kobiet po mastektomii jednostronnej. Kryteria kwalifikacji do badań były następujące: wiek 40-65 lat, mastektomia jednostronna całkowita, obrzęk limfatyczny – brak lub I stopnia, brak świeżych urazów, zmian zwyrodnieniowych dużych stawów, brak bólu oraz pisemna zgoda badanej. Za narzędzie badawcze posłużyła Aparatura do Komputerowej Oceny Postawy Ciała – System MORA 4Generacji, bazująca na metodzie fotogrametrii, czyli pomiarów antropometrycznych na podstawie zdjęcia badanej powierzchni. Aparatura pozwoliła na zbadanie różnorodnych parametrów, z których wybrano wysokość linii ramion, wysokość łopatek oraz rotację kręgow w odcinku piersiowym kręgosłupa. Drugie narzędzie badawcze stanowił posturografBalance Master firmy Neurocom, który pozwolił na obiektywną ocenę zakresu i kierunku wychylenia rzutu środka ciężkości ciała. Natomiast aplikacja KinesioTaping stanowiła połączenie aplikacji wspomagającej dla mięśnia czworobocznego części wstępującej z aplikacją funkcjonalną dla kończyny górnej przy napięciu taśmy <35%. Miała ona za zadanie cofnięcie i opuszczenie obręczy barkowej po stronie mastektomii.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników pozwoliła wysnuć wnioski, iż wykorzystana aplikacja KinesioTaping wpływa pozytywnie na zmianę ustawienia obręczy barkowej w płaszczyźnie czołowej oraz strzałkowej. Zmniejszyła się asymetria ustawienia stawu łopatkowo-żebrowego i wysokości linii ramion, a także nastąpiła zmiana rotacji kręgow w odcinku piersiowym kręgosłupa. Natomiast wyniki otrzymane za pomocą posturografuBalance Master wykazały, iż wykonana aplikacja nie wpływa znacząco na zmianę rzutu środka ciężkości ciała.

Słowa kluczowe: mastektomia, obręcz barkowa, metoda KinesioTaping, środek ciężkości ciała

## **The influence of Kinesio Taping application on the asymmetry of the trunk and the projection of the center of gravity in women after unilateral mastectomy**

### **Abstract**

Mastectomy is currently the most frequently performed life-saving surgery among women diagnosed with breast cancer. However, it involves many complications that lead over time to the pathological setting of the shoulder girdle.

The aim of our study was to examine the effect of the Kinesio Taping application change on the trunk asymmetry, position of shoulder girdle and center of gravity in women after mastectomy. The inclusion criteria for the study were as follows: the age range 40-65 years, unilateral total mastectomy, lymphoedema – lack or grade 1, no fresh injuries, no degenerative changes in large joints, no pain and the consent in writing of the woman being tested. The research tool was the MORA 4th Generation System that bases on the photogrammetric method, which means anthropometric measurements based on images of the examined the surface. It allowed us to examine the various parameters from which were selected as follows: height of the shoulder line, height of the shoulder blades and rotation of the thoracic vertebrae. The second research tool was Balance Master system, which allowed us to conduct objective evaluation of the range and direction of the center of gravity. The aim of the application was to move backward and downward the shoulder girdle on the mastectomy side.

Kinesio Taping application was a combination of supporting application of the lower trapezius and functional application of the upper limb with the tape tension <35%.

Statistical analysis of the obtained results allowed us to set c the conclusion that Kinesio Taping application has a positive influence on changes in the shoulder girdle setting in frontal and sagittal plane. Asymmetry of the functional joint between scapula and upper ribs setting and the height of the shoulders decreased, the rotation of thoracic vertebrae has also changed. However, Balance Master results have showed that the Kinesio Taping application doesn't have significant influence on the change of the center of gravity.

Keywords: mastectomy, shoulder girdle, Kinesio Taping method, center of gravity.

## Wpływ budowy i biomechaniki stawu skokowego dolnego na występowanie ostróg piętowych

### 1. Wstęp

Entezy to miejsca przyczepów ścięgien, więzadeł, powięzi oraz torebek stawowych do kości. Pełnią one w biomechanice układu ruchu człowieka bardzo ważną funkcję – zapewniają redukcję obciążenia mechanicznego na granicy tkanek o różnej sprężystości i wytrzymałości [1-3].

W literaturze wyróżnia się dwa rodzaje entez – włókniste i włóknisto-chrząstne [4, 5]. Entezy włókniste występują głównie na trzonach kości długich [5, 6], a włóknisto-chrząstne na kościach krótkich, o nieregularnym kształcie, tj. kości nadgarstka, czy stępu. Są one częstsze niż entezy włókniste i mają bardziej złożoną budowę histologiczną [5].

