

Studia Medyczne
Tom 10

MEDICAL STUDIES

Edited by Stanisław Głuszek

Vol. 10

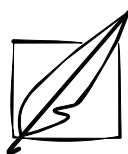
QUARTERLY
april-june

Studia Medyczne

Pod redakcją Stanisława Głuszka

Tom 10

KWARTALNIK
kwiecień–czerwiec



Wydawnictwo
Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego
Jana Kochanowskiego

Kielce 2008

KOMITET REDAKCYJNY/EDITORIAL COMMITTEE

Redaktor Naczelny/Editor-In-Chief

prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor-In-Chief

prof. dr hab. n. med. Stanisław Bień, prof. dr hab. n. med. Marianna Janion

Sekretarz Redakcji/Assistant Editors

mgr Elżbieta Hombek, dr n. med. Jerzy Krzewicki

RADA NAUKOWA/EDITORIAL BOARD

prof. Krzysztof Bielecki (Warszawa)
dr Barbara Błaszczyk (Kielce)
prof. Jean-Pierre Chambon (Lille, Francja)
dr Elżbieta Cieśla (Kielce)
prof. Jan Czesław Czabała (Warszawa)
prof. Stanisław Jerzy Czuczwar (Lublin)
prof. Teofan Maria Domżał (Warszawa)
prof. Wiesław Drozdowski (Białystok)
prof. Sławomir Dutkiewicz (Warszawa)
prof. Bogusław Frańczuk (Kraków)
prof. Andrzej Fryczkowski (Warszawa)
prof. Pavol Holéczy (Ostrava, Czechy)
dr Helena Kadučáková (Ružomberok, Słowacja)
dr Wojciech Kiebzak (Kielce)
prof. Rudolf Klimek (Kraków)
dr Aldona Kopik (Kielce)
prof. Teresa Korwin-Piotrowska (Szczecin)
prof. Anton Lacko (Ružomberok, Słowacja)
prof. Jerzy Kotowicz (Warszawa)
prof. Romuald Lewicki (Warszawa)
prof. Andrzej Malarewicz (Kielce)
dr Małgorzata Markowska (Kielce)

dr Leszek Nowak (Kielce)
dr hab. Grażyna Nowak-Starz (Kielce)
prof. Józef Opara (Repty Śląskie)
prof. Siarhei Pańko (Brześć, Białoruś)
prof. Stanisław Pużyński (Warszawa)
prof. Stanisław Radowski (Warszawa)
dr Tomasz Rogula (Cleveland, USA)
prof. Grażyna Rydzewska (Kielce)
prof. Andrzej Rydzewski (Kielce)
prof. Danuta Ryglewicz (Warszawa)
prof. Halina Sińczuk-Walczak (Warszawa)
prof. Wojciech Sobaniec (Białystok)
prof. Marek Spaczyński (Poznań)
prof. Bruno Szczygieł (Warszawa)
dr hab. Monika Szpringer (Kielce)
prof. Wiesław Szymański (Bydgoszcz)
dr Andrew Ukleja (Cleveland, USA)
dr Piotr Walerian (Warszawa)
prof. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)
dr Barbara Wybraniec-Lewicka (Warszawa)
prof. Stanisław Zabielski (Warszawa)

Adres redakcji/Editorial Correspondence

25-317 Kielce, Aleja IX Wieków Kielc 19, www.ujk.kielce.pl/studiamedyczne
tel. 041 349 69 23, 0668 185 445
e-mail: studiamedyczne@ujk.kielce.pl

Redaktor naczelny: tel. 041 349 69 10, 0602 715 889, e-mail: sgluszek@wp.pl

Opracowanie redakcyjne/Editorial study

Małgorzata Marchlewicz

Korekta/Proofreading

Małgorzata Marchlewicz

Formatowanie komputerowe/Computer formatting

Anna Domańska

Copyright © by Wydawnictwo Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego, Kielce 2008

Wydawca/Publisher

Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego
25-369 Kielce, ul. Żeromskiego 5
tel. 041 349 72 65, fax 041 349 72 69
<http://www.ujk.kielce.pl/wyd>, e-mail: wyd@ujk.kielce.pl

SPIS TREŚCI

CONTENTS

PRACE ORYGINALNE/ORIGINAL PAPERS

- A body posture and strength of the arm flexor measured among boys aged 12 from the Świętokrzyskie Province*
Postawa ciała a siła zginaczy ręki u 12-letnich chłopców z województwa świętokrzyskiego 7
Jacek Wilczyński
- Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem*
AMD-age-related macular degeneration 11
Andrzej W. Fryczkowski
- Medycyna fizykalna w profilaktyce zdrowia*
Physiotherapy in health prophylaxis 17
Włodzisław Kuliński
- Funkcjonowanie chorego z białaczką a akceptacja choroby nowotworowej*
The functioning of a patient with leukaemia and the acceptance of neoplastic disease 21
Grażyna Wiraszka, Barbara Lelonek
- Styl życia kobiet po mastektomii*
The lifestyle of women after mastectomy 27
Barbara Wybraniec-Lewicka, Monika Szpringer, Grażyna Czerwiak, Maria Michalska, Ewa Ciura
- Lęk i depresja jako emocjonalne uwarunkowania możliwości funkcjonalnych kobiet po radykalnym leczeniu raka piersi*
Anxiety and depression as emotional determinants of functional state of women after radical treatment of breast cancer 31
Renata Stępień, Irena Wrońska
- Analiza przyczyn oraz czynników rokowniczych u chorych leczonych operacyjnie z powodu samoistnych krwiałaków śródmózgowych*
Analysis of causes and prognostic factors of spontaneous intracerebral hematomas after surgical treatment 37
Jacek Stypuła, Jacek Gołębiowski, Ewa Jachymczyk

PRACE KAZUISTYCZNE/CASE STUDIES

- Indywidualizacja procesu rehabilitacji u osób w wieku podeszłym po artroplastyce biodra – studium dwóch przypadków*
Individualization of the rehabilitation after hip arthroplasty in the elderly patients – two case studies 43
Magdalena Wilk

PRACE POGLĄDOWE/REVIEW PAPERS

- Pierwotna żółciowa marskość wątroby – najczęściej występująca choroba autoimmunizacyjna wątroby*
Primary biliary cirrhosis the most frequently occurring autoimmune liver disease 47
Ewa Dutkiewicz, Wiesław Kryczka, Agata Horecka-Lewitowicz

Czy badanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 ma szansę zostać kluczem do rozpoznania i leczenia choroby Alzheimera?

Is research in homocysteine and cyanocobalamine levels likely to become the key to diagnosing and treating Alzheimer disease?

53

Małgorzata Fudala, Waldemar Broła, Wojciech Przybylski, Jan Czernicki

Rola białek Polycomb i Trithorax w rozwoju nowotworów

The role of Polycomb and Trithorax proteins in cancer progression

59

Joanna Wawarczyk, Jan Pałyga

SPRAWOZDANIA/REPORTS

Sprawozdanie z European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress 2008 – Berlin 24-26.02.2008

67

Stanisław Głuszek, Rafał Rylski

Sprawozdanie z II Sesji Naukowej Wydziału Nauk o Zdrowiu pt. „Rak trzustki. Leczenie GIST” – Kielce, 26 października 2007

71

Małgorzata Starczyńska, Stanisław Głuszek

Regulamin publikacji prac w „Studiach Medycznych”

75

Publication instruction in “Medical Studies”

77

A BODY POSTURE AND STRENGTH OF THE ARM FLEXOR MEASURED AMONG BOYS AGED 12 FROM THE ŚWIĘTOKRZYSKIE PROVINCE

POSTAWA CIAŁA A SIŁA ZGINACZY RĘKI U 12-LETNICH CHŁOPCÓW
Z WOJEWÓDZTWA ŚWIĘTOKRZYSKIEGO

Jacek Wilczyński

Zakład Patobiomechaniki, Instytut Fizjoterapii

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Andrzej Rydzewski

SUMMARY

The aim of the research was to evaluate postures among boys aged 12 with Moiré's photogrammetric method, evaluate strength of the arm flexor and make an analysis of the relationship between a posture and the absolute strength of the arm flexor. 65 boys aged 12 from the Primary School number 13 in Starachowice were examined. The research was carried out in November 2005. It was observed that the lateral curvatures of the spine appeared most frequently – 46 cases (71%). There were 18 cases (28%) of posture asymmetry. Among faults in the sagittal plane concave backs dominated – 13 cases (20%). The strength of the right arm was 28.75 (KG) and that of the left arm 27.51 (KG). The absolute strength of the arm flexor is not connected with the angle size of the primary spinal curvature.

Key words: body posture, scoliosis posture, primary spinal curvature, strength of the arm flexor measured.

STRESZCZENIE

Celem badań była analiza związku między postawą a siłą zginaczy ręki. Badaniami objętych zostało 65 chłopców ze Szkoły Podstawowej nr 13 w Starachowicach. Siła bezwzględna nie ma związku z wielkością kąta skrzywienia kręgosłupa, dlatego błędne jest postępowanie korekcyjne nastawione na wzmacnianie mięśni posturalnych.

Słowa kluczowe: postawa ciała, skolioza, siła bezwzględna zginaczy ręki.

INTRODUCTION

The main aim of the posture re-education is shaping a habit of a correct body posture [1-7]. The aim of the research was to evaluate postures among boys aged 12 with Moiré's photogrammetric method (fig. 1), evaluate strength of the arm flexor (fig. 2) and make an analysis of the relationship between a posture and the absolute strength of the arm flexor.

MATERIAL AND METHODS

65 boys aged 12 from the Primary School number 13 in Starachowice were examined. The research was carried out in November 2005. The photogrammetric

method with the use of the effect of the projection chamber was used in the research. To measure the arm flexor the hydraulic dynamometer was applied [8]. Arithmetic mean ($\bar{x}$), standard deviation (s) and Pearson's correlation factor (r) were used to make a statistic analysis [9].

RESULTS

The analysis of correlation factors between the features of body build and posture and the right arm flexor showed the directly proportional relationship to body height ($r=0,22$) ($p<0,1$), body mass ($r=0,56$) ($p<0,001$), DCK ($r=0,48$) ($p<0,001$), the percentage of height ($r=0,22$) ($p<0,1$), KPT ($r=0,26$) ($p<0,1$),

DKP ($r=0,37$) ($p<0,05$), RKP ($r=0,37$) ($p<0,05$), DLL ($r=0,50$) ($p<0,001$), RLL ($r=0,46$) ($p<0,001$), ABL ($r=-0,20$) ($p<0,1$), KLBP ($r=0,32$) ($p<0,05$), WBK ($r=0,41$) ($p<0,001$), WBC ($r=0,38$) ($p<0,05$), WBM ($r=0,25$) ($p<0,1$), DSW ($r=0,23$) ($p<0,1$). The opposite proportional relationship was shown to β angle ($r=-0,21$) ($p<0,1$), GKP ($r=-0,27$) ($p<0,1$), ABP ($r=-0,23$) ($p<0,1$), KNML ($r=-0,38$) ($p<0,05$), KSMP ($r=-0,21$) ($p<0,1$). The analysis of correlation factors between the features of body build and the left arm flexor showed the directly proportional relationship to body height ($r=0,25$) ($p<0,1$), body mass ($r=0,56$) ($p<0,001$), DCK ($r=0,53$) ($p<0,001$), wsp3d ($r=0,22$) ($p<0,1$), KPT ($r=0,26$) ($p<0,1$), DKP ($r=0,33$) ($p<0,05$), RKP ($r=0,34$) ($p<0,05$), DLL ($r=0,41$) ($p<0,001$), RLL ($r=0,46$) ($p<0,001$), ABL ($r=0,23$) ($p<0,1$), KLBP ($r=0,35$) ($p<0,05$), WBK ($r=0,47$) ($p<0,001$), WBC ($r=0,45$) ($p<0,05$), WBM ($r=0,26$) ($p<0,1$), KSPL ($r=0,23$) ($p<0,1$). The opposite proportional relationship was shown to GKP ($r=-0,23$) ($p<0,1$), GKP ($r=-0,27$) ($p<0,1$), ABP ($r=-0,31$) ($p<0,05$), KNML ($r=-0,34$) ($p<0,05$), KSMP ($r=-0,24$) ($p<0,1$) (table 1, 2).

Table 1. The occurrence of lateral curvatures of the spine and posture types

Występowanie bocznych skrzywień kręgosłupa i typy postawy	
Postawa skoliotyczna ($1-5^\circ$)	18
Boczne skrzywienie kręgosłupa ($\geq 5^\circ$)	46
Kifotyczny I	34
Kifotyczny II	0
Kifotyczny III	0
Równoważny I	0
Równoważny II	0
Równoważny III	0
Lordotyczny I	4
Lordotyczny II	13
Lordotyczny III	0
Wady klatki piersiowej	13
Wady ustawienia brzucha	41
Wady kolan	13
Płaskostopie	42
Koślawość pięt	24

Table 2. The analysis of correlation factors between the features of body build and posture and the right arm flexor

Cechy postawy	Ręka prawa	Ręka lewa	Badane cechy	Ręka prawa	Ręka lewa
	r	r		r	r
Wysokość ciała	0,22*	0,25**	ABP	-0,23*	-0,31
Masa ciała	0,50****	0,56****	ABL	0,20*	0,23*
DCK	0,53****	0,48****	KLBP	0,32***	0,35***
% wzrostu	0,22*	0,09	KLBL	0,13	0,15
wsp3d	0,11	0,22*	ALP	0,11	-0,17
KPT	0,26**	0,25**	ALL	0,11	0,1
Kąt α	-0,02	0,03	KNMP	-0,13	-0,19
Kąt β	-0,21*	-0,14	KNML	-0,38***	-0,34***
Kąt γ	0,16	0,09	KSMP	-0,21*	-0,24*
Kąt δ	-0,06	-0,02	KSML	-0,03	-0,01
WK	0,12	0,05	WBK	0,41****	0,47****
DKP	0,37***	0,33***	WBC	0,38***	0,45****
KKP	0,03	0,02	WBM	0,25**	0,26**
RKP	0,37***	0,34***	DSP	-0,02	0,01
GKP	-0,27**	-0,23*	GSP	0,19	0,13
DLL	0,50****	0,41****	KSPP	0,06	0,16
KLL	0,16	0,08	KSPL	0,2	0,23*
RLL	0,46****	0,41****	DSW	0,23*	0,18
GLL	-0,07	-0,03	GSW	0,2	0,15
KNTP	0,07	0,014	KSWP	-0,18	-0,18
KNTL	0,1	0,17	KSWL	-0,06	-0,15

$p<0,1^*$; $p<0,05^{**}$; $p<0,01^{***}$; $p<0,001^{****}$

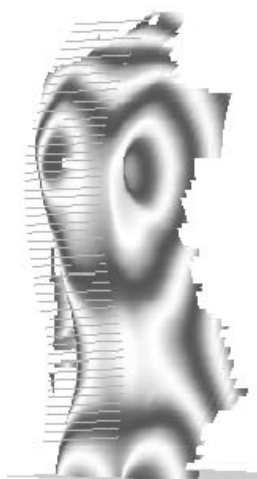


Fig. 1. The body picture with placed layers and the body section in two planes: sagittal (a) and transverse (b) [8].



Fig. 2. Evaluate strength of the arm flexor.

SUMMARY AND CONCLUSION

1. It was observed that the lateral curvatures of the spine appeared the most frequently – 46 cases (71%). Among faults in the sagittal plane concave backs dominated – 3 cases (20%).
2. The strength of the right arm was 28,75 (KG) and the left arm 27,51 (KG).
3. The antropometrical parameters (body mass, body height, DCK) are the most correlated with the strength of the arm flexor.
4. The absolute strength of the arm flexors is not connected with the angle size of the primary curvature of the spine.

REFERENCES

- [1] Brodner W, Mun Yue W et al. Short segment bone-on-bone instrumentation for single curve idiopathic scoliosis. *Spine* 2003; 20: 224-33.
- [2] Wilczyński J. Postawa ciała a reakcje równoważne u dziewcząt i chłopców w wieku dorastania. WAS, Kielce 2007.

- [3] Wilczyński J. Boczne skrzywienie kręgosłupa a średni punkt obciążenia X i średni punkt obciążenia Y u dzieci w wieku 12-15 lat. *Fizjoterapia Polska* 2008, 1 (w druku).
- [4] Nowotny-Czupryna O, Nowotny J, Brzęk A, Kowalczyk B. Postawa ciała a siła mięśni posturalnych u dzieci i młodzieży z bocznymi skrzywieniami kręgosłupa. *Fizjoterapia* 2006; 1: 15-23.
- [5] Bitan FD, Neuwirth MG et al. The use of short and rigid anterior instrumentation in the treatment of idiopathic thoracolumbar scoliosis: a retrospective review of 24 cases. *Spine* 2002; 14: 1553-1557.
- [6] Lenke LG, Betz RR et al. Multisurgeon assessment of surgical decision-making in adolescent idiopathic scoliosis: curve classification, operative approach, and fusion levels. *Spine* 2001; 21: 2347-2353.
- [7] Michalski R. Anterior satbilisation in scoliosis surgery. *Secondo Annual Meeting of Spine Experts Group*. Budapeszt, Hungary 2004.
- [8] Nowotny J, Podlasiak P, Zawieska D. System analizy wad postawy. PW, Warszawa 2003.
- [9] Computer Statistic Programme: Statistica.7.1 statsoft, 2007.