W związku ze swoją funkcją, entezy są strefami szczególnie narażonymi na traumatyzację. „Zdrowe” entezy włókniste to obszary o nierównej powierzchni i słabo zaznaczonych granicach. Z kolei entezy włóknisto-chrząstne to miejsca dobrze odgraniczone, o gładkiej, regularnej powierzchni [5, 7]. Kiedy jednak dojdzie do ich przeciążenia, morfologia entez ulega zmianie. Entezy włókniste stają się wydutniejsze, a ich powierzchnia jeszcze bardziej nieregularna, z licznymi bruzdowaniami i grzebieniami [5, 8]. Zaś na entezach włóknisto-chrząstnych pojawia się porowatość i wyrosła kostne zwane entezofitami. Zmiany takie nazywamy entezopatiami [4, 5].

Ostrogi piętowe to szczególny rodzaj entezofitów, czyli zmian na entezach włóknisto-chrząstnych. Po raz pierwszy zostały one opisane w 1900 r. przez niemieckiego lekarza *P. Plettnera* [9]. Po ponad stu latach od tej wzmianki w literaturze, patofizjologia ostróg piętowych wciąż jest

---

<sup>1</sup> ekot1990@gmail.com, SKN Antropologii Klinicznej przy Zakładzie Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Wydział Lekarski, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, www.pum.edu.pl

<sup>2</sup> majalemiec@gmail.com, SKN Antropologii Klinicznej przy Zakładzie Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Wydział Lekarski, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, www.pum.edu.pl

<sup>3</sup> annawilma@wp.pl, SKN Antropologii Klinicznej przy Zakładzie Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Wydział Lekarski, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, www.pum.edu.pl

słabo poznana [10]. Istnieją dwie hipotezy służące przybliżeniu patomechanizmu powstawania ostróg piętowych [10, 11].

Według hipotezy wzdłużnego rozciągania (*longitudinal traction hypothesis*) pociąganie entezy rozciągnięta podeszwowego przez to rozciągnięto doprowadza do jej zapalenia i do wytworzenia się ostrogi kostnej w odpowiedzi na przewlekły proces zapalny [10, 11].

Druga, alternatywna hipoteza mówi, że ostrogi piętowe pojawiają się jako reakcja tkanki kostnej na pionową kompresję (*vertical compression hypothesis*) [11] spowodowaną długotrwałym przebywaniem w pozycji stojącej lub nadwagą [12, 13].

Jednak część badaczy nie zgadza się z żadną z dwu hipotez. Już *Bruckner* w 1987 r. zauważył, że pewne cechy budowy stawu skokowego dolnego, tj. konfiguracja powierzchni stawowej na podpórce skokowej oraz kąt inklinacji kości piętowej mogą mieć wpływ na jego stabilność [14], a tym samym mogą sprzyjać lub przeciwdziałać powstawaniu zmian degeneracyjnych [15], czy entezopatii [11].

W swojej pracy podzielił on kości piętowe na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowiły kości piętowe posiadające trzy powierzchnie stawowe. Drugą grupę – kości piętowe o dwóch powierzchniach stawowych. Zmierzył on także kąty inklinacji kości piętowych w obu grupach i udowodnił, że kości piętowe posiadające trzy powierzchnie stawowe charakteryzują się istotnie większym kątem inklinacji niż kości piętowe o dwóch powierzchniach stawowych, a staw skokowy dolny współtworzony przez ‘trójpowierzchniową’ kość piętową jest bardziej stabilny.

Z kolei *Kullar et al.* [9] wykazał w swoich badaniach istotną zależność pomiędzy konfiguracją powierzchni stawowej na podpórce skokowej a częstością występowania ostróg piętowych.

## **2. Cel pracy**

Celem pracy jest weryfikacja hipotezy, czy ukształtowanie i konfiguracja powierzchni stawowej na podpórce skokowej oraz położenie stopy względem podłoża – kąt inklinacji kości piętowej, wpływają na występowanie zmian degeneracyjnych i ostróg piętowych u osobników badanej populacji historycznej.

## **3. Materiały i metody**

Materiał szkieletowy pochodzi z wczesnośredniowiecznego grodziska odkrytego na terenie obecnego Santoka (woj. lubuskie). Podczas archeologicznych prac wykopaliskowych, prowadzonych w latach 2014-2015, odkryto ponad sto pochówków szkieletowych. Do niniejszych badań wykorzystano 106 kości piętowych prawych i lewych, osobników do-

rosłych, których stan zachowania pozwolił na analizę morfologiczno-anatomiczną.

W pierwszym etapie badań kości poddano ocenie makroskopowej w celu określenia typu powierzchni stawowych – przedniej i środkowej na podpórce skokowej. Wyróżniono pięć typów powierzchni, których opisy można także odnaleźć w literaturze przedmiotu [16-27]:

- typ I (zwany dalej powierzchnią ciągłą), kiedy powierzchnia przednia i środkowa stanowiły jedną całość;
  - typ ósemkowaty, kiedy powierzchnia przednia i środkowa były połączone, ale między nimi dostrzegalne było przewężenie, co sprawiało, że powierzchnia ta przypominała kształtem ósemkę. Większość badaczy zajmujących się tą tematyką traktuje powierzchnie ósemkowate jako podtyp powierzchni o typie ciągłym [14, 15, 18-22, 28-30]. Autorzy niniejszego opracowania postanowili przychylić się do tego poglądu i również uznali powierzchnie ósemkowate za rodzaj powierzchni ciągłych;
- typ II (zwany dalej powierzchnią podzieloną), kiedy powierzchnia przednia i środkowa były od siebie oddzielone wyraźnym rowkiem;
- typ III – kiedy na podpórce skokowej była obecna jedynie powierzchnia stawowa środkowa;
- typ V – kiedy powierzchnia przednia i środkowa były podzielone, ale powierzchnia środkowa była połączona z powierzchnią tylną.

Typu IV powierzchni stawowej (kiedy wszystkie trzy powierzchnie stawowe, tj. przednia, środkowa i tylna są ze sobą połączone) nie zaobserwowano w badanym materiale szkieletowym.

Następnie dokonano pomiaru kąta zawartego między powierzchnią przednią a środkową na podpórce skokowej (zwanego dalej kątem na podpórce). Do tego celu wykorzystano skonstruowany przez autorów przyrząd do pomiaru kątów w przestrzeni. Jego nieruchome ramię (z przytworzoną prostopadle kątomierzem) umieszczono na powierzchni stawowej przedniej, a ramię ruchome ułożono wzdłuż powierzchni stawowej środkowej i odczytano miarę kąta na kątomierzu (zdjęcie 1). Każdy kąt zmierzono w ten sposób trzykrotnie i wyliczono średnią arytmetyczną z uzyskanych pomiarów.





Zdjęcie 1. Przedstawiające metodę pomiaru kąta na podpórcie (białą linią zaznaczono płaszczyzny powierzchni stawowych, wzdłuż których przyłożono ramiona przyrządu pomiarowego).

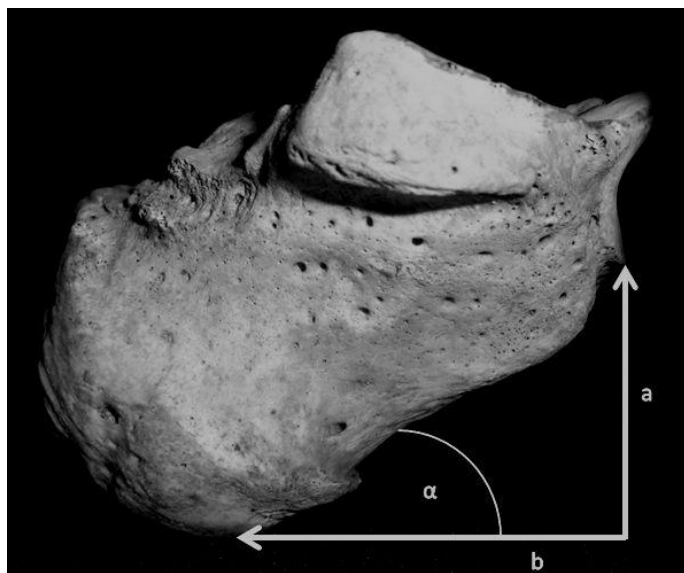
Opracowanie własne

Wyżej opisany przyrząd pomiarowy jest zmodyfikowanym narzędziem użytym przez *Madhavi et al.* w swoich badaniach [27].

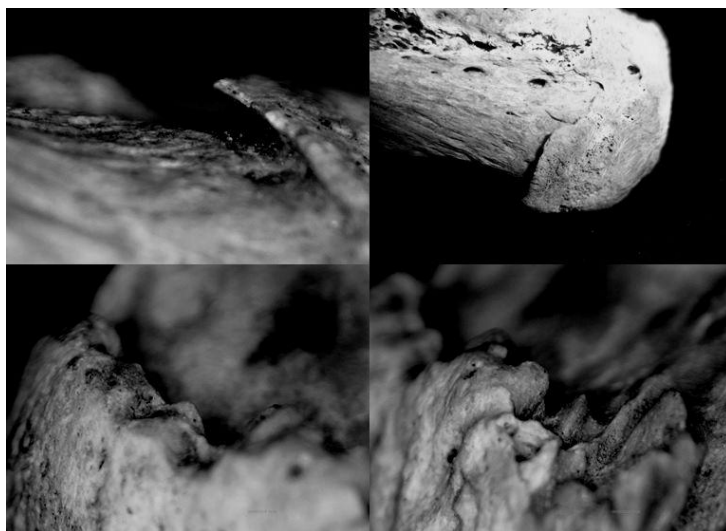
Kolejnym etapem analizy było zmierzenie kąta inklinacji kości piętowej. Aby tego dokonać, wykorzystano tę właściwość, że anatomicznie płaszczyzna stawu piętowo-sześciennego przebiega prostopadle do płaszczyzny horyzontalnej [14]. Kość piętową ustawiono tak, jak na zdjęciu poniżej (zdjęcie 2), następnie zmierzono odległości „a” i „b”, wyliczono tangens alfa i na tej podstawie określono wartość kąta alfa, czyli kąta inklinacji kości piętowej.