Adres do korespondencji:

dr Jacek Wilczyński
Zakład Patobiomechaniki
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
e-mail: jacekwilczyński77@poczta.onet.pl

ZWYRODNINIENIE PLAMKI ŻÓŁTEJ OKA ZWIĄZANE Z WIEKIEM

AMD-AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Andrzej W. Fryczkowski

Zakład Anatomii Prawidłowej i Funkcjonalnej, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Andrzej Fryczkowski

STRESZCZENIE

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD) jest ciężkim schorzeniem oka w większości przypadków doprowadzającym do ślepoty lub znacznego pogorszenia widzenia. Przedstawiono ogólną patogenezę tej choroby, krótki przegląd najbardziej znaczących czynników wpływających na rozwój tego schorzenia: czynniki genetyczne, uszkodzenie fotoreceptorów spowodowane światłem (głównie słonecznym), odżywianiem plamki żółtej – w tym niedobory niezbędnych witamin soli mineralnych i pierwiastków śladowych, pogorszeniem stanu krążenia i mikrokrążenia siatkówki i naczyńówki oka związane ze starzeniem się organizmu oraz innych czynników. Na podstawie 20 przypadków AMD (10 w postaci tzw. suchej i 10 w postaci tzw. mokrej) przedstawiono krótką charakterystykę postaci klinicznych tych typów, obecnych zasad ich leczenia, wyników tego leczenia oraz perspektyw leczenia w najbliższej przyszłości¹.

Słowa kluczowe: zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem.

SUMMARY

Described is very important eye disease – age related macular degeneration, recently increased and created most of the blindness in elder group of the world population. The general pathogenesis, course of the disease and its therapy is briefly reviewed. Present view of the AMD and the concept to treat it include the anti-VEGF (anti Vascular Endothelial Growth Factor) as major progression with the therapy and prophylactic against AMD. Based on 20 cases of patients with the AMD, the author concluded that in specific and selected cases relatively good results are possible to obtain based on the local laser photocoagulation supported by general and local pharmacological therapy (antioxydation, vitamins and mineral support), light prophylactic, better oxygenation and microcirculation support.

Key words: age related macular degeneration.

Definicja zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem określa stan zmian w strukturze plamki połączonej z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika siatkówkowego (PED – *Pigment Epithelium Detachment*), często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych [1, 2]. Rozróżnia się dwie podstawowe postaci AMD – tzw. suchą i mokrą. Postać sucha stanowi ok. 80% wszystkich

zmian tego schorzenia, natomiast postać mokra pozostałe 20%. Jednakże to postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie.

W postaci suchej dochodzi do zwieńczenia i zaniku siatkówki w plamce i często w otaczającej ją centralnej siatkówce. W efekcie tych zmian plamka żółta powoli traci swoją funkcję, a widzenie centralne znacząco się ogranicza. Pacjent często widzi jedną wielką czarną plamę w centrum widzenia.

W postaci mokrej pojawiają się nawrotowe wylewy krwi – najczęściej z naczyń włosowatych naczyńówki

¹ Analizowane przypadki pacjentów z rozpoznaniem AMD pochodzą z okulistycznej prywatnej praktyki autora w Gabinetie okulistycznym „RETINA” w Warszawie.

oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenazy AMD, w efekcie wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyńniówki oka – naczyniowego czynnika wzrostu tzw. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i braku jego czynnika korygującego TGF beta2 (*Transforming Growth Factor*) dochodzi do powstawania patologicznych „przeciekających” naczyń krwionośnych i kolejnych podsiatkówkowych wylewów krwi, w konsekwencji czego powstają podsiatkówkowe błony naczyniowo-włókniste. Błony te w sposób mechaniczny utrudniają utlenianie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów) odżywianych wyłącznie z naczyń włosowatych naczyńniówki, powodując ich długotrwałe niedotlenienie, a w efekcie trwałe uszkodzenie. Ta patologiczna angiogeneza z błonami naczyniowo-włóknistymi w rezultacie powoduje nieodwracalne zniszczenie prawidłowej struktury siatkówki i tworzenie obrazu klinicznie określanego jako „tarczowe zwyrodnienie plamki żółtej”. U podłoża tego obrazu klinicznego często leżą błony podsiatkówkowe rozwijające się z naczyńniówki – określane jako CNV (*Choroidal neo-vascularization*) [1].

Progresja zmian chorobowych powoduje początkowo zniekształcenie widzenia, pojawiają się linie faliste w miejscu, gdzie normalnie są one proste, przedmioty często mogą pojawiać się w innym kształcie i wielkości, zaczynają się trudności z czytaniem, rozpoznawanie kolorów, zarówno w odniesieniu do ich rodzaju, jak i czystości barwy, może być zaburzone. W końcowej fazie pojawia się ciemna plama w centrum widzenia, a ostrość wzroku ograniczać się może do widzenia ruchów ręki przed okiem.

Objawy te rozwijają się najczęściej powoli, stopniowo pogłębiając się, a jeżeli dotyczą tylko jednego oka, mogą być bardzo długo niezauważane przez pacjenta.

Wyżej opisane zmiany strukturalne tkanek w plamce żółtej zaobserwować można klinicznie w obrazie wziernikowym, ale ich dokładna dokumentacja jest obecnie wykonywana za pomocą badań angiograficznych: fluoresceinowych (siatkówki) oraz indocyjaninowych (naczyniówki). Badania dokumentujące grubość siatkówki są obecnie wykonywane metodą obrazów OCT – (komputerowych przekrojów siatkówki), pozwalających na dokładną ocenę grubości siatkówki oka oraz jej struktur wewnętrznych. Kolejne badania pozwalają oceniać progresję zmian i ich dynamikę, są one również pomocne w ocenie wyników stosowanych obecnie metod leczenia AMD [1, 2].

W dotychczasowych metodach leczenia dłuższy czas stosowano laserokoagulację zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego [1, 2]. Dalszy etap to wprowadzenie metody PDT (photodynamic

therapy), po wstrzyknięciu dożylnym werteporfiny (photostabilizator) naświetlanie laserem o długiej długości fali, co w efekcie miało na celu obliterację (zamknięcie) patologicznych naczyń [2, 3]. Niestety, metoda ta była nie tylko bardzo kosztowna (koszt 1 ampułki werteporfiny to ok. 6-7000 zł, a zazwyczaj potrzebne jest kilkakrotne powtarzanie tej terapii), ale często obarczona późniejszymi wznowami tworzenia patologicznych naczyń. Podobną do niej rolę (ograniczania patologicznej podsiatkówkowej angiogenezy) spełniała jedna z ostatnio stosowanych metoda TPT (trans-pupillary teromfotokoagulation), również kosztowna co ta pierwsza [2-5].

Wszystkie te metody **nie eliminowały** z okolicy plamki żółtej przyczyn tworzenia błon podsiatkówkowych i zaburzeń troficznych. Odpowiedzialnością za ten stan obarczono pojawianie się w okolicy plamki czynników wzrostu, angiogenetycznych, a zwłaszcza z grupy VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). To ten czynnik został uznany za podstawowy w patologicznej angiogenezie w okolicy plamki i leżący u podłoża zmian i nowotwórstwa podplamkowego oraz tworzących się w wyniku dalszych zmian błon podsiatkówkowych (*choroidal neo-vascularization* – CNV).

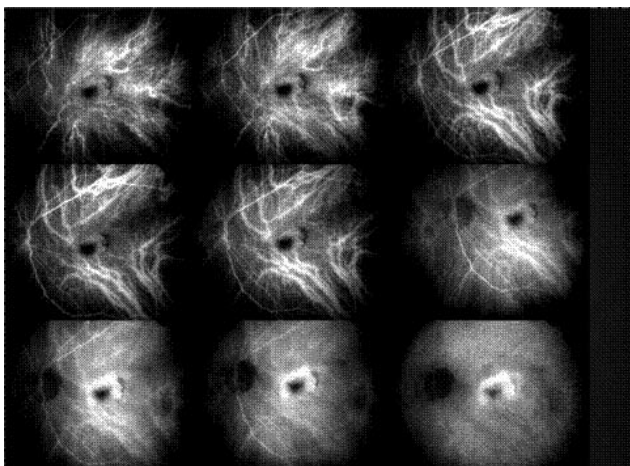
Prawdziwy przełom w leczeniu tzw. mokrej postaci AMD nastąpił dopiero kilka lat temu, kiedy próby kliniczne potwierdziły skuteczność leków blokujących działanie miejscowe czynników VEGF [6].

Pierwszym lekiem dopuszczonym do zastosowania u ludzi w przypadkach AMD postaci mokrej był lek o nazwie Macugen® (Pegaptanib sodu) firmy Pfizer. Jest to zmodyfikowany, syntetyczny oligonukleotyd RNA (zawierający łącznie 28 nukleotydów) z dużym powinowactwem do VEGF, a zwłaszcza do jej postaci zwanej izoforminą VEGF (165). Zablockowanie aktywności zewnętrznych receptorów VEGF powinno skutkować ograniczeniem lub zablockowaniem patologicznej angiogenezy. Stąd oczekiwanie pozytywnego działania w przypadkach AMD o postaci mokrej. Innym lekiem wprowadzonym już do leczenia postaci mokrej AMD jest Ranibizumab (Lucentis®) – część humanizowanego przeciwciała monoklinalnego. Jego działanie, podobnie jak Macugenu® polega na blokowaniu aktywnych izoform VEGF, a zwłaszcza jego czynnika „A” (VEGF-A). Zarówno Macugen, jak i Lucentis są podawane w iniekcjach do ciała szklistego oka w okolicy plamki żółtej. Iniekcje te są powtarzane w razie potrzeby. Oba preparaty są obecnie dostępne w Polsce, lecz koszt ich jest wysoki [7-10].

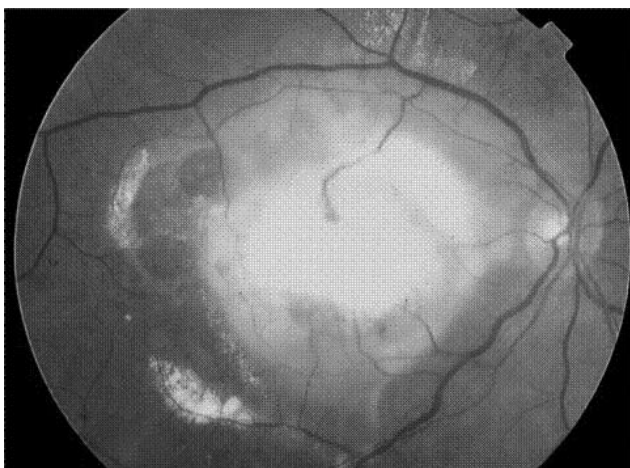
Dotychczasowe obserwacje kliniczne z całego świata są bardzo obiecujące i – pomimo krótkiego czasu od ich zastosowania – mówi się o przełomie w leczeniu postaci mokrej AMD.



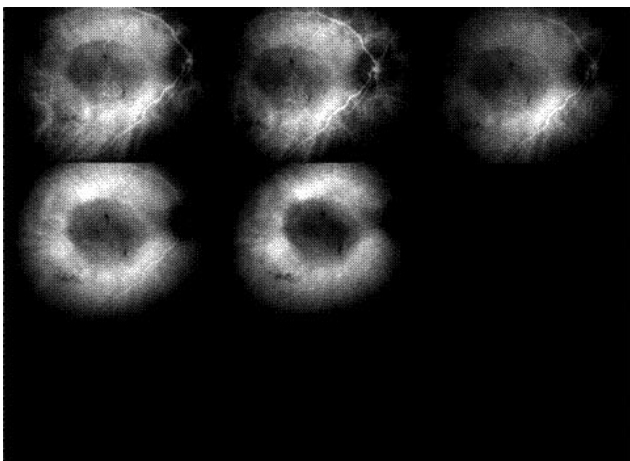
Ryc. 1. Fotografia dna lewego oka pacjenta (R.M.) lat 64, przedstawiająca obraz wczesnej formy AMD (postać mokra). Tarcza n. wzrokowego w granicach normy, tętnice zwężone na całym przebiegu ze zmianami stwardnieniowymi. Widoczne zniesienie anatomicznego obrazu płamki z właściwym jej refleksem, w części centralnej rozległy obrzęk, zatarcie struktur i uniesienie siatkówki w płamce żółtej, wylewy krwi w siatkówce. Między tarczą nerwu wzrokowego a płamką żółtą widoczna od dołu błona przedsiatkówkowa. Obwodowo od płamki, linia białych owalnych i okrągłych plamek to blizny po fotokoagulacjach laserowych.

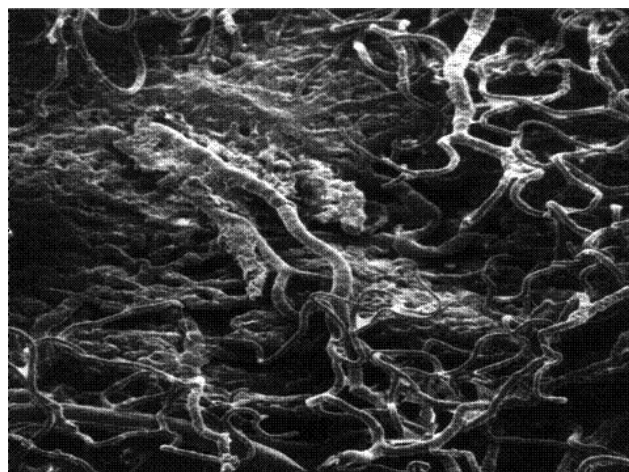
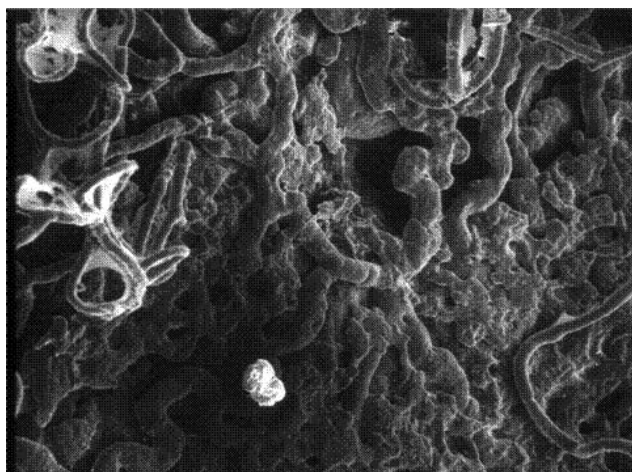


Ryc. 2. Angiografia indocyjanowa (ICG) uwidaczniająca krążenie naczyńiówkowe, przedstawia strefy centralnego niedotlenienia okolicy płamki żółtej, z widocznym w późnej fazie obszarem załegania kontrastu w częściowo odwarstwionej błonie barwnikowej siatkówki (PED). Powyżej i skroniowo od obszaru PED wyraźna strefa niedotlenienia naczyńiówki.

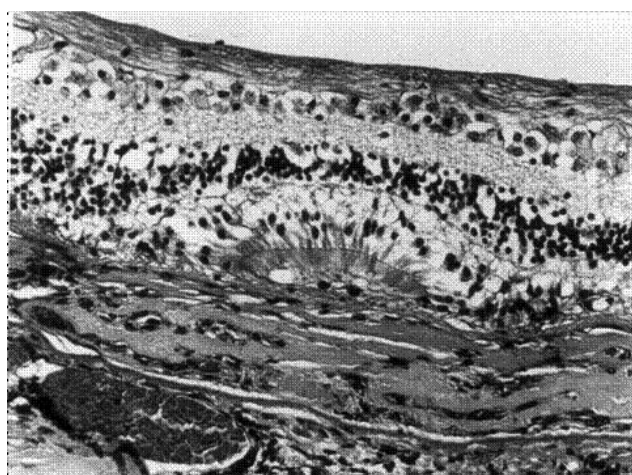


Ryc. 3. Fotografia dna oka pacjenta (L.B.) lat 71 z zaawansowaną postacią AMD (postać mokra). Widoczne rozległe zmiany zwyrodnieniowo-zanikowe w centralnej części dna oka, tworzące obraz tzw. zwyrodnienia tarczowego. Wszelkie struktury płamki żółtej są zniszczone, na obwodzie zmian zwłaszcza od dołu widoczne są błony przedsiatkówkowe. Wybitne, prawie nitkowate, zwężenie tętnic na całym przebiegu.





Ryc. 5 i 5a. Montaż zdjęć skaningowych w obrazie SEM (mikroskopu skaningowego) z odlewu naczyniowego preparatu błony naczyniowej i siatkówki oka w przypadku AMD postaci mokrej. Widok od przodu, od strony siatkówkowej. Górna część mikroangiogramu przedstawia obraz patologicznych zmian w naczyniach włosowatych naczyniówki oka. Widoczna jest duża redukcja liczby otworków w tych naczyniach (*fenestrae*), uszkodzenie ich regularnego zwykłego wyglądu (okrągłe lub owalne) i średnicy 450-600 nanometra. W dolnej części mikroangiogramu widoczne są dwa patologiczne naczynia tworzące zespolenie naczyniówkowo-siatkówkowe. Naczynia te mające początek z warstwy dużych naczyń naczyniówki przechodziły przez pozostałe warstwy naczyniówki od tyłu ku przodowi, a ich rozgałęzienia łączyły się z siecią naczyń okołoplamkowych (Archiwum badań własnych autora, x320).



Ryc. 6. Przypadek AMD (postać mokra). Zdjęcie histopatologiczne przekroju siatkówki oka z okolicy obwodu plamki żółtej. Siatkówka pogrubiała do 400 μm . Od góry widoczna błona graniczna wewnętrzna siatkówki i komórki zwojowe, poniżej warstwa spłotowata zewnętrzna i komórki dwubiegunowe oraz warstwa spłotowata zewnętrzna. Widoczny palczasty układ fotoreceptorów wskazujący na obrzęk w tej okolicy. Poniżej widoczne podsiatkówkowe rozległe błony naczyniowo-włókniste. W lewym dolnym kwadracie duże naczynie naczyniówki oka (x420).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności klasycznej laseroterapii (LT) w przypadkach AMD oraz procesu gojenia się siatkówki po LT.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Materiał do badań stanowiło 12 mężczyzn w wieku 54 do 82 lat oraz 8 kobiet w wieku 56 do 84 lat. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie AMD w różnych stadiach rozwoju choroby.

Badanie okulistyczne wykazało postać wysiękowo-krwotoczną mokrą u 6 mężczyzn i 4 kobiet. Postać suchą stwierdzono u 4 mężczyzn i 2 kobiet. Postać zanikowa wystąpiła u 3 mężczyzn i 1 kobiety. Druzy mieszane w obrębie plamki u 1 mężczyzny i 1 kobiety.