Przedstawione powyżej ustawienie kości piętowej jest jej fizjologicznym ustawieniem u człowieka. Można je także zaobserwować na rentgenogramach stawu skokowego w projekcji bocznej w obciążeniu.

Następnie sprawdzono obecność ostróg piętowych. Jeżeli w miejscu przyczepu rozciągna podeszwowego były obecne wyrosła kostne wyraźnie wystające poza obręb obrysu guza piętowego, odnotowywano obecność ostrogi podeszwowej na danej kości piętowej (zdjęcie 3).



Zdjęcie 2. Demonstrujące sposób pomiaru kąta inklinacji kości piętowej. Opracowanie własne



Zdjęcie 3. Przykłady ostróg piętowych zaobserwowane w badanym materiale szkieletowym.  
Opracowanie własne

W ostatnim etapie analizy zbadano, czy staw skokowy dolny został dotknięty chorobą degeneracyjną. W tym celu na powierzchniach stawowych poszukiwano śladów osteoarthritis, tj.

- wyświecenie powierzchni stawowej;
- wyrosła kostne na powierzchni stawowej;
- porowatość powierzchni stawowej;
- osteofity;
- zmiany konturu stawu (zdjęcie 4).



Zdjęcie 4. Przykłady, od lewej: osteofitów, porowatości i wyświecenia powierzchni stawowej.  
Opracowanie własne

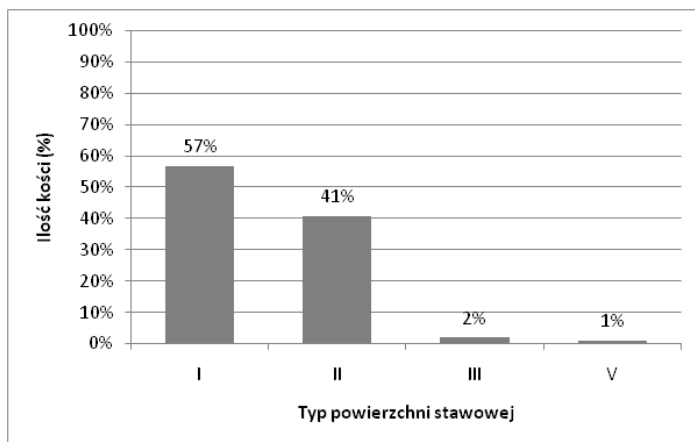
Jeśli zaobserwowano wyświecenie lub co najmniej dwie pozostałe zmiany, wtedy staw klasyfikowano jako ten, w którym występują zmiany degeneracyjne [31].

### **3.1. Opracowanie statystyczne wyników**

Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Statistica 10. Zależności między zmiennymi ciągłymi (tj. średnia miara kąta na podpórce – typ powierzchni stawowej na podpórce, średnia miara kąta na podpórce – obecność zmian degeneracyjnych na powierzchni stawowej, średnia miara kąta inklinacji – typ powierzchni stawowej na podpórce, średnia miara kąta inklinacji – obecność ostrogi piętowej) analizowano za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych, natomiast zmienne jakościowe (tj. typ powierzchni stawowej na podpórce – obecność zmian degeneracyjnych na powierzchni stawowej, typ powierzchni stawowej – obecność ostrogi piętowej, obecność ostrogi piętowej – obecność zmian degeneracyjnych na powierzchni stawowej) analizowano za pomocą testu niezależności  $\chi^2$ .

## **4. Analiza wyników**

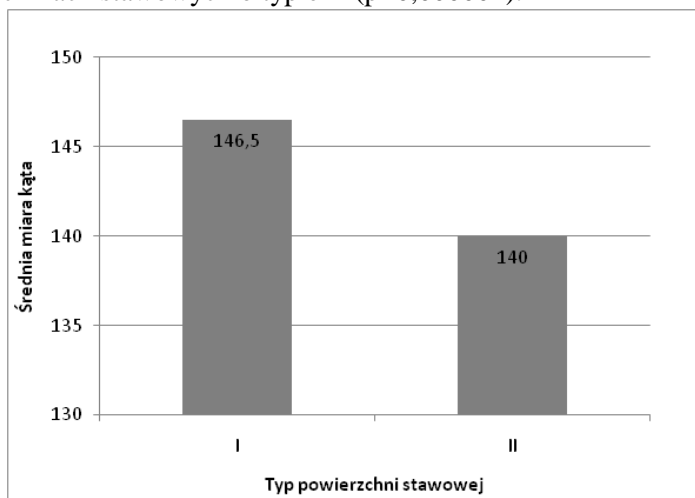
Spośród 106 kości piętowych, które zostały poddane analizie, na 60 (57%) zaobserwowano typ I powierzchni stawowej, na 43 (41%) typ II, a na 2 (2%) typ III. Tylko jedna kość piętowa (1%) posiadała powierzchnię stawową o typie V. W badanym materiale szkieletowym nie zaobserwowano kości piętowych o typie IV powierzchni stawowej.