U wszystkich pacjentów wykonano badania angiograficzne przed i po LT. A., fluoresceinowe, b. ICG.

LECZENIE

Zastosowano fotokoagulację laserem argonowym (LT) w przypadkach postaci mokrej, kierując się grubością siatkówki (obraz i odczyt z OCT) w miejscach stosowanych przypaleń, pod kontrolą obrazu angiograficznego, wyświetlanego na ekranie monitora ustawionego obok lasera. Zastosowano LT o regulowanych parametrach fotokoagulacji (średnica ogniska od 100-200 μm , moc od 0,1-0,2 mW, czas 0,1-0,2 sec). Najczęściej stosowano wzór przypaleń o typie *grid pattern*. W leczeniu postaci suchej stosowano leki z grupy antyoksydantów, rozszerzające naczynia, w tym mikrokążeńia, niesterydowe leki przeciwzapalne, miejscowo

B-blokery, IAC, Vitreoelent i Naclof. Ubogołuszczowa dieta została zlecona wszystkim pacjentom.

laktyczne działanie ograniczające jeden z ważniejszych czynników uczestniczących w powstawaniu AMD.

WYNIKI

Tabela 1. Obniżenie ostrości wzroku na przestrzeni 3 lat

Ostrość wzroku	Liczba chorych	Płeć/Liczba
0,9-0,5	7	(4M, 3K)
0,8-0,3	4	(2M, 2K)
0,6-0,3	6	(4M, 2K)
0,5-0,1	3	(2M, 1K)

Po leczeniu: okres obserwacji 3 lata. Poprawę lub utrzymanie ostrości wzroku zanotowano w 10 przypadkach (50%), a pogorszenie również w tej samej liczbie, głównie z powodu rozrostu błon podsiatkówkowych.

OMÓWIENIE

Przedstawione wyniki badań wykazują, że w wyselekcjonowanych przypadkach tradycyjne leczenie LT wspomagane farmakologicznym leczeniem miejscowym i ogólnym, umożliwia osiągnięcie wyników mogących być w chwili obecnej uznane, za korzystne dla pacjentów, ekonomicznie jest też bardzo korzystne w porównaniu ze stosowanymi w ostatnich latach metodami PDT i TPT. Należy podkreślić, że dostęp do najnowszych osiągnięć terapeutycznych, pomimo ich bardzo wysokich obecnie kosztów, będzie w najbliższych latach zdecydowanym zaleceniem do leczenia postaci „mokrej” AMD. Co do tego nie ma najmniejszych wątpliwości. Jednakże leczenie „postaci suchej” AMD pozostaje nadal w sferze leczenia farmakologicznego polegającego na: poprawieniu i kontroli układu krążenia oka, w tym odżywiania i utlenienia tkanek oka – głównie siatkówki, w tym plamki żółtej, poprawie mikrokrążenia, a zwłaszcza w okolicy plamki żółtej. Mechaniczne, jak również optyczne ograniczenie szkodliwości światła (głównie słonecznego) wydaje się jednym z głównych kierunków wspomagających profi-

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 375-413.
- [2] Macular Photocoagulation Study Group (MPSG): Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 500-509.
- [3] Treatment of Age-Related Macular Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin (Visudyne) therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of two randomized clinical trials-TAP Raport 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
- [4] Algvere PV, Seregard S. Age-related maculopathy: pathogenetic features and new treatment modalities, *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 136-143.
- [5] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration etiology, pathogenesis and therapy strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.
- [6] Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25(2): 111-118.
- [7] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
- [8] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heter JS et al. Rnibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.
- [9] Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 56-583.
- [10] Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year one results of the FOCUS Study, *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Fryczkowski
Zakład Anatomii Prawidłowej i Funkcjonalnej
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: afryczkowski@wp.pl

MEDYCYNĄ FIZYKALNĄ W PROFILAKTYCE ZDROWIA

PHYSIOTHERAPY IN HEALTH PROPHYLAXIS

Włodzisław Kuliński

Klinika Rehabilitacji z ZMF WIM

Zakład Medycyny Fizycznej, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Włodzisław Kuliński

STRESZCZENIE

Medycyna fizyczna jest najstarszą dziedziną wśród specjalności lekarskich, a stosowane metody wykorzystywane są zarówno w celach leczniczych, jak i profilaktycznych. Jedną z głównych chorób współczesnej cywilizacji jest osteoporoza. Analiza częstości występowania złamań osteoporotycznych w różnych krajach wskazuje na negatywny wpływ rozwoju cywilizacji na występowanie tej choroby. W Polsce osteoporozę stwierdza się u 25% kobiet i 15% mężczyzn po 50 roku życia. Leczenie osteoporozy, schorzenia mającego charakter przewlekły i postępujący, jest długotrwałe i wielokierunkowe. Najistotniejsze jest więc wdrożenie metod mających charakter profilaktyczny, edukacja zdrowotna, właściwa aktywność ruchowa i stosowanie metod fizycznych.

Cel pracy. Ocena przydatności i skuteczności zmiennego pola magnetycznego niskiej częstotliwości (zpmncz) w profilaktyce utraty masy kostnej u chorych leczonych przewlekłe sterydami z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

Material i metody. Badaną grupę stanowiło 30 mężczyzn (średnia wieku 65,2 lat) z przewlekłym zespołem bólowym kręgosłupa leczonych sterydami z powodu POCHP. Grupę kontrolną stanowiło 15 chorych, u których nie stosowano zpmncz. Oceniano gęstość kości badaniem densytometrycznym i nasilenie bólu w skali Laitinena.

Metodyka wykonywania zabiegów.

- czas ekspozycji 12 min. na odcinek piersiowy, 10 min. na odcinek L-S.
- seria 20 zabiegów codziennie i 20 zabiegów 2 x w tygodniu przez 3 miesiące.
- zabiegi powtórzone po 3 miesiącach – 2 serie w ciągu roku.

Wyniki. W grupie badanej po rocznej obserwacji stwierdzono zwiększenie gęstości tkanki kostnej o 1,75%, w grupie kontrolnej nie obserwowano poprawy w zakresie gęstości kości.

Wnioski.

1. Korzystne efekty terapeutyczne uzyskane u wszystkich leczonych zpmncz potwierdzają celowość stosowania tej metody w profilaktyce osteoporozy.
2. Wykazane działanie, łatwość wykonania zabiegów, brak objawów ubocznych przemawiają za szerszym wdrożeniem tej metody w profilaktyce.

Słowa kluczowe: medycyna fizyczna, profilaktyka zdrowia.

SUMMARY

Physiotherapy is one of the oldest among medical specialties. Its methods are used for remedial and prophylactic aim. Osteoporosis is one of the most common diseases of present civilization. Analysis of frequency of osteoporotic fracture occurrence in different countries indicates negative influence of civilization's development on it. In Poland 25% of women and 15% of men after 50 years of age have osteoporosis. Osteoporosis treatment is long-term and multidirectional. The most important are prophylactic methods: healthy education, motor activity and physical methods.

Aim of the study: Estimation of usefulness and efficiency low-frequency alternate magnetic field (LFAMF) in the prophylaxis of bone mass loss in patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods: subjects – group 30 men with chronic spinal pain (mean age 65.2 years) treated with steroids because of COPD and which received series procedures with LFAMF. Control group: 15 men with COPD without LFAMF procedures.

Bone density (densimeter) and pain intensification (Laitinen's scale) were estimated.

Study schedule: exposure time 12 minutes to thoracic spine and 10 minutes to lumbosacral spine. 40 procedures – once a day/20 days and next twice a week for 3 months. Procedures were repeated after 3 months.

Results: After 1 year increase (1.75%) of bone density was observed in study group which received series procedures with LFAMF.

Conclusions: Good therapeutic effects in all patients treated with LFAMF indicate purposefulness of this method in osteoporosis prophylaxis. This method should be applied in practice in wider range because of its effectiveness, easiness and no side-effects.

Key words: physiotherapy, health prophylaxis.

Medycyna fizykalna jest najstarszą dziedziną wśród specjalności lekarskich, a stosowane metody wykorzystywane są zarówno w celach leczniczych, jak i profilaktycznych. Jedną z głównych chorób współczesnej cywilizacji jest osteoporoza.

Znaczące wydłużenie życia osób po 65 roku związane jest ściśle z postępującym procesem ogólnego zniedołężnienia i obniżenia sprawności psychofizycznej. Sprzyja to zwiększonej urazowości oraz skłonności do upadków ze wszystkimi wynikającymi z tego konsekwencjami.

Osteoporoza jest zarówno problemem medycznym, jak i społecznym. U ponad 25% kobiet i 10% mężczyzn w Polsce powyżej 60 roku życia stwierdza się osteoporozę. Analiza częstości występowania złamań osteoporotycznych w różnych krajach wskazuje na negatywny wpływ rozwoju cywilizacji na rozwój osteoporozy [1, 2, 3].

W Polsce osteoporozę stwierdzamy u 25% kobiet i 15% mężczyzn po 50 roku życia. Po 40 roku życia rozpoczyna się inwolucyjny okres dla rozwoju kręgosłupa. Początkowo utrata kości korowej nie przekracza 0,3-0,5% rocznie. Utrata masy kości beleczkowej wynosi u kobiet rocznie od 0,6-2,4%, u mężczyzn 1-2%.

Procesowi starzenia nieodłącznie towarzyszy ograniczenie mobilności i wysiłku fizycznego do niezbędnego minimum, kości tracą stały naturalny stymulator osteoporozy. Osteoporoza starcza 2 x częściej występuje u kobiet [3].

Nie wszyscy jednak cierpią na osteoporozę. Skąd tak znaczące różnice populacyjne w odpowiedzi na czynniki ryzyka. Należy do nich, oprócz czynników demograficznych, genetycznych, endokrynologicznych, dietetycznych, środowiskowych, przyjmowanie leków, w tym najczęściej glukokortykoidów.

Nadmiar endogennych, egzogennych glukokortykoidów indukuje osteoporozę, dotykając głównie kości beleczkowej, ale nie tylko. Wpływają na osteoblastyczną aktywność tworzenia (supresja czynności osteoblastów) i pośrednie nasilenie aktywności resorbacyjnej kości.

Zastosowanie nowych metod badania gęstości tkanki kostnej (SPA, DEXA, QCT) oraz biochemicznych markerów obrotu kostnego pozwala na wczes-

ne wykrywanie i określenie stopnia zaawansowania zaburzeń metabolicznych tkanki kostnej i jej gęstości [4, 5].

Metodą fizykoterapeutyczną, mającą bezpośredni stymulujący wpływ na wzrost gęstości tkanki kostnej, jest zmienne pole magnetyczne n. częstotliwości (zpmncz). Dotychczasowe badania potwierdziły wpływ zpmncz na przyspieszenie zrostu kostnego oraz w leczeniu stawów rzekomych. Są doniesienia o poprawie mineralizacji kości u chorych z osteoporozą.

W osteoporozie zaleca się stosowanie zpmncz o przebiegu trójkątnym, indukcji 15 mT i częstotliwości 10 Hz, 3 x dziennie po 12 minut przez kilkanaście tygodni na okolice objęte zanikiem kostnym.

CEL PRACY

Ocena przydatności i skuteczności terapeutycznej zmiennego pola magnetycznego, niskiej częstotliwości (zpmncz) w profilaktyce utraty masy kostnej u chorych leczonych przewlekłe sterydami z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

MATERIAŁ I METODA BADAŃ

Badaną grupę stanowiło 30 mężczyzn (średnia wieku 65,2) z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc leczonych sterydami (średnio ok. 8 lat). Grupa kontrolna – 15 chorych, u których nie stosowano zpmncz.

Parametry stosowanego pola magnetycznego i metody wykonywania zabiegów:

- kształt pola sinusoidalny (bipolarny),
- częstotliwość 50 Hz,
- natężenie pola 2,5 mT,
- czas ekspozycji: 12 min. na odcinek piersiowy + 10 min. na odcinek L-S,
- seria 20 zabiegów codziennie i 20 zabiegów 2 x w tygodniu (3 miesiące),
- zabiegi powtórzone po 3 miesiącach (2 serie w ciągu roku).

WYNIKI

Tabela 1. Ocena wyników leczenia

	Badanie densytometryczne L2-L4				Stopień nasilenia dolegliwości w skali Leitinenä (X±SD)		Liczba zaostżeń w ciągu 1 roku (X±SD)	
	BMD g/cm ² (X±SD)		T – score (X±SD)		przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	w czasie leczenia
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu				
Średnia X± SD	1,063 ± 0,060	1,196 ± 0,069	-1,34 ± 0,28	-0,70 ± 0,23	6,1 ± 2,6	3,1 ± 1,6	2,7 ± 1,4	1,1 ± 0,7

W badanej grupie po rocznej obserwacji stwierdzono zwiększenie gęstości tkanki kostnej o 1,75%. W grupie kontrolnej nie obserwowano poprawy w zakresie gęstości kości.

OMÓWIENIE

Leczenie osteoporozy, schorzenia mającego charakter przewlekły i postępujący, jest długotrwałe i wielokierunkowe [6, 7, 8]. Oprócz leczenia farmakologicznego najistotniejsze jest wdrożenie metod profilaktycznych, takich jak: edukacja zdrowotna z eliminacją czynników ryzyka, postępowanie dietetyczne, właściwa aktywność ruchowa oraz stosowanie metod fizykalnych.

Przeprowadzone badania wykazały, że zastosowanie zpmncz odgrywa istotną rolę w profilaktyce osteoporozy. U osób badanych średnio w wieku 65 lat naturalny ubytek masy kostnej wynosi 1,6-2% w skali roku.

Cechą morfologiczną osteoporozy posterydowej jest odmienny typ zmniejszenia liczby i grubości beleczek, które stają się aż o 30% cieńsze. Pod wpływem ekspozycji zpmncz uzyskano znaczący wzrost masy kostnej, głównie poprzez wykorzystanie biofizycznych mechanizmów jego oddziaływania na organizm:

- oddziaływania na nieskompensowane spiny magnetyczne pierwiastków paramagnetycznych i wolnych rodników oraz molekuly diamagnetyczne,
- działanie na ciekłe kryształy, a zwłaszcza na wykazujące właściwości ciekłokrystaliczne składowe błon komórkowych,
- indukowanie potencjałów w przestrzeniach wypełnionych elektrolitem,
- oddziaływanie na struktury o właściwościach piezoelektrycznych i magnetostrykcyjnych,
- intensyfikację procesu utylizacji tlenu oraz oddychania tkankowego,
- nasilenia procesów regeneracji tkanek miękkich,
- działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe,

- działanie analgetyczne.
- Zalety magnetoterapii:
- niska bodźcowość zabiegów,
 - pole magnetyczne równomiernie przenika przez wszystkie części ciała,
 - skutecznie działa na tkankę łączną (kostną).

Zespół działań mających na celu zapobieganie wystąpieniu osteoporozy powinno się rozpocząć we wczesnej młodości, czyli w okresie, w którym występuje przyrost masy kostnej. Właściwa dieta zapewniająca odpowiednią ilość wapnia i witamin oraz trening fizyczny są podstawowymi jego elementami. Należy wykorzystać w tym celu również helioterapię i fototerapię, stosując również promieniowanie ultrafioletowe. Zalecamy pasmo β ultrafioletu o długości fali 280-315 nm, w szczególności że w naszej strefie klimatycznej przez 5-7 miesięcy jest małe nasłonecznienie naturalne [9, 10].

Uzyskane korzystne wyniki badań potwierdzają, że zpmncz powinno być rutynowo stosowane w profilaktyce osteoporozy.

WNIOSKI

1. Korzystne efekty terapeutyczne uzyskane u wszystkich leczonych zpmncz potwierdzają celowość stosowania tej metody w profilaktyce osteoporozy.
2. Wykazano, że zpmncz ma działanie przeciwbólowe i hamujące proces destrukcji tkanki kostnej, wskazano na łatwość wykonania zabiegów, brak objawów ubocznych, co przemawia za szerszym wdrożeniem tej metody w profilaktyce zdrowia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adami S, Isala J, Luisetto G et al. Osteoporosis treatment and fracture incidence the ICARO longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2008; 2: 20.

- [2] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Fracture mark and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 2: 22.
- [3] Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H et al. Development and application of Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool. *Osteoporosis Int* 2008; 2: 22.
- [4] Bolland MJ, Bilateral transient osteoporosis of the hip in a young man. *J Clin Densitom* 2008; 2: 18.
- [5] Lebo S. Innovative interventions what new and what's ahead for osteoporosis. *Adv. Nurse Pract.* 2006; 9: 43-46.
- [6] Francis RM, Aspray TJ, Hide G et al. Back pain in osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2007; 11: 2.
- [7] Prather H, Hunt D, Watson IO et al. Conservative care for patient with osteoporotic vertebral compression fracture. *Phys Med Rehab Clin N Am* 2007; 8: 3: 577-591.
- [8] Shipp KM. Exercise for people with osteoporosis translating the science into clinical practise. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4: 4: 129-133.
- [9] Kuliński W. Fizykoterapia. W: *Rehabilitacja Medyczna*. T. 1, 2, Urban Partner, Wrocław 2002; 4: 321-368.
- [10] Jasik-Tyrkalska B, Czerwinski E. Physiotherapeutical management after osteoporotic fractures. *Ortop Traumatol Rehab* 2006; 8: 4: 388-394.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Kuliński
Zakład Medycyny Fizycznej
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: wkuliński52@hotmail.com

FUNKCJONOWANIE CHOREGO Z BIAŁACZKĄ A AKCEPTACJA CHOROBY NOWOTWOROWEJ

THE FUNCTIONING OF A PATIENT WITH LEUKAEMIA
AND THE ACCEPTANCE OF NEOPLASTIC DISEASE

Grażyna Wiraszka¹, Barbara Lelonek²

¹ Zakład Profilaktyki Chorób Układu Nerwowego, Instytut Zdrowia Publicznego

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Janusz Wendorff

² Zakład Onkologii i Pielęgniarstwa Onkologicznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Kierownik Zakładu: prof. nazw. dr hab. n. med. Stanisław Bień

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Celem podjętych badań była próba oceny poziomu przystosowania się do choroby nowotworowej oraz poszukiwanie zależności pomiędzy funkcjonowaniem pacjenta i samooceną stanu zdrowia a stopniem akceptacji choroby. Badaniami objęto 110 pacjentów hospitalizowanych z powodu białaczki. W pracy wykorzystano metodę wywiadu oraz Skalę Akceptacji Choroby – AIS (Acceptance of Illness Scale). Analiza statystyczna materiału badawczego wykazała, że ogólny wskaźnik akceptacji choroby w badanej grupie zawierał się w punktacji przedziału średniego, a lepiej przystosowują się do choroby nowotworowej chorzy funkcjonujący samodzielnie ($p<0,01$), deklarujący samodzielność w sytuacjach trudnych ($p<0,001$) oraz z niskim poczuciem choroby ($p<0,01$). Uzyskane wyniki badań wskazują na potrzebę podejmowania w profesjonalnej opiece pielęgniarstwie działań ukierunkowanych na uzyskiwanie przez chorych z białaczką samodzielności w życiu codziennym oraz w zakresie radzenia sobie z problemami wynikającymi z choroby i jej leczenia.

Słowa kluczowe: funkcjonowanie, białaczka, akceptacja choroby nowotworowej.

SUMMARY

The aim of the research was to make an attempt to assess the level of patient's adaptation to cancer as well as the search for the relationship between patient's functioning and his/her self-assessment of health condition and the degree of illness acceptance. The research was conducted on a group of 110 patients hospitalized because of leukaemia. In research work the method of survey and AIS (Acceptance of Illness Scale) were used. The statistical analysis of the research material showed that the general index of illness acceptance in tested group was within an average range of score. It also proved that the adaptation to cancer was better in patients functioning independently ($p<0,01$), declaring self-reliance in difficult situations ($p<0,001$) and in those who had low feeling of the illness ($p<0,01$). The results of the research show that in professional nursing there is a need to take action oriented at gaining self-reliance in everyday life by patients with leukaemia as well as dealing with the problems resulting from their illness and its treatment.

Key words: functioning, leukaemia, acceptance of neoplastic disease.

Choroby nowotworowe stanowią niejednorodną grupę schorzeń pod względem obrazu klinicznego, co wiąże się z różnym rokowaniem. Zajmują drugie miejsce pod względem zachorowań w populacji polskiej. Przewiduje się, że na nowotwór złośliwy zachoruje co czwarty Polak, a co piąty umrze z tego powodu. Częstość zachorowań na białaczkę szacuje się na 8-10 zachorowań na 100 tysięcy mieszkańców [1].

Każda choroba, a zwłaszcza choroba spostrzegana jako nieuleczalna, powoduje trudności związane z przystosowaniem się do niej. Adaptacja do choroby nowotworowej to problem radzenia sobie z samą cho-

robą i jej bezpośrednimi konsekwencjami, takimi jak ból czy złe samopoczucie. W dłuższej perspektywie wiąże się z koniecznością poradzenia sobie ze zmianami w jakości życia, jakie wywołała choroba [2, 3, 4]. Wymaga zatem akceptacji nowych okoliczności związanych z sytuacją choroby oraz zmian, jakie dokonały się w obszarze osobistym, a także społeczno-zawodowym jednostki. Jest procesem odbywającym się w dwóch płaszczyznach – płaszczyźnie emocji oraz płaszczyźnie poznawczo-behawioralnej i jest działaniem nastawionym na przywracanie samemu sobie dobrego samopoczucia [4].

Celem niniejszej pracy była próba określenia czy funkcjonowanie chorych rozpatrywane w zakresie samodzielności w życiu codziennym i radzeniu sobie w sytuacjach trudnych oraz samoocena stanu zdrowia i akceptacji leczenia wpływają na akceptację choroby nowotworowej.

MATERIAŁ I METODA BADAŃ

Badania przeprowadzono w miesiącach marzec 2003 – grudzień 2004 wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu białaczki (ostrej i przewlekłej) w Oddziale Onkohematologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. W badaniach, które były dobrowolne i anonimowe, wzięło udział 120 pacjentów. Po odrzuceniu ankiet posiadających braki w udzielonych odpowiedziach, ostateczną grupę badawczą stanowiło 110 chorych, wśród których 65,4% badanych było w okresie powyżej 5 miesięcy od chwili zdiagnozowania choroby.

W badaniach wykorzystano kwestionariusz wywiadu uwzględniający m.in.: dane społeczno-demograficzne oraz związane z leczeniem i sytuacją chorego, a także Skalę Akceptacji Choroby – AIS (Acceptance of Illness Scale). Skala ta została skonstruowana przez B. J. Felton, T. A. Revensson i G. A. Hinrichsen z Center for Community Research and Action, Department of Psychology, New York University w 1984 roku. Do warunków polskich została zaadaptowana przez Juczyńskiego i udostępniona za zgodą autora [5].

Skala AIS zawiera osiem stwierdzeń opisujących negatywne konsekwencje złego stanu zdrowia w zakresie oceny ograniczeń narzuconych przez chorobę, braku samowystarczalności, poczucia zależności od innych i obniżonego poczucia własnej wartości. W każdym stwierdzeniu badany pacjent określał swój aktualny stan w skali pięciostopniowej, od 1 – zdecydowanie zgadzam się, do 5 – zdecydowanie nie zgadzam się. Zdecydowana zgoda (ocena 1) wyraża złe przystosowanie do choroby, natomiast zdecydowany brak zgody (ocena 5) oznacza akceptację choroby. Ogólną miarą stopnia akceptacji choroby jest suma wszystkich punktów, a jej zakres mieści się w obszarze od 8 do 40 punktów. Niski wynik oznacza brak akceptacji i przystosowania się do choroby oraz silne poczucie dyskomfortu psychicznego, wysoki wynik świadczy o akceptacji własnego stanu chorobowego i przejawia się brakiem negatywnych emocji związanych z chorobą [5].

Właściwości psychometryczne skali AIS są zadowalające. Wskaźnik rzetelności *alfa* Cronbacha wykorzystanej w badaniach polskiej wersji wynosi 0,85 i jest zbliżony do rzetelności wersji oryginalnej, dla której *alfa* Cronbacha wynosi 0,82 [5].

WYNIKI BADAŃ

Wśród badanej grupy chorych z białaczką kobiety stanowiły 54,5% (60 osób), mężczyźni 45,5% (50 osób). Wiek badanych chorych był zróżnicowany i wahał się od 20 do 75 lat. Średnia wieku w grupie osób chorych wynosiła $\bar{x}=53,4$, przy odchyleniu standardowym wieku rzędu $SD=14,1$ lat. Blisko połowa badanych chorych (52 osoby, tj. 47,3%) jako miejsce swojego zamieszkania wskazywała wieś i małą osadę, niewiele mniej (41 osób, tj. 37,3%) wymieniało małe miasto, a tylko 17 osób (15,5%) było mieszkańcami dużych miast. Badania wykazały, że 68,2% chorych (75 osób) pozostawało w związku małżeńskim, pozostała grupa badanych (35 osób, co stanowi 31,8%) była stanu wolnego. W grupie osób samotnych 17,3% (19 osób) badanych nigdy nie zawarło związku małżeńskiego, natomiast 14,5% (16 osób) stanowili wdowcy (wdowy) bądź rozwiedzeni. Dane te przedstawia tabela 1.

Badania wykazały, że najwięcej chorych miało wykształcenie średnie (72 osoby, tj. 65,5%), następnie dużą grupę stanowili chorzy z wykształceniem podstawowym (27 osób, co stanowi 24,5%), najmniej liczną grupą byli badani z wykształceniem wyższym (11 osób, co stanowi 10%). Zdecydowana większość badanych była zawodowo bierna. Aż 69,1% (76 osób) stanowili renciści bądź emeryci, 10% (11 osób) posiadało status osoby bezrobotnej. Mimo choroby aktywność zawodową lub kontynuowanie nauki deklarowało 7,3% badanych (8 osób), 13,6% (15 osób) było czynnych zawodowo, ale w chwili badania przebywali na zwolnieniu lekarskim.

Podstawą oceny stopnia akceptacji choroby, jak również dyskomfortu psychicznego były wyniki badań uzyskane za pomocą Kwestionariusza AIS. Suma wszystkich uzyskanych punktów, będąca miarą stopnia akceptacji choroby w badanej grupie mieściła się w przedziale od 8 do 40 punktów. Biorąc pod uwagę rozpiętość uzyskanej punktacji, wyodrębniono 3 stopnie akceptacji choroby (jako podstawę biorąc przeciętne odchylenie od średniej wyników mierzone odchyleniem standardowym). Szczegółowe dane zawiera tabela 2, z której wynika, że ogólny wskaźnik akceptacji choroby nowotworowej w badanej grupie pacjentów wynosił $\bar{x}=23,27$ przy odchyleniu standardowym $SD=9,06$. Najniższy wynik (8 pkt) uzyskało 6 osób (5,5% chorych), maksymalną liczbę punktów (40) osiągnęło 5 osób (4,5% chorych). Prawie ¼ badanych – 22,7% (25 osób) uzyskało niski poziom punktacji oznaczający brak przystosowania do choroby, natomiast 15,5% badanych (17 osób) uzyskało punktację zawierającą się w przedziale wysokiej, tym samym prezentowały akceptację własnego stanu chorobowego. Zdecydowanie przeważali chorzy ze średnim poziomem akceptacji choroby (61,8%).

Tabela 1. Dane socjodemograficzne badanych chorych z białaczką

Zmienna	Wskaźniki zmiennych	N	%
Wiek	Do 50 lat	40	36,0
	Powyżej 50 lat	70	64,0
Płeć	Kobieta	60	54,5
	Mężczyzna	50	45,5
Miejsce zamieszkania	Wieś, osada	52	47,3
	Małe miasto	41	37,3
	Duże miasto	17	15,5
Stan cywilny	Kawaler (panna)	19	17,3
	Żonaty (mężatka)	75	68,2
	Rozwiedziony(a), wdowiec(a)	16	14,5
	Separacja	-	-
Wykształcenie	Podstawowe	27	24,5
	Średnie	72	65,5
	Wyższe	11	10,0
Aktywność zawodowa	Zatrudniony lub uczeń (student)	8	7,3
	Bezrobotny	11	10,0
	Zatrudniony na L4	15	13,6
	Renta lub emerytura	76	69,1

Tabela 2. Stopień akceptacji choroby w grupie badanych

Przedziały skali AIS	Punktacja	N	%
Niski	8-14	25	22,7
Średni	15-32	68	61,8
Wysoki	33-40	17	15,5
Ogółem	-	110	100,0

Tabela 3. Średnie wartości poszczególnych stwierdzeń AIS w grupie badanych chorych z białaczką

AIS – stwierdzenie	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Mam kłopoty z przystosowaniem się do ograniczeń narzuconych przez chorobę	2,74	1,65	1,00	5,00
Z powodu mojego stanu zdrowia nie jestem w stanie robić tego, co najbardziej lubię	2,43	1,67	1	5
Choroba sprawia, że czasem czuję się niepotrzebny	3,42	1,58	1	5
Problemy ze zdrowiem sprawiają, że jestem bardziej zależny od innych niż tego chcę	2,41	1,65	1	5
Choroba sprawia, że jestem ciężarem dla swojej rodziny i przyjaciół	3,48	1,61	1	5
Mój stan zdrowia sprawia, że nie czuję się pełnowartościowym człowiekiem	3,22	1,67	1	5
Nigdy nie będę samowystarczalnym w takim stopniu, w jakim chciałbym być	2,44	1,66	1	5
Myślę, że ludzie przebywający ze mną są często zakłopotani z powodu mojej choroby	3,22	1,61	1	5

Tabela 4. Poziom akceptacji choroby (AIS) a funkcjonowanie w życiu codziennym

Funkcjonowanie pacjenta	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max	F	IS
Samodzielny	84 (76,4%)	24,62	8,97	22,67	26,57	8,384	p<0,01
Zależny od innych	26 (23,6%)	18,92	8,06	15,67	22,18		

Tabela 5. Poziom akceptacji choroby (AIS) a deklarowane radzenie sobie w sytuacjach trudnych

Radzenie sobie w sytuacji trudnej	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max	F	IS
Radzi sobie	57 (52%)	26,54	9,10	24,13	28,96	17,811	p<0,001
Wymaga wsparcia	53 (48%)	19,75	7,64	17,65	21,86		

Tabela 6. Średnie wartości stopnia akceptacji choroby – AIS a samoocena stanu zdrowia badanych

Samoocena stanu zdrowia	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max	F	IS
Brak poczucia choroby	28 (25,5%)	28,61	8,65	25,25	31,96	7,289	p<0,01
Poczucie choroby i akceptacja leczenia	65 (59%)	21,55	8,12	19,54	23,57		
Poczucie choroby, brak opinii o leczeniu	17 (15,5%)	21,06	10,09	15,87	26,25		

Średnie wartości poszczególnych stwierdzeń wchodzących w skład skali zawierały się w przedziale punktowym od 2,41 do 3,48 ($\bar{x}=2,92$). Szczegółowe wyniki badań prezentuje tabela 3, która wskazuje, że chorzy szczególnie nisko oceniali ograniczenia wynikające z choroby, które są trudne do zaakceptowania ($\bar{x}=2,74$), powodują zależność od innych ($\bar{x}=2,41$) oraz niemożność wykonywania ulubionych czynności ($\bar{x}=2,44$). Ponadto chorzy nie widzą nadziei na odzyskanie pełnej samowystarczalności ($\bar{x}=2,44$).

Kolejny etap badań polegał na analizie związków pomiędzy stopniem akceptacji choroby a oceną poziomu samodzielności w codziennym funkcjonowaniu, a także deklarowanym sposobem radzenia sobie w sytuacjach trudnych.

Dane zawarte w tabeli 4 wskazują, że zdecydowana większość badanych (84 osoby – 76,4%) deklarowała się jako funkcjonujący samodzielnie, a jednocześnie prezentowała wyższy stopień akceptacji choroby ($\bar{x}=24,62$; SD=8,97) w porównaniu z chorymi wymagającymi pomocy innych w codziennym funkcjonowaniu ($\bar{x}=18,92$; SD=8,06). Analiza średnich wartości stopnia akceptacji choroby, wykorzystująca jednoczynnikową analizę wariancji, wykazała różnicę istotną statystycznie między rozpatrywanymi grupami badanych (F=8,384; p<0,01).

Kolejną rozpatrywaną zmienną w odniesieniu do poziomu akceptacji choroby był sposób radzenia sobie w sytuacjach trudnych. Prezentuje to tabela 5, która

wskazuje, że 52% chorych (57 osób) radziło sobie samodzielnie w sytuacjach identyfikowanych jako trudne; pozostali (53 osoby, tj. 48%) oczekiwali rady i wsparcia od bliskich, przyjaciół czy znajomych. Nikt z badanych chorych nie poddawał się i nie rozpaczał z powodu choroby. Zdecydowanie wyższy wskaźnik akceptacji choroby, plasujący się powyżej średniej arytmetycznej ($\bar{x}=23,27$; SD=9,06), uzyskali badani, którzy w sytuacjach identyfikowanych jako trudne radzili sobie sami i samodzielnie podejmowali decyzje ($\bar{x}=26,54$; SD=9,10), w porównaniu do chorych wymagających pomocy i wsparcia ($\bar{x}=19,75$; SD=7,64). Analiza średnich wartości z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji wykazała różnicę istotną statystycznie między analizowanymi grupami badanych pacjentów (F=17,811; p<0,001).

Celem głębszej analizy dotyczącej funkcjonowania w chorobie zbadano także samoocenę dotyczącą stanu zdrowia badanych. Szczegółowe dane zawiera tabela 6, z której wynika, że 65 badanych pacjentów (59,0%) w chwili przeprowadzania badań czuło się chorymi i akceptowało aktualnie stosowane leczenie, 17 osób (15,5%) miało poczucie choroby, ale nie miało jednoznacznej opinii o leczeniu, 28 pacjentów (25,5%) nie miało poczucia choroby. Badając związek pomiędzy poczuciem choroby a stopniem jej akceptacji, zauważono, że zdecydowanie wyższy stopień akceptacji choroby prezentowali pacjenci, którzy w chwili badania nie czuli się chorymi ($\bar{x}=28,61$; SD=8,65). Natomiast

pacjenci mający poczucie choroby, zarówno akceptujący leczenie, jak i niemający jednoznacznej opinii o leczeniu, prezentowali zdecydowanie niższy stopień akceptacji choroby (odpowiednio: $\bar{x}=21,55$; $SD=8,12$ i $\bar{x}=21,06$; $SD=10,09$). Różnica ta okazała się istotna statystycznie ($F=7,289$; $p<0,01$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Choroba nowotworowa obejmuje wszystkie aspekty ludzkiego funkcjonowania, zarówno sferę fizyczną, obszar psychosocjalny, jak i duchowy [6]. To wielkie wyzwanie dla chorego manifestujące się różnorodnością postaw i stwarzające problemy z przystosowaniem się do niej. Najbardziej pożądaną jest akceptacja choroby przejawiająca się gotowością do akceptacji siebie w roli chorego, roli, którą trzeba pełnić do końca życia [7]. Akceptacja choroby stwarza poczucie bezpieczeństwa, zmniejsza nasilenie negatywnych reakcji i emocji związanych z chorobą, zmniejszając tym samym poczucie dyskomfortu psychicznego.

Ogólny wskaźnik akceptacji choroby w badanej grupie pacjentów chorujących na białaczkę wyniósł $\bar{x}=23,27$ ($SD=9,06$) i był niższy od wyników badań uzyskanych przez Juczyńskiego [5] dla chorych leczonych z powodu raka sutka i macicy ($\bar{x}=28,13$; $SD=7,60$), a na poziomie porównywalnym dla osób leczonych z powodu cukrzycy ($\bar{x}=24,81$; $SD=7,09$) oraz pacjentów z SM ($\bar{x}=24,59$; $SD=7,20$). Porównywalny średni wynik ($\bar{x}=24,70$) uzyskali też H. Marmurowska-Michałowska i wsp. [8] dla pacjentów chorujących na schizofrenię paranoidalną zaliczonych do grupy dobrze współpracujących (z potwierdzonym systematycznym leczeniem w ciągu co najmniej ostatnich 2 lat). Wyższe wyniki uzyskali również Felton, Revensson i Hinrichsen [5] w dwóch różnych badaniach przeprowadzonych wśród 151 chorych przewlekłe (nadciśnienie, cukrzyca, artretyzm, choroba nowotworowa), gdzie średnie wartości wynosiły: $\bar{x}=28,08$; $SD=5,60$ oraz $\bar{x}=28,48$; $SD=5,92$.