Wykres 1. Częstość występowania określonych typów powierzchni stawowej w badanym materiale szkieletowym. Źródło: Opracowanie własne

Średnie wartości miary kąta na podpórcie wyniosły 146,5 na kościach o typie I powierzchni stawowej oraz 140 na kościach o typie II powierzchni stawowej. W przypadku 2 kości o typie III pomiar kąta na podpórcie nie był możliwy, ponieważ na tych kościach brak jest powierzchni przedniej. Natomiast na kości o typie V powierzchni stawowej średnia miara kąta na podpórcie również wyniosła 140.

Wyniki analizy statystycznej pokazują, że kąt na podpórcie i typ powierzchni stawowej są od siebie zależne. Kąt na podpórcie na powierzchniach stawowych o typie I jest istotnie większy niż kąt na podpórcie na powierzchniach stawowych o typie II ( $p=0,000001$ ).



Wykres 2. Średnie wartości miary kąta na podpórcie w zależności od typu powierzchni stawowej  
Źródło: Opracowanie własne

Średnia miara kąta inklinacji, zarówno na kościach piętowych o typie I powierzchni stawowej jak i na kościach piętowych o typie II powierzchni stawowej, była identyczna i wyniosła 18, co pozwala wnioskować, że kąt inklinacji kości piętowej nie jest zależny od typu powierzchni na podpórcie skokowej.

Spośród 106 przebadanych kości piętowych na 20 (19,5%) zaobserwowano ostrogi podeszwowe, z czego 9 (21%) na kościach piętowych o typie II powierzchni stawowej i 11 (18%) na kościach piętowych o typie I powierzchni stawowej. Na podstawie tych danych i przeprowadzonej analizy statystycznej można stwierdzić, że częstość występowania ostróg piętowych w badanej populacji historycznej nie jest zależna od typu powierzchni stawowej na podpórcie skokowej ( $p=0,74$ ).

Tabela 1. Częstość występowania ostróg podeszwowych w zależności od typu powierzchni

TYP POWIERZCHNI STAWOWEJ				ŁĄCZNIE	
Typ I		Typ II			
n	%	n	%	n	%
11	18	9	21	20	19,5

Źródło: Opracowanie własne

Nie wykazano również istotności statystycznej między częstością występowania ostróg podeszwowych a średnią miarą kąta inklinacji kości piętowej ( $p=0,64$ ). Na kościach piętowych bez ostrogi podeszwowej średni kąt inklinacji wynosił 17,8 a na kościach piętowych z widoczną ostrogą podeszwową – 18,2.

Zmiany degeneracyjne były obecne na 36 (35%) kościach piętowych, z czego 24 (40%) to kości piętowe o typie I powierzchni stawowej, 12 (28%) kości o typie II powierzchni stawowej. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej wykazano brak zależności pomiędzy tymi parametrami ( $p=0,2$ ). Oznacza to, że występowanie zmian degeneracyjnych nie jest uzależnione od typu powierzchni stawowej na podpórcie skokowej.

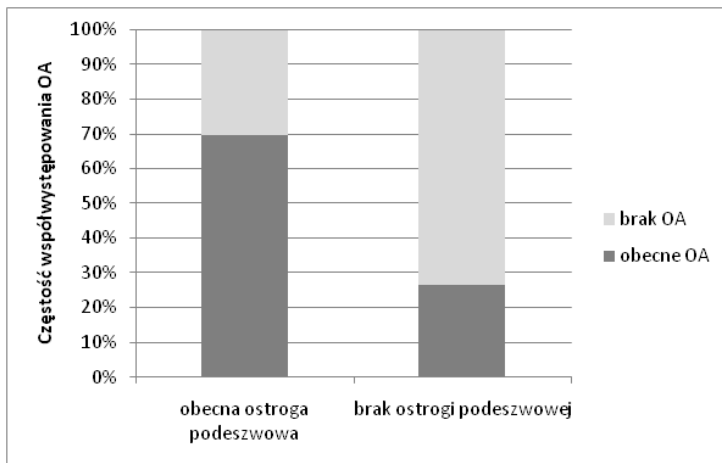
Tabela 2. Częstość występowania zmian degeneracyjnych na poszczególnych typach powierzchni stawowych

TYP POWIERZCHNI STAWOWEJ				ŁĄCZNIE	
Typ I		Typ II			
n	%	n	%	n	%
24	40	12	28	36	35

Źródło: Opracowanie własne

Wykazano też brak zależności między średnimi wartościami miar kątów na podpórce, a obecnością zmian degeneracyjnych na powierzchniach stawowych ( $p=0,99$ ), gdyż średnia miara kąta na podpórce była identyczna na kościach piętowych z obecnymi zmianami degeneracyjnymi i bez zmian (143,9). Również średni kąt inklinacji kości piętowej miał taką samą wartość na kościach piętowych ze zmianami degeneracyjnymi i bez nich i wyniósł 18.

Zauważono natomiast pozytywną korelację między występowaniem ostróg podeszwowych a obecnością zmian degeneracyjnych na powierzchniach stawowych ( $p=0,00033$ ). Na 20 kościach piętowych odnotowano obecność ostrogi podeszwowej. W 14 przypadkach (70%) ostrodze podeszwowej towarzyszyły zmiany degeneracyjne na powierzchni stawowej. Natomiast na pozostałych 83 kościach piętowych, na których ostroga podeszwowa nie była obecna, w 73,5% przypadków (61 kości) nie odnotowano również śladów OA.



Wykres 3. Częstość współwystępowania OA na kościach piętowych z obecną ostrogą podeszwową i bez niej

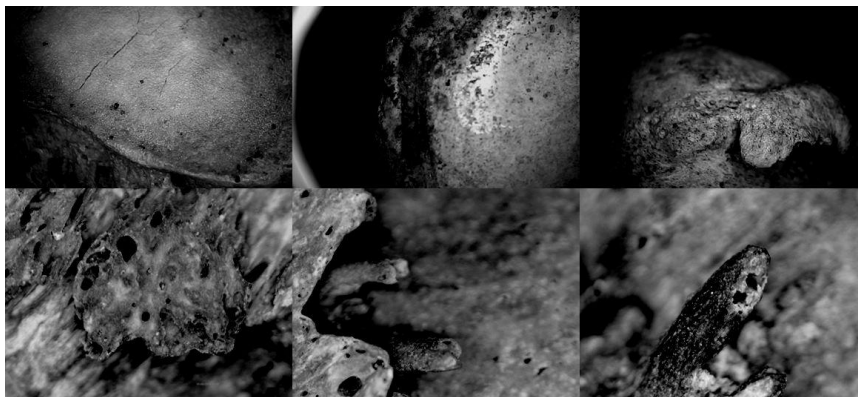
Źródło: Opracowanie własne

## 5. Podsumowanie

Z przeprowadzonej analizy wynika, że miara kąta na podpórce jest uzależniona od typu powierzchni stawowej – kości piętowe o typie I powierzchni stawowej charakteryzowały się istotnie większą średnią miarką kąta na podpórce (146,5) niż kości piętowe o typie II powierzchni stawowej, gdzie średnia miara kąta na podpórce wyniosła 140. Natomiast miara kąta inklinacji kości piętowej nie jest zależna od typu powierzchni

stawowej na podpórcie skokowej, co nie potwierdza wyników badań innych autorów [14].

U osobników badanej populacji historycznej obecność ostróg podszewowych nie jest uzależnione ani od kąta inklinacji kości piętowej, ani od typu powierzchni stawowej na podpórcie skokowej, co również nie pokrywa się z wynikami wcześniejszych analiz [9].



Zdjęcie 5. Zmiany typu osteofity (górny rząd) oraz ostrogi kostne (dolny rząd) zaobserwowane w badanym materiale szkieletowym. Opracowanie własne

Powyższe badania wskazują jednak na związek między obecnością ostróg piętowych a występowaniem zmian degeneracyjnych w stawie skokowym dolnym. Może to przemawiać za słusznością hipotezy *J. Rogers*, która w swojej pracy dowiodła, że niektórzy osobnicy, tzw. „boneformers” (zdjęcie 5) reagują nasilonym kościotworzeniem (wytwarzają różnego rodzaju ostrogi kostne w miejscach entez i osteofity na brzegach powierzchni stawowych) w odpowiedzi na obciążenie mechaniczne, podczas gdy pozostali osobnicy („non-boneformers”) nie odpowiadają w ten sposób na takie samo obciążenie mechaniczne. W związku z tym występowanie ostróg kostnych i osteofitów jest u nich zjawiskiem rzadszym [32].

## Literatura

1. Sudoł-Szopińska I., Kwiatkowska B., Prochorec-Sobieszek M., Maśliński W. *Entezopatiezapalenie entez. Część I. Etiopatogeneza*, Journal of Ultrasonography, 15 (2015), s. 72-84
2. Eshed I., Bollow M., McGonagle D. G., Tan A. L., Althoff C. E., Asbach P., Hermann K.-G. A. *MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis*, Annals of the Rheumatic Diseases, 66 (2007), s. 1553-1559