Uzyskanie niższego stopnia akceptacji choroby w badaniach własnych może mieć związek z rokowaniem w białaczkach, uważanych nadal za chorobę nieuleczalną, gdzie częstość remisji jest odwrotnie proporcjonalna do wieku, a podjęcie terapii nawet we wczesnych stadiach choroby nie wpływa na wydłużenie okresu przeżycia [9, 10]. Należy jednak zaznaczyć, że największą grupę respondentów stanowili chorzy przystosowujący się do sytuacji choroby nowotworowej względnie dobrze – 61,8%, uzyskując punktację w granicach średniej, a akceptacja choroby w stopniu bardzo dobrym dotyczyła 15,5% badanych, co znajduje potwierdzenie w literaturze przedmiotu [11].

De Walden-Gałuszko, rozpatrując adaptację w kategorii zadaniowej, wskazuje na dwa cele adaptacji: pierwszy to poradzenie sobie z problemami choroby, natomiast drugi to poradzenie sobie ze zmianami w jakości życia wywołanymi przez chorobę [3, 11, 1, 4]. Uciążliwości choroby nowotworowej, spowodowane wielokrotną hospitalizacją, a także chemioterapią, prowadzą do różnorodnych zaburzeń zarówno w sferze somatycznej, jak i społecznej i sprawiają, że chorzy stopniowo tracą zdolność do samodzielnego wykonywania czynności życiowych. Z przeprowadzonych badań własnych wynika, iż chorzy wymagający pomocy innych, nieradzący sobie samodzielnie w życiu codziennym, to grupa osób uzyskująca zdecydowanie niższy ($\bar{x}=18,92$; $SD=8,06$) wskaźnik akceptacji choroby, oznaczający brak przystosowania do sytuacji choroby, roli chorego i co za tym idzie przejawiający silne poczucie dyskomfortu psychicznego. Jak pokazują badania Caus i wsp. [12], największym problemem pacjentów z chorobą nowotworową jest zależność od personelu medycznego, a także zmiana relacji między pacjentem a jego bliskimi. Badania przeprowadzone wśród pacjentów oddziału radioterapii [13] potwierdzają, iż co prawda choroba zmienia zakres obowiązków w rodzinie, ale nie ujmuje ich jednakże osobie chorej, co bez wątpienia ma wpływ na poczucie bycia potrzebnym i samowystarczalnym.

W bezpośrednim związku z wyżej wymienionymi badaniami pozostają wyniki badań własnych poruszających problematykę sposobu radzenia sobie w sytuacjach trudnych, jaką bez wątpienia jest choroba nowotworowa. Zdecydowanie wyższy wskaźnik akceptacji choroby, plasujący się powyżej średniej ($\bar{x}=23,27$; $SD=9,06$) potwierdzający lepsze przystosowanie do choroby, uzyskali badani radzący sobie samodzielnie w sytuacjach identyfikowanych jako trudne ($\bar{x}=26,54$; $SD=9,10$). Podejście pacjenta do choroby jest także sprawą niezwykle ważną. Czynnikiem mającym wpływ na satysfakcję z życia jest samoocena stanu zdrowia. Przeprowadzone badania pozwalają zauważyć, że najwyższy stopień akceptacji choroby ($\bar{x}=28,61$; $SD=8,65$), wykraczający zdecydowanie poza uzyskaną średnią arytmetyczną, prezentowali chorzy, którzy w trakcie badania nie czuli się chorymi. Pacjenci odczuwający dolegliwości somatyczne deklarowali zdecydowanie niższy stopień akceptacji choroby ($\bar{x}=21,55$; $SD=8,12$ i $\bar{x}=21,06$; $SD=10,09$), prezentując tym samym gorsze przystosowanie do zmiany sytuacji życiowej podyktowanej przez trwający proces chorobowy.

Badania przeprowadzone przez Majkowicza i wsp. [14] w grupie chorych na schorzenia nowotworowe, w tym także na białaczkę, pokazały, że osoby oceniające swój stan fizyczny jako zły w sensie dolegliwości somatycznych oraz sprawności fizycznej różnią się poziomem przystosowania emocjonalnego. Pewien

wpływ na te zróżnicowane reakcje emocjonalne ma stopień zaawansowania choroby. Większość chorych (ok. 2/3) przystosowuje się dość dobrze do wcześniejszych etapów choroby, w miarę zaawansowania choroby rośnie odsetek pacjentów gorzej przystosowanych emocjonalnie. U 1/3 pacjentów w ostatnim okresie choroby dochodzi do akceptacji takiego stanu, jaki jest w rzeczywistości, pozostali w czasie trwania choroby nie zaadaptowali się do sytuacji choroby w sposób zadowalający, reagując tym samym przewlekłym stresem czy zespołem dezadaptacyjnym.

Przeprowadzona analiza badań wskazuje, że ograniczenia i trudności w zakresie funkcjonowania utrudniają adaptację do choroby nowotworowej. Samodzielność i niezależność w sytuacjach życia codziennego oraz sytuacjach trudnych charakteryzują badanych chorych z białaczką prezentujących lepsze przystosowanie do choroby nowotworowej. Zatem pomoc i wsparcie w odzyskiwaniu niezależności i samodzielności może przyczynić się do łagodzenia negatywnych reakcji i emocji związanych z chorobą, zmniejszając tym samym poczucie dyskomfortu psychicznego i ułatwiając przywracanie choremu dobrego samopoczucia.

WNIOSKI

1. W badanej grupie chorych na białaczkę dominuje średni stopień przystosowania do choroby.
2. Główne problemy chorych związane z akceptacją choroby dotyczą zależności od innych, niemożności podejmowania ulubionych czynności, trudności zaakceptowania ograniczeń spowodowanych chorobą oraz braku nadziei na odzyskanie pełnej samowystarczalności.
3. Chorzy funkcjonujący samodzielnie w życiu codziennym i w sytuacjach trudnych oraz deklarujący brak poczucia choroby lepiej przystosowują się do choroby nowotworowej, uzyskując wyższą punktację w skali AIS.
4. Podejmowanie w profesjonalnej opiece pielęgniarskiej działań ukierunkowanych na uzyskiwanie przez chorych z białaczką samodzielności w życiu codziennym oraz w zakresie radzenia sobie z problemami wynikającymi z choroby i jej leczenia może ułatwiać akceptację i przystosowanie do choroby nowotworowej.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Grażyna Wiraszka
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: wiraszka@pu.kielce.pl

PIŚMIENNICTWO

- [1] De Walden-Gałuszko K, Kaptacz A (red.). Pielęgniarstwo w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- [2] Juczyński Z, Chrystowska-Jabłońska B. Strategia radzenia sobie z chorobą nowotworową. *Psychoonkologia* 1999; 5: 3-9.
- [3] De Walden-Gałuszko K. Wybrane zagadnienia psychoonkologii i psychotanatologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1992.
- [4] De Walden-Gałuszko K, Majkowicz M. Jakość życia w chorobie nowotworowej. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994.
- [5] Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 2001.
- [6] Barraclough J. Rak i emocje. Praktyczny przewodnik po psychoonkologii. Wydawnictwo Medyczne SANMEDICA, Warszawa 1997.
- [7] Wrona-Polańska H. Zmiana samopercepcji w procesie adaptacji w chorobie o niepomyślnej prognozie. *Sztuka Leczenia* 1998; 4, 2: 67-75.
- [8] Marmurowska-Michałowska H, Dubas-Ślęmp A i wsp. Przystosowanie do choroby w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej – doniesienie wstępne. *Badania nad schizofrenią* 2004; 5: 324-329.
- [9] Hossfeld DK, Sherman CD, Love'a RR i wsp. Podręcznik onkologii klinicznej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa-Kraków 1994.
- [10] Sułek K. Problemy hematologiczne w różnych specjalnościach lekarskich. PZWL, Warszawa 1991.
- [11] De Walden-Gałuszko K. U kresu. Opieka psychopaliatywna, czyli jak pomóc choremu, rodzinie i personelowi medycznemu środkami psychologicznymi. Wydawnictwo Medyczne MAK med, Gdańsk 2000.
- [12] Caus I, Naworska B, Kamińska J i wsp. Psychospołeczne problemy pacjentów z chorobą nowotworową. *Annales UMCS, Sectio D Medicina* 2003; Vol. LVIII, Suppl. XIII: 172-179.
- [13] Lelonek B, Frankiewicz A. Wpływ choroby nowotworowej na funkcję pielęgnacyjno-opiekuńczą i emocjonalną rodziny. *Annales UMCS, Sectio D Medicina* 2007; Vol. LXII, Suppl. XVIII: 147-150.
- [14] Majkowicz M, Pankiewicz P, Zdun-Ryżewska A. Typy reakcji na chorobę nowotworową. *Annales UMCS, Sectio D Medicina* 2007; Vol. LXII, Suppl. XVIII: 310-316.

STYL ŻYCIA KOBIEŃ PO MASTEKTOMII

THE LIFESTYLE OF WOMEN AFTER MASTECTOMY

Barbara Wybraniec-Lewicka¹, Monika Szpringer², Grażyna Czerwiak³,
Maria Michalska⁴, Ewa Ciura⁵

¹ Zakład Kinezyterapii, Instytut Fizjoterapii

Kierownik Zakładu: prof. ndzw. dr hab. n. med. Romuald Lewicki

² Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego

Kierownik Zakładu: dr hab. Monika Szpringer

³ Zakład Organizacji i Zarządzania z Pracownią Umiejętności Pielęgniarskich

Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Kierownik Zakładu: prof. ndzw. dr hab. n. med. Lesław Krwawicz

⁴ Zakład Perinatologii i Pielęgniarstwa Ginekologiczno-Położniczego

Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Kierownik Zakładu: prof. ndzw. dr hab. n. med. Tomasz Soszka

⁵ Absolwent kierunku Fizjoterapia

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Styl życia jest jedną z podstawowych determinant zdrowia. Kształtowany jest w procesie wzajemnego oddziaływania warunków środowiska i indywidualnych wzorów zachowań, determinowanych przez czynniki społeczno-kulturowe i specyficzne cechy jednostki.

W grupie zachowań prozdrowotnych ważne miejsce zajmuje aktywność ruchowa. Aktywność fizyczna podnosi nie tylko sprawność ruchową, zmniejszając ryzyko wielu chorób, ale poprawiając samopoczucie wyzwala optymizm jednostki, co pozwala obiektywnie spojrzeć na problemy życiowe wynikające z choroby nowotworowej. Aktywność ruchowa rozwija te dyspozycje, które sprzyjają różnorodnym formom spędzania wolnego czasu.

Badania przeprowadzono w Skarżyskim Klubie Amazonek w styczniu 2007 roku. Badaniem objęto 30 kobiet w wieku od 45 do 85 lat przy udziale kwestionariusza ankiety własnej konstrukcji.

Celem badań było przedstawienie działalności Klubu Amazonek w kontekście możliwości aktywności życiowych kobiet po mastektomii.

Prowadzone formy zajęć w tym klubie wzmacniają sprawność fizyczną i psychiczną kobiet po mastektomii, m.in. poprzez: masaże, grupową gimnastykę, cykliczne spotkania z psychologiem klinicznym. Systematyczne kontakty z klubem pomagają odzyskać wiarę w siebie, sprzyjają poprawie stanu zdrowia. Uczestnictwo w klubie motywuje Amazonki do rozwoju kolejnych etapów rehabilitacji fizycznej i psychicznej. Istotne znaczenie mają także ćwiczenia ruchowe korygujące indywidualne dysfunkcje po zabiegu operacyjnym. Konieczne jest zatem kojarzenie opieki onkologicznej z kompleksowym postępowaniem rehabilitacyjnym w Klubie Amazonek.

Słowa kluczowe: Klub Amazonek, choroba nowotworowa, styl życia, aktywność ruchowa.

SUMMARY

The lifestyle is one of the basic health determinants. It is formed on the basis of the mutual interactions between environmental conditions and individual patterns of behaviour, which are determined by social and cultural factors.

The physical activity has crucial importance in the group of healthy behaviours. Physical activity improves not only general fitness reducing risk of many diseases. It is also conducive to well-being and allows to look objectively at the problems arisen from having tumour. Physical fitness develops this kind of possibilities, which are in favour of varied free time activities.

The research was carried out in January 2007 in Skarżysko-Kamienna in local Post-Mastectomy Women's Club 'Amazons'. The research covered 30 women at the age from 45 to 85. The questionnaire of own construction was used in this research.

The aim of the research was to present work of the Post-Mastectomy Women's Club 'Amazons' on the field of improving life activity among women after mastectomy.

The physical activities performed in this club strengthen physical fitness and psychological attitude of women after mastectomy among other things by: massage, physical exercises performed in group and periodic meetings with psychologist. Systematic contacts with the club allows to get back self-confidence and recover health. Participation in Post-Mastectomy Women's Club motivates 'Amazons' to develop other levels of physical and psychological rehabilitation. In the coordination of individual disfunction after operation, physical

exercises have crucial importance. It becomes essential to associate oncological care with comprehensive process of rehabilitation in Post-Mastectomy Women's Club 'Amazons'.

Key words: Post-Mastectomy Women's Club 'Amazons', tumour, lifestyle, physical fitness.

WSTĘP

Rak gruczołu piersiowego jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Zachorowania zarejestrowane po raz pierwszy w danym roku kalendarzowym potwierdzają utrzymujące się tendencje wzrostowe. Rokowanie i wyniki terapii onkologicznej w dużej mierze zależą od zaawansowania choroby w momencie rozpoznania.

W Polsce rak sutka pojawia się najczęściej w wieku 40-60 lat, ale w ostatnich latach wzrasta liczba tych chorób u coraz młodszych osób. Rak sutka jest chorobą znacznie rzadziej występującą w Azji, częstsze zachorowania notuje się w Europie i Ameryce Północnej [1].

Dynamika wzrostu zachorowań i zgonów w Polsce należy do najwyższych w obszarze Europy. Wynika to z wielu ograniczeń w badaniach przesiewowych oraz niewystarczającej świadomości onkologicznej wśród samych pacjentów. Wprowadzenie populacyjnej oceny przesiewowej ryzyka raka piersi w Polsce jest integralną częścią realizowanego w 2006 roku Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Za realizację badań przesiewowych odpowiadają Minister Zdrowia oraz Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia. Wśród kobiet poddawanych przesiewowym badaniom mammograficznym odnotowano spadek umieralności u około 1/3 badanych [2].

W literaturze można dostrzec takie stwierdzenie, iż „wyniki badania wskazują na niedostateczną wiedzę pacjentek zarówno w zakresie profilaktyki raka piersi, jak i niską umiejętność życia z chorobą”. Według badań główne źródło wiedzy płynie ze strony mediów i personelu medycznego [3, 4].

Problematyka zachowań w zdrowiu i chorobie staje się szczególnie ważna w aspekcie współczesnej koncepcji zdrowia i faktu uznania stylu życia za istotny czynnik kształtujący zdrowie. Styl życia, a wraz z nim zachowania zdrowotne, stały się podstawową kategorią pojęciową polityki zdrowotnej państwa. Styl życia kształtuje się w procesie wzajemnego oddziaływania warunków środowiska oraz indywidualnych wzorów zachowań zdeterminowanych przez czynniki społeczno-kulturowe i cechy osobiste jednostki [3].

W tym kontekście różnorodne czynniki społeczno-kulturowe determinują także zachowania jednostki w chorobie. Aktualna wiedza pacjenta pozwala na samoobserwację i interpretację wielu dolegliwości, a indywidualne wzory zachowań podpowiadają, ja-

kie należy podejmować działania. Wiedza pacjenta decyduje również o możliwościach wykorzystywania specyficznej strategii postępowania wobec choroby, wyznacza kierunek wyboru różnych opcji.

W grupie zachowań prozdrowotnych istotne miejsce zajmuje aktywność ruchowa. Aktywność fizyczna podnosi nie tylko sprawność ruchową jednostki, zmniejszając ryzyko wielu chorób, ale wyzwala optymizm i pozwala obiektywnie spojrzeć na problemy wynikające z faktu choroby nowotworowej. Aktywność ruchowa rozwija w obszarze osobowości te dyspozycje, które sprzyjają wszechstronnym formom spędzania wolnego czasu. W tak trudnej sytuacji życiowej wypełnienie tzw. wolnego czasu staje się zagadnieniem istotnej rangi. Nie bez znaczenia jest towarzyszące w życiu codziennym ciągle obciążenie neuropsychiczne wynikające z faktu diagnozy onkologicznej.

Wiele zagrożeń wynika z rozwoju cywilizacji i dotyczy antyzdrowotnych zmian w zakresie stylu życia. Najczęściej są to zmiany niekorzystne, które w konsekwencji prowadzą do niszczenia środowiska naturalnego, obniżenia wydolności fizycznej i aktywności ruchowej jednostki [5, 6].

Obecnie istnieje tendencja do wykonywania zabiegów operacyjnych, które mniej okaleczają pacjentki. Celem „oszczędzających” zabiegów jest doszczętne usunięcie zmian nowotworowych, ale też uzyskanie zadowalającego efektu kosmetycznego lub/i mniejszych dysfunkcji. Niektóre dane wskazują, że skuteczność tzw. oszczędzających metod jest porównywalna do radykalnych i rozległych mastektomii [6]. W profilaktyce onkologicznej trzeciej fazy istotne miejsce zajmuje zarówno postępowanie medyczne, jak i indywidualna opieka psychologiczna. W onkologii szczególne znaczenie w profilaktyce trzeciej fazy mają: działania terapeutyczne zmniejszające ból i inne przykre dolegliwości, kinezyterapia, wsparcie psychologiczne, zabiegi odtwórcze i rekonstrukcyjne [7].