3. Czyrny Z. *Obraz USG ihistologicznyentezopatii w obrębiepięty, czyli co to są „ostrogpiętowe” i co z tegowynika*, The Journal of Orthopaedics Trauma Surgery and Related Research, 2 (18) (2010), s. 23-36
4. Benjamin M., Toumi H., Ralphs J. R., Bydder G., Best T. M., Milz S. *Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relations to exercise and/or mechanical load*, Journal of Anatomy, 208 (2006), s. 471-490
5. Weiss E. *The surface of bones: methods of recording enthesal changes*, Surface Topography: Metrology and Properties, 3 (2015), s. 1-11
6. Weiss E. *Examining activity patterns and biological confounding factors: differences between fibrocartilaginous and fibrous musculoskeletal stress markers*, International Journal of Osteoarcheology, 25 (3) (2015), s. 281-288
7. Benjamin M., Kumai T., Milz S., Boszczyk B. M., Boszczyk A. A., Ralphs J. R. *The skeletal attachment of tendons – tendon 'entheses'*, Comparative Biochemistry and Physiology Part A, 133 (2002), s. 931-945
8. Foster A., Buckley H., Tayles N. *Using EnthesisRousticity to Infer Activity in the Past: A Review*, Journal of Archaeological Method and Theory, 21 (2014), s. 511-533
9. Kullar J. S., Randhawa G. K., Kullar K. K. *A study of calcaneal enthesophytes (spurs) in Indian population*, International Journal of Applied and Basic Medical Research, 4 (2014), s. 13-16
10. Cermak C., Kirchengast S. *Calcaneal spurs among San and Khoi skeletons*, AnthropologischerAnzeiger, 72 (1) (2015), s. 107-115
11. Menz H. B., Zammit G. V., Landorf K. B., Munteanu S. E. *Plantar calcaneal spurs in older people: longitudinal traction or vertical compression?*, Journal of Foot and Ankle Research, 1 (1) (2008), s. 1-7
12. Toumi H., Davies R., Mazor M., Coursier R., Best T. M., Jennane R., Lespessailles E. *Changes in prevalence of calcaneal spurs in men & women: a random population from a trauma clinic*, BMC Musculoskeletal Disorders, 15 (87) (2014), s. 1-6
13. Weiss E. *Calcaneal spurs: examining etiology using prehistoric skeletal remains to understand present day heel pain*, Foot (Edinb), 22 (3) (2012), s. 125-129
14. J. Bruckner, *Variations in the human subtalar joint*, Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy, 8 (1987), s. 489-494
15. F. Drayer-Verhagen *Arthritis of the subtalar joint associated with sustentaculumtali facet configuration*, Journal of Anatomy, 183 (1993), s. 631-634
16. N. Muthukumaravel, D. Ravichandran, S. MelaniRajendra, *Human Calcaneal Facets for the Talus: Patterns and Clinical Implications*, Journal of Clinical and Diagnostic Research, 5 (4) (2011), s. 791-794
17. P. S. C. Bunning, C. H. Barnett *A comparison of adult and foetal talocalcaneal articulations*, Journal of Anatomy, 99 (1) (1965), s. 71-76
18. S. C. Gupta, C. D. Gupta, A. K. Arora *Pattern of talar articular facets in Indian calcanei*, Journal of Anatomy, 124 (3) (1977), s. 651-655
19. M. Uygur, F. Atamaz, S. Celik, Y. Pinar *The types of talar articular facets and morphometric measurements of the human calcaneus bone on Turkish race*, Archives of Otrhopaedic and Trauma Surgery, 129 (2009), s. 909-914



20. P. Mini Mol, Nazmeen Silotry, N. Haritha Kumari *Morphological Study on Patterns of Talar Articular Facets of Human Calcanei*, International Journal of Medical and Clinical Research, 3(3) (2012), s. 136-139
21. S. K. Nagar, O. Malukar, D. Kubavat, S. R. Gosai, R. H. Andani, B. Patel *Types of Talar Articular Facets and Morphometric Measurements of the Human Calcaneus Bone*, National Journal of Medical Research, 2(2) (2012), s. 128-132
22. G. S. Gindha, H. Kaur, S. Kaushal, M. Singh *Variations in the Articular Facets on Superior Surface of Calcaneus in North Indian Population: A Dry Bone Study*, Human Biology Review, 4(1) (2015), s. 27-37
23. F. A. Saadeh, A. H. Fuad, S. M. I. Mahmoud, E. E. Marwan *Patterns of the talar articular facets of Egyptian calcanei*, Journal of Anatomical Society of India, 49 (1) (2000), s. 6-8
24. R. Priya, K. Y. Manjunath, V. Balasubramanyam *Variations of the talar articular facets of the calcaneus in South Indians*, South Asian Anthropologist, 6(1) (2006), s. 69-71
25. M. R. Jha, D. R. Singh *Variations in the articular facets on the superior surface of calcaneus*, Journal of Anatomical Society of India, 21(1) (1972), s. 40-42
26. H. El-Eishi *Variations in the talar articular facets in Egyptian calcanei*, Acta Anatomica, 89 (1974), s. 134-139
27. C. Madhavi, V. Madhuri, V. M. George, B. Antonisamy *South Indian Calcaneal Talar Facet Configurations and Osteoarthritic Changes*, Clinical Anatomy, 21 (2008), s. 581-586
28. R. Garg, N. Dagal, S. Kumar, S. Shekhawat *Study of patterns of talar articular facets of human calcanei and their clinical implications in population of Rajasthan*, Indian Journal of Basic & Applied Medical Research, 7 (2) (2013), s. 643-650
29. K. Anjaneyulu, Ch. Philips, B. K. Tamang, A. Kumar *Patterns of talar articulating facets in adult human calcanei from North-East India and their clinical correlation*, Asian Journal of Medical Sciences, 5 (4) (2014), s. 89-93
30. S. J. Patel, R. K. Patel, K. R. Chauhan, M. Bansal *Patterns of talar articular facets on calcaneum and its clinical implication*, International Journal of Anatomy and Physiology, 2 (4) (2013), s. 23-26
31. T. Waldron *Palaeopathology* (2009)
32. Rogers J., Shepstone L., Dieppe P. *Boneformers: osteophyte and enthesophyte reformation repositively associated*, Annals of Rheumatic Diseases, 56 (1997), s. 85-90