Celem badań było przedstawienie działalności Klubu Amazonek w kontekście rozwoju aktywności życiowej kobiet po mastektomii.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono w Skarżyskim Klubie Amazonek w styczniu 2007 roku. Badaniami objęto 30 kobiet w wieku 45-85 lat. Zastosowano anonimowy

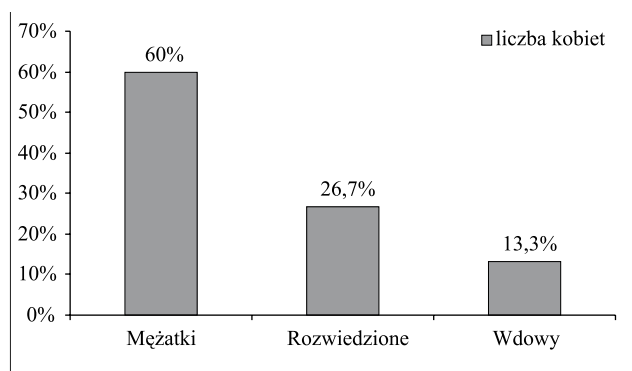
kwestionariusz ankiety, który składał się z 16 elementów dotyczących: okoliczności rozpoznania choroby, reakcji na informację o chorobie onkologicznej, używanego wsparcia. W kwestionariuszu uwzględniono także problemy wynikające z funkcjonowania Klubu Amazonek, w tym motywacji kobiet do czynnego uczestnictwa w proponowanych zajęciach i komponentów odczuwanego przez nich wsparcia.

Wiek badanych mieścił się w przedziale od 45 do 85 lat. Najwięcej badanych, tj. 17 kobiet (56,7%), odnotowano w przedziale 45-55 lat. Tylko 4 kobiety (13,3%) znajdowało się w grupie 66-85 lat. Dane przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Demograficzna charakterystyka badanej grupy

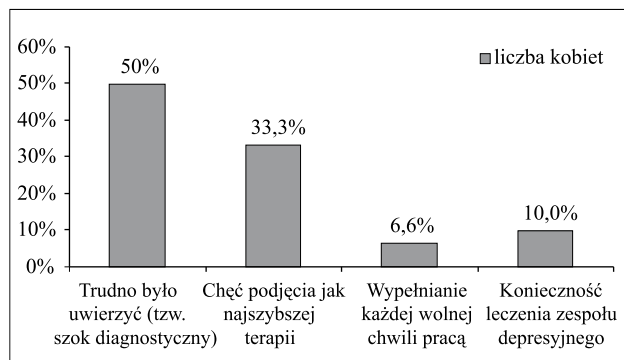
Grupa badanych kobiet	n	%
45-55 lat	17	56,7
56-65 lat	9	30,0
66-85 lat	4	13,3
Razem	30	100

Według stanu cywilnego w tej grupie badanych: 18 kobiet (60%) funkcjonowało w związku małżeńskim, 8 kobiet (26,7%) było rozwiedzionych. Status wdowy stwierdzono u 4 kobiet (13,3%). Dane zilustrowano na rycinie 1.



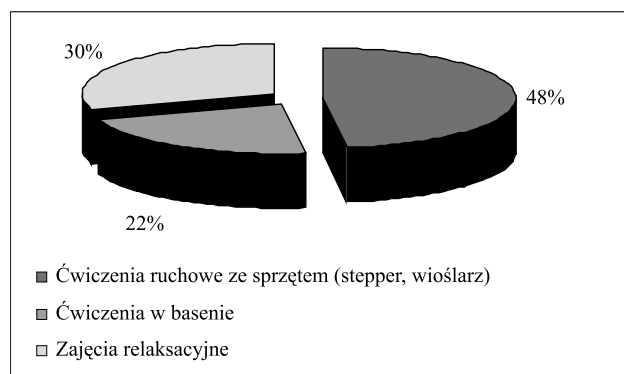
Ryc. 1. Stan cywilny badanych kobiet.

Według ankietowanych: 15 kobiet (50% badanych) wskazało, że reakcją na informację o chorobie nowotworowej był tzw. szok diagnostyczny wyrażający się zaprzeczeniem choroby i jednocześnie „niedowierzeniem”. Chęć podjęcia jak najszybszej terapii pojawiła się w wypowiedziach 10 kobiet (33,3% badanych). Konieczność wdrożenia leczenia zespołu depresyjnego odnotowano w przypadku 3 kobiet (10% badanych), gdyż badane nie potrafiły przejawiać jakichkolwiek działań. Jedynie 2 kobiety (6,6% badanych) zdecydowały się wypełniać każdą wolną chwilę pracą (lub jakimkolwiek doraźnym działaniem, aby „przestać myśleć o okrutnej wizji”).



Ryc. 2. Reakcja na informację o chorobie nowotworowej.

Wiadomość o chorobie, a zwłaszcza o niepomyślnym jej rokowaniu, wyzwała zróżnicowane sytuacje traumatyczne. Z przeprowadzonych badań wynika, że reakcje kobiet na informacje wynikające z diagnozy były zróżnicowane. Niezwykle ważną staje się więc zrozumiała i szczerza rozmowa z pacjentką o rokowaniu i współczesnych metodach leczenia. W zrozumieniu własnego, przykrego położenia może być pomocny kontakt z wolontariuszką lub/i z psychologiem, udzielanie adekwatnych form wsparcia. Zachęcanie do opisu własnej sytuacji życiowej sprzyja rozładowaniu negatywnych emocji w związku z chorobą [5, 8].



Ryc. 3. Zajęcia w Klubie Amazonek cieszące się zainteresowaniem badanych.

Zgodnie z opinią większości Amazonek (48%) największym zainteresowaniem cieszyły się ćwiczenia ruchowe ze sprzętem. Ćwiczenia wodne w basenie wybrało 22% badanych kobiet, natomiast 30% wskazało na interesujące zajęcie relaksacyjne z psychologiem.

Po zabiegu operacyjnym, a zwłaszcza po radykalnej mastektomii, pojawiają się trudności w funkcjonowaniu z powodu ograniczenia ruchomości w stawach obręczy barkowej [6]. Osłabienie siły mięśniowej po stronie operowanej, rozległa rana i opatrunek pogłębiają trudności w zaspokajaniu potrzeb dnia codziennego. Nauczenie ćwiczeń rehabilitacyjnych systematycznie wykonywanych ok. 15 minut dziennie, zapewnienie oprotezowania i edukacja w zakresie przyjmowania prawidłowej postawy koryguje dysfunkcje i ma wpływ

na jakość samoopieki. Z kolei każdy przejaw aktywności ruchowej ma wpływ na kondycję psychiczną pacjentki, zwiększając jej motywację do podejmowania działań i dalszej współpracy z zespołem terapeutycznym

W klubie prowadzone są różne formy zajęć podtrzymujących sprawność fizyczną i psychiczną kobiet po mastektomii, m.in. poprzez prowadzenie rehabilitacji ruchowej, indywidualnych masaży, grupowej gimnastyki. W pomieszczeniach klubu organizowane są także spotkania z psychologiem klinicznym, który prowadzi indywidualną relaksację, lub/i zmianę zachowań Amazonek w kierunku asertywnym.

WNIOSKI

1. Spotkania w klubie pozwalają Amazonkom odzyskać wiarę w siebie. Wspólne spotkania przyczyniają się do emocjonalnego i praktycznego wsparcia. Kobiety uczą się jak pokonać strach i lęk onkologiczny, aby skuteczniej odnaleźć swoje miejsce w społeczeństwie.
2. Działający na terenie Skarżyska Klub Amazonek reprezentuje potrzeby kobiet, wykazując troskę o ich zdrowie fizyczne, psychiczne i duchowe.
3. Specjaliści fizjoterapii świadczą pomoc w opracowywaniu indywidualnych programów aktywności fizycznej oraz w stwarzaniu sprzyjających warunków środowiskowych do rekreacji ruchowej.
4. Konieczne jest zatem kojarzenie opieki onkologicznej z postępowaniem rehabilitacyjnym lub/i działalnością organizacji społecznych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Barbara Wybraniec-Lewicka
Zakład Kinezyterapii
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: basiairomek@gazeta.pl

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kruś S. Patologia. PZWL, Warszawa 2006; 261-264.
- [2] Zatoński W (red.). Europejski kodeks walki z rakiem. Wersja trzecia 2003; 80-82.
- [3] Taranowicz I. Zachowania w zdrowiu i chorobie. W: Zdrowie i choroba. Wybrane problemy socjologii medycyny. Red. J Barański, W Piątkowski. ATUT, Wrocław 2002; 63-74.
- [4] Tomczyk E, Olejniczak T, Mróz M i wsp. Ocena stanu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka piersi. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu. Wydział Nauk o Zdrowiu. Ak. Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań; 1(6) 2006; 10-15.
- [5] Wójcik E. Profilaktyka raka piersi. W: Zmiany w ochronie zdrowia. Promocja. Edukacja. Terapia. Zarządzanie. Red. MD Głowacka. Wydawnictwo Baskat, Poznań 2006; 72-74.
- [6] Fibak J. Chirurgia dla studentów medycyny. PZWL, Warszawa 2001; 240-259.
- [7] Matkowski R, Kornafel J, Kornafel D. Epidemiologia nowotworów w Polsce. W: Promocja zdrowia. Podręcznik dla studentów i lekarzy rodzinnych. Red. F Lwow, A Milewicz. Urban & Partner, Wrocław 2004; 95-113.
- [8] Lewicki Cz. Edukacja zdrowotna. Systemowa analiza zagadnień. Wyd. Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów 2006; 70-97.

LĘK I DEPRESJA JAKO EMOCJONALNE UWARUNKOWANIA MOŻLIWOŚCI FUNKCJONALNYCH KOBIET PO RADYKALNYM LECZENIU RAKA PIERSI

ANXIETY AND DEPRESSION AS EMOTIONAL DETERMINANTS OF FUNCTIONAL STATE
OF WOMEN AFTER RADICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Renata Stępień¹, Irena Wrońska²

¹ Zakład Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Pielęgniarstwa Internistycznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. ndzw. dr. hab. n. med. Marianna Janion

² Zakład Pedagogiki i Dydaktyki Medycznej z Pracownią Umiejętności Pielęgniarskich
Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik Zakładu: prof. zw. dr. hab. n. med. Irena Wrońska

STRESZCZENIE

Cel pracy. Celem pracy była ocena poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi w kontekście wybranych zmiennych stanu funkcjonalnego ujętych w pięciu dziedzinach: stan fizyczny, stan emocjonalny, życie rodzinne i towarzyskie, funkcjonowanie w życiu codziennym oraz obszarze specyficznych dolegliwości związanych z leczeniem raka piersi.

Material i metody. Grupę badaną stanowiło 217 pacjentek po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi, a grupę kontrolną 100 kobiet zdrowych. Do badań wykorzystano skalę The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) w opracowaniu A. S. Zigmonda i R. P. Snaitha oraz Functional Assessment Therapy Scale – Breast (FACT-B) w opracowaniu D. F. Cella.

Wyniki: W grupie badanych pacjentek średnia wartość lęku wyniosła 9,58 pkt, a w grupie kontrolnej 7,36. Poziom depresji w grupie kobiet po mastektomii wynosił średnio 6,03 punktu, a w grupie kontrolnej 4,95. Mediana w skali FACT-B w grupie badanej wynosiła 87 pkt, a kontrolnej 96. Zarówno w grupie kobiet po amputacji piersi ($r_s = -0,69$, $p < 0,0001$; $r_s = -0,74$, $p < 0,0001$), jak i kontrolnej ($r_s = -0,46$, $p < 0,0001$; $r_s = -0,55$, $p < 0,0001$) wykazano ujemne korelacje pomiędzy poziomem lęku i depresji a wartościami wskaźników ujmujących stan funkcjonalny w skali FACT-B.

Wnioski: Wraz ze wzrostem natężenia badanych emocji negatywnych następowało pogorszenie stanu funkcjonalnego zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. W grupie kobiet po mastektomii zależność między poziomem lęku i depresją a stanem fizycznym oraz życiem rodzinnym i towarzyskim była jednak silniejsza niż w grupie kobiet zdrowych.

Słowa kluczowe: lęk, depresja, stan funkcjonalny, mastektomia.

SUMMARY

Aim: The aim of the research was the assessment of anxiety and depression level in women after radical surgical treatment for breast cancer taking into consideration the impact of functional state in five sub-scales: physical condition, emotional state, family and social life, everyday life functioning and closely connected with treatment for breast cancer.

Material and methods. The tested group ($n=217$) consisted of patients after radical surgical treatment for breast cancer. The control group consisted of 100 healthy women. The basic instruments of measurement were: Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS (authors A.S. Zigmond and R.P. Snaith) and Functional Assessment Therapy Scale-Breast – FACT-B by D. F. Cella.

Results: The level of anxiety in the patients was 9.58 point, and the control group 7.36. The level of depression of the tested group was 6.03 point, and the control group 4.95. The median of FACT-B scale in the patients was 87 point, and the control group 96. The intensity of anxiety and depression formed negative and statistically significant relation between functioning in FACT-B scale, both in the group of women after mastectomy ($r_s = -0.69$, $p < 0.0001$; $r_s = -0.74$, $p < 0.0001$) and control group ($r_s = -0.46$, $p < 0.0001$; $r_s = -0.55$, $p < 0.0001$).

Conclusions. The intensity of anxiety and depression formed negative and statistically significant relation between functioning in all its dimensions, both in a group of patients and control group. However, in a group of women after mastectomy the relationship between anxiety and depression and functional state as well as family and social life was stronger than in a group of healthy women.

Key words: anxiety, depression, functional state, mastectomy.

WSTĘP

Wprowadzenie i stała modyfikacja kompleksowego leczenia onkologicznego, w postaci interwencji chirurgicznej połączonej z chemio-, radio- i hormonoterapią, zwiększa szanse kobiet na wyleczenie raka piersi [1]. Jednocześnie specyfika tej właśnie choroby nowotworowej i podejmowanych działań terapeutycznych stawia pacjentki w niezwykle trudnej i złożonej sytuacji. Zagrożona zostaje bowiem integralność osoby ludzkiej w płaszczyźnie biologicznej, społecznej, psychologicznej oraz moralno-duchowej [2-6].

Wśród niekorzystnych następstw psychicznych radykalnego leczenia chirurgicznego raka piersi jako dominujące reakcje emocjonalne wymienia się strach, gniew, przygnębienie, a przede wszystkim lęk i depresję [7-8].

Lęk obecny na poziomie normalnym, dającym się konstruktywnie przezwyciężyć, może pełnić funkcje pozytywne zarówno w stanie zdrowia, jak i choroby. Jako sygnał ostrzegawczy przed niebezpieczeństwem pobudza do działań obronnych i prozdrowotnych, a poprzez funkcję motywacyjno-regulacyjną skłania do podejmowania i kontynuowania leczenia. Zbyt wysoki poziom repulsywnych emocji staje się natomiast czynnikiem paraliżującym, wywołującym fobie, depresję bądź prowadzącym do działań destruktywnych [7, 9].

Istotnym celem opieki medycznej nad chorym onkologicznie staje się zatem monitorowanie emocji negatywnych, a zwłaszcza lęku i depresji, gdyż ich nasilenie na poziomie patologicznym zakłóca dobre i sprawne funkcjonowanie człowieka.

CEL PRACY

Celem pracy była próba ustalenia zależności pomiędzy nasileniem lęku i depresji a stanem funkcjonalnym kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi na tle grupy kontrolnej utworzonej spośród kobiet zdrowych.

MATERIAŁ I METODA

Grupę badaną tworzyło 265 pacjentek, które przeżyły radykalne leczenie chirurgiczne raka piersi, a były pacjentkami Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Do analizy statystycznej wykorzystano prawidłowo wypełnione kwestionariusze pochodzące od 217 kobiet, tj. 81,9% badanych. Pozostałe pacjentki nie zwróciły otrzymanych ankiet.

Grupę kontrolną dla grupy badanej stanowiło 100 kobiet zdrowych, bez choroby onkologicznej i przewlekłej w wywiadzie oraz bez niepełnosprawności psychicznej i fizycznej. Grupę tę tworzyły studentki kierunku Pielęgniarstwo na Wydziale Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej im. Jana Kochanowskiego w Kielcach oraz członkinie ich rodzin.

W toku badań wykorzystano metodę sondażu diagnostycznego z zastosowaniem techniki ankietowania.

Oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w grupie badanej oraz kontrolnej dokonano za pomocą kwestionariusza *Functional Assessment Therapy Scale – Breast*, którego autorem jest D. F. Cella wraz ze współpracownikami. Uzyskano wyniki funkcjonowania w czterech podstawowych dziedzinach: stanu fizycznego (PWB), życia rodzinnego i towarzyskiego (SWB), stanu emocjonalnego (EWB), funkcjonowania w życiu codziennym (FWB), a po ich zsumowaniu wynik ogólny (FACT-G). Ocenie poddano także podskale raka sutka (BCS), ujmującą inne dolegliwości związane z chorobą, a następnie uzyskane wyniki dodano do wyniku ogólnego (FACT-G), otrzymując wynik globalny (FACT-B). Łącznie skala FACT-B zawiera 36 pytań. Badane kobiety mogły ocenić każde z pytań w zakresie od 0 do 4 punktów. Wynik ogólny skali FACT-G mógł osiągnąć zakres od 0 do 108 punktów. Dodanie wyników podskali raka piersi (uzyskanych w zakresie od 0 do 36 pkt) do skali FACT-G daje wynik całkowity skali FACT-B równy 144 punktom. Wyższe wyniki odzwierciedlają lepsze możliwości funkcjonalne [10, 11].

Do oceny nasilenia lęku i depresji zastosowano w badaniach skalę *The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* A. S. Zigmonda i R. P. Snaitha w adaptacji M. Majkowicza, K. de Walden-Gałuszko, G. Chojnackiej-Szawłowskiej i P. Magiery [12, 13]. Skala HADS składa się z dwóch niezależnych podskal mierzących poziom lęku i depresji. Każda z nich zawiera 7 stwierdzeń dotyczących aktualnego stanu badanego, które mogą być ocenione w zakresie od 0 do 3 punktów.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Granice wiekowe w grupie kobiet po amputacji piersi to 28-81 lat, mediana – 55. W badanej grupie wykształcenie podstawowe posiadało 9,2% kobiet, zawodowe 15,7%, średnie 54,8%, a wyższe 20,3%. Wśród badanych przeważały kobiety zamężne (72,8%). Zdecydowana większość pacjentek (76%) zamieszkiwała miasto.

Tabela 1. Wyniki skali FACT-B w grupie pacjentek po mastektomii radykalnej i w grupie kobiet zdrowych

Skala FACT-B		Zakres punktacji	Grupa badana			Grupa kontrolna		
			Me	Q _I	Q _{III}	Me	Q _I	Q _{III}
PWB	Stan fizyczny	0-28	18,00	13,00	22,00	23,33	19,83	25,67
SWB	Życie rodzinne i towarzyskie	0-28	20,00	16,00	23,00	21,00	16,80	23,80
EWB	Stan emocjonalny	0-24	14,00	9,00	18,00	16,50	13,50	19,50
FWB	Funkcjonowanie w życiu codziennym	0-28	19,00	15,00	23,00	22,17	18,67	25,38
FACT-G		0-108	68,00	55,50	81,00	83,17	73,10	89,96
BCS	Podskala raka piersi	0-36	19,00	16,00	22,50	27,00	23,14	29,57
FACT-B		0-144	87,00	73,00	102,00	110,74	96,00	119,15

Skróty stosowane w tabeli: Me – mediana, Q_I – kwartył pierwszy, Q_{III} – kwartył trzeci

Tabela 2. Wartości współczynnika korelacji rang Spearmana między wynikami skali FACT-B a lękiem w grupie kobiet po mastektomii i zdrowych

FACT-B		Poziom lęku			
		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		r _s	IS	r _s	IS
PWB	Stan fizyczny	-0,49	p<0,0001	-0,22	p<0,05
SWB	Życie rodzinne i towarzyskie	-0,25	p<0,001	-0,26	p<0,01
EWB	Stan emocjonalny	-0,69	p<0,0001	-0,42	p<0,0001
FWB	Funkcjonowanie w życiu codziennym	-0,52	p<0,0001	-0,43	p<0,0001
FACT-G		-0,66	p<0,0001	-0,44	p<0,0001
BCS	Podskala raka piersi	-0,54	p<0,0001	-0,44	p<0,0001
FACT-B		-0,69	p<0,0001	-0,46	p<0,0001

Skróty stosowane w tabeli: r_s – współczynnik korelacji rang Spearmana, IS – poziom istotności statystycznej

Tabela 3. Wartości współczynnika korelacji rang Spearmana między wynikami skali FACT-B a depresją w grupie kobiet po mastektomii i zdrowych

FACT-B		Poziom depresji			
		Grupa badana		Grupa kontrolna	
		rs	IS	rs	IS
PWB	Stan fizyczny	-0,49	p<0,0001	-0,29	p<0,01
SWB	Życie rodzinne i towarzyskie	-0,32	p<0,001	-0,37	p<0,001
EWB	Stan emocjonalny	-0,66	p<0,0001	-0,39	p<0,0001
FWB	Funkcjonowanie w życiu codziennym	-0,67	p<0,0001	-0,48	p<0,0001
FACT-G		-0,73	p<0,0001	-0,53	p<0,0001
BCS	Podskala raka piersi	-0,50	p<0,0001	-0,49	p<0,0001
FACT-B		-0,74	p<0,0001	-0,55	p<0,0001

Skróty stosowane w tabeli: r_s – współczynnik korelacji rang Spearmana, IS – poziom istotności statystycznej

Grupę kontrolną stanowiło 100 kobiet zdrowych, w wieku od 39 do 74 lat, mediana – 57. Poziom wykształcenia w grupie kobiet zdrowych przedstawiał się następująco: wykształcenie podstawowe i zasadnicze zawodowe posiadało łącznie 31% badanych, średnie – 52%, a wyższe – 17%. W związku małżeńskim pozostawało 64% badanych. Miejscem zamieszkania dla 72% było miasto, a dla 28% wieś.

W grupie badanej średnia wartość lęku w skali HADS wynosiła 9,58 punktu, odchylenie standardowe 4,58, wartość minimalna 1, maksymalna 21. W grupie kontrolnej wynik średni lęku wyniósł 7,36 punktu, odchylenie standardowe 3,12, wartość minimalna 0, a maksymalna 16.

Zakres ocen depresji w grupie kobiet po mastektomii zawierał się przedziale od 0 do 20 punktów, wartość średnia wyniosła 6,03, a odchylenie standardowe 4,13. W grupie kontrolnej wartości depresji zawierały się w przedziale od 0 do 13 punktów, średnia wartość wyniosła 4,95, odchylenie standardowe 2,76.

W tabeli 1 zaprezentowano wyniki stanu funkcjonalnego w grupie kobiet po mastektomii radykalnej oraz grupie kontrolnej uzyskane w ocenie skalą FACT-B. Zestawienie ocen w analizowanych grupach badawczych wskazuje na gorsze możliwości funkcjonalne pacjentek po amputacji piersi zarówno w wymiarze ogólnym, jak i globalnym, a także poszczególnych dziedzinach życia.

W toku prowadzonych analiz, zarówno w grupie pacjentek po mastektomii, jak i kobiet zdrowych, poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy wyniki stanu funkcjonalnego są uzależnione od poziomu lęku i depresji. W tym celu wyliczono korelacje pomiędzy wynikami uzyskanymi w skali FACT-B a wynikami lęku i depresji w skali HADS. Szczegółowe wyniki analizy statystycznej zawierają tabele 2 i 3.

Tabela 2 prezentuje wartości współczynnika korelacji rang Spearmana między wynikami skali FACT-B a lękiem w grupie kobiet po mastektomii i zdrowych.

W tabeli 3 zamieszczono wartości współczynnika korelacji rang Spearmana między wynikami skali FACT-B a depresją w grupie kobiet po mastektomii i zdrowych.

Zarówno w grupie kobiet po amputacji piersi, jak i kontrolnej, wykazano ujemne korelacje pomiędzy poziomem lęku i depresji a wartościami wskaźników ujmujących stan funkcjonalny w skali FACT-B. Wraz ze wzrostem poziomu lęku i depresji w grupach badawczych ulegało obniżeniu ogólne funkcjonowanie oraz wszystkie jego wymiary. Analogiczne zależności w grupie kobiet po mastektomii odnotowano we wcześniejszych pracach autorki [14], a także badaniach prowadzonych przez Stelcera na grupie pacjentów z chorobą nowotworową o różnej lokalizacji pierwotnej [15] oraz wśród chorych z rakiem jelita grubego i wylonioną

stomią [16]. W badaniach własnych wykazano jednak, że zależności pomiędzy lękiem i depresją a stanem fizycznym oraz życiem rodzinnym i towarzyskim były silniejsze w grupie kobiet po mastektomii niż w grupie kobiet zdrowych. Zgodnie z poglądem Baile’a, treść otrzymanych wyników w zakresie depresji można objaśnić następująco: nasiloną depresja prowadzi do wzmożonego odczuwania dolegliwości somatycznych, obniżenia motywacji do leczenia onkologicznego, braku apetytu i upośledzenia stanu odżywiania oraz zaburzeń snu, co pogarsza stan fizyczny. W dziedzinie życia rodzinnego i towarzyskiego podwyższony poziom depresji powoduje wzrost napięcia w rodzinie, zwiększoną pobudliwość emocjonalną oraz pesymistyczne wizje przyszłości [17]. Nasilenie lęku objawia się wskaźnikami fizjologicznymi, takimi jak: przyspieszone tętno i oddech, wzmożone napięcie mięśni, trudności w zasypianiu lub koszmarne sny, niekiedy wzrost ciśnienia [7].

Źródła lęku w sytuacji choroby nowotworowej wiążą się z poczuciem zagrożenia, utraty takich wartości, jak zdrowie, życie czy uroda. Należy jednak podkreślić, że stany lękowe mogą być również spowodowane przez czynniki pozapsychologiczne, a ściśle związane z chorobą i jej leczeniem. Wśród nich należy wymienić: ból, niedotlenienie mózgu, stosowane leki, takie jak: metoklopramid, eufilina, glikokortykosteroidy bądź nagłe odstawienie środka terapeutycznego, np.: pochodnych benzodiazepiny [18, 19].

Wzajemne zależności wykazane pomiędzy możliwościami funkcjonalnymi a nasileniem emocji repulsyjnych w postaci lęku i depresji, zarówno w stanie zdrowia, jak i choroby, nakazują traktować człowieka w sposób holistyczny, zgodny z paradygmatem socjologicznym zdrowia. Sytuacja choroby, zwłaszcza nowotworowej, wymusza wgląd w sferę dolegliwości fizycznych pacjenta, ale również potrzebę doskonalenia umiejętności opieki psychospołecznej pracowników ochrony zdrowia, które dotyczą niesienia wsparcia emocjonalnego, umiejętności komunikowania się i podmiotowego traktowania podopiecznego w procesie leczniczo-pielęgnacyjnym.

WNIOSKI

1. Zarówno w grupie kobiet po amputacji piersi, jak i kontrolnej, wykazano istnienie związku o ujemnym kierunku asocjacji pomiędzy poziomem lęku i depresji a wartościami wskaźników ujmujących stan funkcjonalny w skali FACT-B. Wykazane korelacje ujemne oznaczają, że niższy poziom lęku i depresji zapewnia lepsze funkcjonowanie w obszarze życia codziennego, rodzinnego i towa-

rzyskiego, stanu fizycznego, emocjonalnego oraz w wymiarze ogólnym i globalnym.

2. Zanotowano również, że w sytuacji choroby nowotworowej i jej leczenia, negatywny wpływ lęku i depresji nasila się zwłaszcza w obszarze fizycznym oraz życia rodzinnego i towarzyskiego.
3. W świetle przeprowadzonych badań, w odniesieniu do grupy zawodowej pielęgniarek, nasuwa się konieczność rzetelnej realizacji funkcji zawodowych skoncentrowanych wokół podmiotu opieki, ale również dbałość o kształtowanie relacji terapeutycznych z pacjentem oraz stosowania zasad psychoterapii elementarnej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Jassem J. Leczenie systemowe po zabiegu operacyjnym. W: Rak sutka. Red. J Jassem. Springer PWN, Warszawa 1998; 252-266.
- [2] Baker C, Johnson N, Nelson J et al. Respective o reconstruction after mastectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 562-565.
- [3] Barraclough J. Rak i emocje. Wydawnictwo Medyczne SANMEDICA, Warszawa 1995.
- [4] Holland JC. Psycho-oncology. Oxford University Press. New York, Oxford 1998
- [5] Jacobsen PB, Bovbjerg DH, Red WH. Anticipatory anxiety in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Health Psychology* 1993; 12: 469-475.
- [6] Lasry J-CM, Margolese RG, Poisson R et al. Depression and body image following mastectomy and lumpectomy. *J Chron Dis* 1987; 40, 6: 529-534.
- [7] de Walden-Gałuszko K. Psychospołeczne aspekty raka sutka. W: Rak sutka. Red. J. Jassem. Springer PWN, Warszawa 1998; 377-391.
- [8] Lovenstone S, Fahy Th. Psychosocial factors in breast cancer. *Br Med J* 1991; 301: 1219-1220.
- [9] Kopczyńska-Tyszkó A. Reakcje emocjonalne chorujących na nowotwór. W: Zmagając się z chorobą nowotworową. Red. D Kubacka-Jasiecka, W Łosiak. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999; 125-141.
- [10] Brady MJ, Cella DF, Mo F et al. Reliability and Validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality-of-Life Instrument. *J Clin Oncol* 1997; 3, 15: 974-986.
- [11] Cella DF. Functional assessment of cancer therapy. Quality of life measurement system Center on Outcomes, Research, and Education, Evanston Northwestern Healthcare. <http://www.facit.org/6.08.2001>.
- [12] de Walden-Gałuszko K, Majkowicz M, Szawłowska-Chojnacka G i wsp. Jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową – badania własne. W: Jakość życia w chorobie nowotworowej. Red. K de Walden-Gałuszko, M Majkowicz. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994; 89-164.
- [13] de Walden-Gałuszko K, Majkowicz M. Model oceny jakości opieki paliatywnej realizowanej w warunkach stacjonarnych. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2001.
- [14] Wrońska I, Stępień R, Kulik T. The Quality of Women's life after mastectomy in Poland. *Health Care Women Int* 2003; 24: 900-909.
- [15] Stelcer B. Jakość życia i integracja psychiczna. W: Jakość życia w naukach medycznych. Red. L Wołowicka. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkiewicza w Poznaniu, Poznań 2001; 117-127.
- [16] Wrońska I, Wiraszka G. Jakość życia chorych z rakiem jelita grubego i wytworzonym sztucznym odbytem. *Psychoonkologia* 2003; 7, 2: 37-42.
- [17] Baile WF. Jakość życia i zaburzenia depresyjne u chorych na raka. W: Jakość życia w chorobie nowotworowej. Red. J Meyza. Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1997; 167-182.
- [18] de Walden-Gałuszko K. Ból a depresja w teorii i praktyce. *Psychoonkologia* 2003; 7, 2: 25-29.
- [19] de Walden-Gałuszko K. Problemy psychiczne, duchowe i etyczne. W: Pielęgniarstwo w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Red. K de Walden-Gałuszko, A Kaptacz. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Renata Stępień
Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: renatas@pu.kielce.pl

ANALIZA PRZYCZYN ORAZ CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH U CHORYCH LECZONYCH OPERACYJNIE Z POWODU SAMOISTNYCH KRWIAKÓW ŚRÓDMÓZGOWYCH

ANALYSIS OF CAUSES AND PROGNOSTIC FACTORS OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL
HEMATOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT

Jacek Stypuła^{1, 4}, Jacek Gołębiowski^{2, 4}, Ewa Jachymczyk^{3, 4}

¹ Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

² Zakład Fizjologii i Patofizjologii, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marek Kochmański

³ Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Dyrektor Instytutu: prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Malarewicz

⁴ Oddział Neurochirurgii i Neurotraumatologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

STRESZCZENIE

Krwotoki wewnątrzmożgowe (śródmiaższowe) stanowią 10-15% wszystkich udarów mózgu. Określenie „samoistny krwiatek śródmózgowy” (SKŚ) – nie spowodowany urazem – dotyczy tych sytuacji, w których obszar wyznaczony krwią ma średnicę ponad 30 mm w części nadmózgowej mózgu oraz 15 mm w tylnej jamie czaszki i pniu mózgowym. Wobec narastającej dostępności do nowoczesnych metod diagnostyki obrazowej centralnego układu nerwowego (CUN) i wynikających z tego standardów postępowania w udarach mózgu wykrywalność samoistnych krwiatków śródmózgowych w ostatnich latach lawinowo narasta i stanowi problem nie tylko neurologiczny, ale i neurochirurgiczny [1-3].

Słowa kluczowe: samoistny krwiatek śródmózgowy, chirurgiczne leczenie samoistnych krwiatków śródmózgowych, wyniki leczenia, czynniki prognostyczne.

SUMMARY

The intracerebral hemorrhage take part in about 10-15% among cerebral strokes.

The term “spontaneous (no traumatic) intracerebral hematoma” (SIH) define only these hematomas whose diameter is over 30 mm in supratentorial part of the brain and over 15 mm in posterior fossa. In last years increasing diagnostic possibilities of nervous system and modern standards of treatment of cerebral strokes make that SIH are more detectable and on the other hand, make problem not only for neurologists but for neurosurgeons.

In this paper authors analysed 74 operated cases of SIH and their causes, age of patients and their state before operation, prognostic factors, time between stroke and operation, diameter of SIH, and accompanying diseases.

Key words: spontaneous intracerebral hematoma, surgery treatment, outcome, prognostic factors.

CEL PRACY

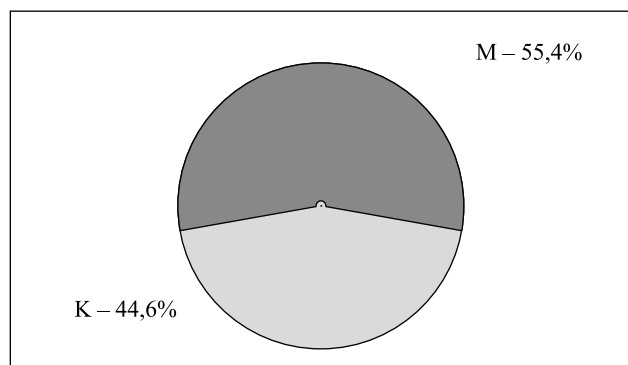
W niniejszej pracy przeprowadzono analizę przypadków chorych operowanych w 2007 roku na Oddziale Neurochirurgii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego

w Kielcach z powodu samoistnych krwiatków śródmózgowych. Przeanalizowano przyczyny powstawania krwiatków oraz rokowanie w zależności od wieku chorych i ich stanu przed operacją, czasu operacji od zachorowania, rozmiarów krwiatka i chorób towarzyszących.

MATERIAŁ I METODY

Płeć chorych

Analizą objęto 74 chorych operowanych w 2007 roku na Oddziale Neurochirurgii i Neurotraumatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach. Materiał stanowiło 33 kobiety (44,6%) i 41 mężczyzn (55,4%).



Ryc. 1. Wiek chorych.

Wiek chorych

Wiek najmłodszego chorego wynosił 28 lat, a najstarszego 94 lata. Szczyt zachorowalności przypadał na VI do IX dekadę życia. Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych w poszczególnych dekadach wiekowych

Tabela 1. Liczba chorych w poszczególnych dekadach wiekowych

Dekada wieku	Liczba chorych	%
III	1	1,35
IV	-	-
V	6	8,1
VI	22	29,8
VII	14	19,0
VIII	15	20,2
IX	15	20,2
X	1	1,35

Przyczyny krwinków i choroby współistniejące

Najczęściej stwierdzanym schorzeniem współistniejącym była nie leczona lub źle leczona choroba nadciśnieniowa – 44 chorych (59,4%).