## **Wpływ budowy i biomechaniki stawu skokowego dolnego na występowanie ostróg piętowych**

Streszczenie

Wyróżniamy dwa rodzaje ostróg piętowych: grzbietową i podeszwową. Są to egzofityczne twory kostne powstające w miejscu przyczepu do guza piętowego ścięgna Achillesa i rozciągnięta podeszwowego.

Celem pracy jest weryfikacja hipotezy, czy ukształtowanie i konfiguracja powierzchni stawowych na podpórce skokowej i położenie stopy względem podłoża – kąt inklinacji kości piętowej, wpływają na częstość występowania ostróg piętowych u osobników badanej populacji historycznej.

Do badań wykorzystano 106 kości piętowych, osobników dorosłych. Materiał szkieletowy pochodzi z wczesnośredniowiecznego grodziska odkrytego na terenie obecnego Santoka (woj. lubuskie).

Spośród 106 kości piętowych poddanych analizie, ostrogi podeszwowe były obecne na 20 (18,87%). Zauważono pozytywną korelację między występowaniem ostróg podeszwowych a obecnością zmian degeneracyjnych na powierzchniach stawowych stawu skokowego dolnego ( $p=0,00033$ ). Natomiast nie udowodniono związku między typem powierzchni stawowej na podpórce skokowej a obecnością ostróg podeszwowych ( $p>0,05$ ), ani między kątem inklinacji kości piętowej, a obecnością ostróg podeszwowych ( $p>0,05$ ).

Powyższe wyniki pozwalają stwierdzić, że budowa stawu skokowego dolnego nie ma wpływu na częstość występowania ostróg piętowych wśród osobników badanej populacji historycznej.

Słowa kluczowe: staw skokowy dolny, enteza, ostroga piętowa

## **A subtalar joint's variation and its impact on heel spurs' occurrence**

Abstract

There are two types of heel spurs: the dorsal and the plantar. Heel spurs are bony outgrowths occurring in the area where Achilles tendon and plantar fascia meet calcaneal tuberosity.

The aim of the study below is to verify the hypothesis if the variation in the human subtalar joint's anatomy and the angle of inclination of the calcaneus affect the occurrence of heel spurs in examined individuals.

In order to verify the hypothesis 106 calcanei were used. Bones utilized in this study come from early medieval settlement discovered on the territory of the present Santok (Lubuskie Province).

Among 106 analysed calcanei plantar heel spurs were present in 20 cases (18.87%). It was noted a positive correlation between the occurrence of plantar heel spurs and presence of osteoarthritis in subtalar joint ( $p = 0.00033$ ). However, there is no relationship between the type of talar articular surface on the sustentaculum tali and the presence of plantar heel spurs ( $p > 0.05$ ) nor between the angle of inclination of the calcaneus and the presence of plantar heel spurs ( $p > 0.05$ ).

These results allow concluding that the variation in the human subtalar joint's anatomy doesn't influence on the heel spurs' occurrence among examined individuals.

Keywords: subtalar joint, entesis, heel spur

## Indeks autorów

Amarowicz M.....	101, 124, 166, 244	Orlikowska M.....	253
Bujacz G.....	253	Panek P.....	234
Cuch B.....	134, 146	Petit V.....	38, 51
Dąbek K.....	191, 201	Piskorska E.....	234
Filipek K.....	89	Rejda K....	7, 23, 38, 51, 62, 111, 146
Gal A.....	89	Salata I.....	79
Gaśławska A.....	23	Saluk J.....	79
Goede A.....	175	Schab K.....	101, 124, 166, 244
Goguł P.....	158, 272	Semczuk-Sikora A.....	191, 201
Hełka M.....	212	Simińska E.....	175
Hołyńska-Iwan I.....	234	Stefańska M.....	191
Karczewska E.....	158, 272	Stojko J.....	212
Kopera O.....	62	Stojko M.....	212
Kopik N.....	222	Szkatuła J.....	38, 51
Kotecka E.....	285	Szlachta P.....	158, 272
Latosiewicz R.....	272	Szymczak M.....	253
Lemiec M.....	285	Tomczyńska M.....	79
Lucius K.....	175	Urbańczuk M.....	101, 124, 166, 244
Malec A.....	201	Waszczuk A... 7, 23, 62, 111, 134, 146	
Marzęda A.....	38, 51	Wieteska A.....	111
Musiał P.....	212	Wilma A.....	285
Nachulewicz P.....	134	Wodyk L.....	7