Inne współistniejące schorzenia to:

Migotanie przedsionków	5 chorych
Cukrzyca	8 chorych
Nadczynność tarczycy	2 chorych
Niewydolność nerek	2 chorych
Choroba nowotworowa	2 chorych

Alkoholizm	6 chorych
Leczenie przeciwzakrzepowe	3 chorych
Ukrwotoczenie udaru niedokrwinnego	1 chory

U 21 chorych nie udało się ustalić schorzeń, z powodu których byli oni leczeni.

Stan chorych przed operacją według skali GCS

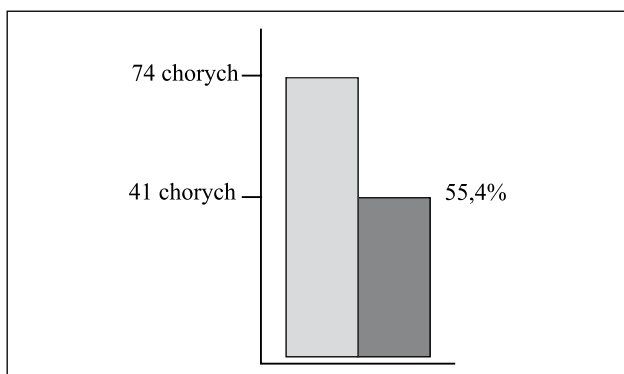
Tabela 2. Stan chorych przed operacją według GCS

GCS	Liczba chorych	
3	7	34 45,9%
4	12	
5	4	
6	6	
7	5	
8	6	40 54,0%
10	3	
11	5	
12	4	
13	10	
14	8	
15	4	

Wśród omawianych 74 chorych w stanie ciężkim (wg GCS od 3-7 pkt) były 34 osoby (45,9%). Pozostałych chorych – 40 (54,0%) oceniono na 8-15 pkt.

Zgony

Spośród 74 operowanych chorych 41 osób (55,4%) zmarło w różnie odległym czasie od zachorowania i operacji. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wyżej wymienieni chorzy zmarli w czasie pobytu na Oddziale Neurochirurgii. Nie posiadamy danych dotyczących pacjentów, których wypisano z oddziału do domu lub innych ośrodków celem dalszego leczenia.



Ryc. 2. Zgony chorych.

Największą liczbę zgonów – 36 chorych (87,8%) odnotowano wśród pacjentów w VI do IX dekadzie życia.

Tabela 3. Zgony chorych w zależności od dekady życia

Dekada wieku	Liczba chorych	Liczba zgonów	
III	1	-	
IV	-	-	
V	6	4	
VI	22	15	87,8%
VII	14	5	
VIII	15	7	
IX	15	9	
X	1	1	

Analiza zgonów w odniesieniu do istniejących przy przyjęciu zaburzeń przytomności ocenianych według Glasgow Coma Scale

Tabela 4. Liczba zgonów w odniesieniu do istniejących przy przyjęciu zaburzeń przytomności ocenianych według Glasgow Coma Scale

GCS	Liczba chorych	Liczba zgonów	% z całości
3	7	26	63,4
4	12		
5	4		
6	6		
7	5		
8	6	10	24,3
10	3		
11	5		
12	4	5	12,1
13	10		
14	8		
15	4		

Największą liczbę zgonów odnotowano w grupie najczęściej chorych, tj. tych głęboko nieprzytomnych, których oceniono **według GCS na 3-7 punktów**. Punkcja ta odnosiła się do chorych w pełni areaktywnych, wymagających intubacji dotchawiczej z powodu zaburzeń oddechowych bądź bezdechu oraz tych wykazujących różnego rodzaju reaktywność na bodźce bólowe: od prężeń wyprostnych poprzez patologiczne zgięcie do słabej reakcji w kierunku działającego bodźca. Na 34 chorych zaliczonych do tej grupy zmarło 26 osób (76,4%), co w odniesieniu do wszystkich zgonów stanowiło 63,4%.

Grupę chorych, których przy przyjęciu oceniono wg GCS na 8-15 punktów, podzielono na dwie podgrupy (8-11 pkt i 12-15 pkt).

Chorych sklasyfikowanych **według GCS na 8-11 punktów**, było 14. Byli to pacjenci wykazujący docelową reaktywność na bodźce bólowe, otwierający

oczy na głos badającego i spełniający proste polecenia. W tej grupie zmarło 10 chorych (71,4%), co stanowiło 24,3% wszystkich zgonów.

Grupa z punktacją **wynoszącą według GCS od 12-15 punktów** liczyła 26 chorych. Stanowili ją pacjenci, u których dominowały głównie jakościowe zaburzenia przytomności bądź nie było ich wcale. W tej grupie zmarło 5 chorych (19,2%), co w relacji do wszystkich zgonów wynosiło 12,1%.

Analiza liczby zgonów w odniesieniu do doby pooperacyjnej

Doba pooperacyjna														
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	18	21
2	5	5	5	3	5	4	1	2	3	1	1	1	1	2
Liczba zgonów														

Ryc. 3. Liczba zgonów w odniesieniu do doby pooperacyjnej.

Analiza liczby zgonów w odniesieniu do doby pooperacyjnej wykazała, że większość chorych – 25 (60,9%) zmarła w pierwszych 6 dobach po operacji usunięcia krwaka ze szczytem umieralności przypadającym na 1, 2 i 3 dobę. Pozostali (16 chorych) zmarli w późniejszych dobach pooperacyjnych, tj. od 6 do 21 doby.

W tabeli 5 dokonano analizy stanu tych chorych (wg CGS), którzy zmarli w pierwszych 6 dobach pooperacyjnych.

Tabela 5. Doba zgonu a GCS przy przyjęciu

Doba zgonu	Liczba chorych	GCS przy przyjęciu				
0	2			4	4	
1	5	3	3	4	4	6
2	5	3	3	4	4	7
3	5	4	4	5	11	14
4	3		3	8	11	
5	5	3	4	5	8	8

Przy przyjęciu 22 chorych było w stanie ciężkim; w GCS oceniono ich na 8 i poniżej 8 punktów, a w tym 15 chorych prezentowało objawy pełnej lub częściowej dysfunkcji pnia mózgowego (3 i 4 pkt).

Tabela 6. Zachorowanie a czas wykonanej operacji

Zachorowanie/operacja (czas)	Liczba chorych	
	ogółem	zmarło
Doba zachorowania (doba „0”)	61	36 (59%)
1 doba po zachorowaniu	6	2
2 doba po zachorowaniu	3	2
3 doba po zachorowaniu	4	1

Zdecydowaną większość chorych – 61 (82,4%) operowano w dobie przyjęcia, tzn. bezpośrednio po przyjęciu lub w ciągu kilku godzin po przyjęciu. Z wymienionej grupy zmarło 36 chorych na 41 wszystkich zgonów. W tej 36-osobowej grupie było 26 chorych ocenionych przy przyjęciu według GCS na 3-8 punktów, 10 chorych z punktacją 10-14.

Tabela 7. Lokalizacja krwaka

Lokalizacja krwaka	Liczba chorych	Liczba zgonów	(%)
Prawa p/k mózgu	36	20	(55,5%)
Lewa p/k mózgu	26	16	(61,5%)
Tylne jama czaszki	12	5	(41,6%)

Tabela 8. Rozmiary krwaka

Średnica mm	Liczba chorych	Liczba zgonów	
30-50	18	4	22,2%
50-70	45	29	37 (66,7%)
70-90	11	8	72,7%

Ustalenie rozmiarów krwaka jest trudne, gdyż różnie są one mierzone przez lekarzy radiologów. Podawane są niekiedy trzy wymiary krwaka lub tylko dwa. Oceniają one najczęściej największe rozmiary krwaka w płaszczyźnie poziomej bez uwzględnienia ich objętości. Prezentowane w naszym materiale wymiary są tylko orientacyjne, pozwalające zakwalifikować dany krwaka na podstawie jego średnicy. Analiza ta pozwala stwierdzić, że liczba zgonów wzrasta proporcjonalnie do średnicy krwaka.

OMÓWIENIE I DYKUSJA

„Samoistny krwaka śródmózgowy” jest jednym z terminów używanych w literaturze dla określenia tej patologii i współlistnieje z takimi nazwami, jak: spontaniczny krwaka śródmózgowy, nieurazowy krwaka śródmózgowy. Określenie to stosuje się do tych krwaków, w których przyczyną nie jest uraz ani zdiagnozowana malformacja naczyniowa. Uważa się, że przyczyną tego rodzaju krwaków są przede wszystkim nadciśnienie tętnicze, domniemane, niezdiagnozowane mikroskopijne malformacje naczyniowe, angiopatia amyloidowa, leki z grupy antykoagulantów [2-5]. Uważa się, że czynniki ryzyka wystąpienia tego rodzaju krwaków mogą być takie schorzenia, jak cukrzyca, nikotynizm, alkoholizm, hormonalna antykoncepcja. [2, 5]. Przegląd własnych 74 przypadków pozwala udokumentować obecność choroby nadciśnieniowej

u 59,4% chorych, co znajduje potwierdzenie w innych opracowaniach [1-3, 5-9]. Najczęściej było to nieleczone nadciśnienie lub leczone niewystarczająco, mało skutecznie lub niesystematycznie.

Terapia przeciwwkrzepowa jako przyczyna krwotoku została udokumentowana wśród naszych chorych tylko trzykrotnie, tj. 4%, a w opracowaniach innych autorów odsetek ten wynosi 8-10% [6, 8]; Garibi i wsp. podają 5,4%, a z ich opracowania wynika, że stosowanie antykoagulantów dziesięciokrotnie potęguje ryzyko krwaka śródmózgowego [4, 7].

U niewielkiej liczby chorych współlistniały takie schorzenia, jak cukrzyca, migotanie przedsionków, nadczynność tarczycy, alkoholizm. Opracowanie całego materiału dotyczącego operowanych SKŚ, jakie jest planowane w przyszłości, pozwoli uzyskać bardziej precyzyjne dane na ten temat.

Większość autorów prezentujących swój materiał podkreśla przewagę zachorowań wśród mężczyzn, co znajduje potwierdzenie w naszym materiale oraz lokalizuje szczyt zachorowalności na późne dekady wieku, tj. VI i powyżej, co też jest zgodne z naszymi obserwacjami [2, 5-9]. Analiza naszego materiału potwierdza, że największy odsetek zgonów pokrywa się ze szczytem zachorowalności, czyli dotyczy głównie pacjentów w VI i wyższych dekadach wiekowych.

Rokowanie w przypadku SKŚ jest generalnie złe. We wszystkich doniesieniach zwraca uwagę wysoka śmiertelność lub znaczny procent ciężkiego inwalidztwa.

Podjęta przez nas wstępna analiza operowanych SKŚ w ciągu jednego roku wykazuje, że znaczna część chorych była od początku w stanie ciężkim (GCS 3-7 pkt), a zatem rokowanie w tej grupie było a priori złe. Odsetek tych chorych wynosił 45,9%, podczas gdy w zakończonych w 2005 roku wieloośrodkowych badaniach STICH, opublikowanych w czasopiśmie Lancet, podano, że odsetek ten wynosił 24% [8]. W tej właśnie grupie najciężej chorych odnotowaliśmy najwyższy procent zgonów. W przypadku chorych przyjmowanych z mniej zaawansowanymi zaburzeniami przytomności, kwalifikowanych według GCS od 8-15 punktów, odsetek zgonów był wyraźnie mniejszy.

Od wielu lat schorzenie to stanowi problem terapeutyczny dla neurologów, a w miarę poprawy dostępności do diagnostyki obrazowej układu nerwowego (CT i MR) również dla neurochirurgów. Pomimo upływu lat oraz przeprowadzanych w wielu ośrodkach badań dotyczących samoistnych krwaków śródmózgowych [2, 6-9], sposób leczenia tego schorzenia jest nadal kontrowersyjny. Wspomniane wyżej i zakończone w 2005 roku badania oparte na 1033 przypadkach pochodzących z 83 ośrodków w 27 krajach nie wykazały istotnych różnic w wynikach leczenia zachowawczego i operacyjnego. Kontrowersje te dotyczą kilku aspek-

tów, a mianowicie wartości leczenia zachowawczego i operacyjnego, czasu leczenia operacyjnego i wskazań do operacji [8]. Wszystkie analizy, które dotyczą tego zagadnienia, uwzględniają wiek chorych, płeć, schorzenia towarzyszące, rozmiary i lokalizację krwiałków, stan przytomności chorych, sposób leczenia operacyjnego oraz wyniki odległe.

Nasz materiał obejmuje tylko przypadki operowane, gdyż terapii zachowawczej nie prowadzimy, a zatem nie mieliśmy możliwości porównania obu sposobów leczenia. Nie mamy również danych dotyczących pacjentów wypisanych z Oddziału.

We wszystkich opracowaniach prowadzone są od dawna rozważania dotyczące wskazań do leczenia operacyjnego i czasu operacji. Przed ok. 10 latami prezentowano taktykę operowania tych chorych, u których stwierdzano od momentu zachorowania znaczne zaburzenia przytomności lub ich pogarszanie się w czasie, natomiast brak narastania rozmiarów krwiałka na kontrolnych badaniach CT nawet przy istniejącym w CT efekcie masy oraz stwierdzanych w badaniu klinicznym ubytkowych objawach neurologicznych nie uzasadniało decyzji o operacji [10].

Zarówno wówczas, jak i nadal, istnieje koncepcja wczesnych operacji SKŚ z uwagi na przeciwdziałanie pogłębianiu się niedokrwienia neuronów w otoczeniu krwiałka i narastaniu obrzęku mózgu. Celem wczesnych operacji jest bowiem ratowanie tych neuronów, które mają jeszcze szanse podjąć normalną funkcję (*ischemic penumbra*). Pomimo szeroko zakrojonych badań dotyczących problematyki SKŚ i opublikowanych w czasopiśmie Lancet, nie ma jednoznacznie sformułowanych wskazań do leczenia operacyjnego ani kryteriów dyskwalifikacyjnych [5, 8, 11].

U większości naszych chorych – 61 (82,4%) wykonaliśmy operacje wczesne, tj. w dobie zachorowania bezpośrednio po diagnostyce i wstępnym przygotowaniu do leczenia operacyjnego, tzn. zabezpieczeniu drożności dróg oddechowych i oddechu, zapotrzebowaniu krwi, wykonaniu podstawowych badań laboratoryjnych, określających parametry krwi i układu krzepnięcia. W grupie tej odnotowano bardzo wysoki odsetek zgonów wynoszący 87,8% (zmarło 36 chorych na 41 wszystkich zgonów). Taka statystyka pozwala wstępnie wnioskować, że czas operacji nie miał tu istotnego znaczenia co do rokowań. Należy jednak zauważyć, że w grupie tej było aż 26 pacjentów z punktacją w GCS pomiędzy 3-8; w tym 18 chorych oceniono na 3, 4 i 5 punktów, czyli tych najcięższych i źle rokujących. Z naszego materiału wynika, że chorzy, którzy od momentu przyjęcia mieli niską punktację w GCS, zmarli w ciągu pierwszych 6 dób, pomimo wcześniej podjętego leczenia operacyjnego.

Zderkiewicz w swoim opracowaniu dotyczącym tematu SKŚ przytacza opinię Kaneko i wsp., którzy

do leczenia operacyjnego kwalifikowali chorych mieszczących się w GCS między 5 a 12 punktów [5]. Zachowawczo leczono zatem tych, którzy byli w dobrym stanie (12-15 pkt), a nie podejmowano leczenia operacyjnego u tych w głębokiej śpiączce ocenionych w skali Glasgow poniżej 5 punktów. Opracowanie to pochodzi z 1984 roku, ale wnioski tu zawarte wydają się nadal aktualne. Podobne stanowisko prezentuje Zawirski w publikacji pochodzącej z 2007 roku [2]. Wyniki badań STICH z 2005 również niczego nowego w tym względzie nie wniosły.

W codziennej pracy nadal mamy do czynienia z pacjentami w stanie skrajnie ciężkim (GCS 3 pkt) z objawami pełnej dysfunkcji pnia mózgowego i mózgu, a statystyka wynikająca z literatury i na podstawie własnych doświadczeń jest tragiczna. Według naszej opinii istnieją zatem pełne wskazania, aby w takich przypadkach nie podejmować decyzji o leczeniu operacyjnym. W przypadku pacjentów ocenionych na 4 i 5 punktów w skali Glasgow, pomimo zdecydowanie złego rokowania, decyzja o dyskwalifikacji jest, jak się wydaje, bardziej kontrowersyjna i trudna głównie ze względów etycznych.

Kolejnym problemem rozważanym w literaturze dotyczącym czynników rokowniczych są wielkość krwiałka i jego lokalizacja. Jak wynika z wielu opracowań oraz z naszego materiału, wielkość samoistnych krwiałków śródmózgowych ma istotne znaczenie dla rokowania, tzn. im większy krwiałek, tym gorsze rokowanie [2, 5, 7, 8, 12]. W grupie 18 chorych, u których średnica krwiałka nie przekraczała 50 mm, zmarło tylko 4, a wśród 56, u których rozmiary krwiałków wynosiły 50-90 mm, zmarło 37 pacjentów.

Większość analizowanych w naszym materiale krwiałków miała duże rozmiary, obejmowały one w znacznej większości więcej niż jeden płat półkuli mózgowej i sięgały do jej struktur głębokich. Omawiając zatem lokalizację krwiałków, tylko niewielką ich liczbę można było zakwalifikować jako płatowe. Podzielono je zatem na zlokalizowane w prawej i lewej półkuli oraz w tylnej jamie czaszki. Z naszego materiału badawczego wynika, że lokalizacja krwiałków wydaje się nie mieć istotnego znaczenia rokowniczego, aczkolwiek z innych opracowań wynika, że te zlokalizowane w półkuli elokwentnej rokują gorzej [8, 13].

Według Garibi i wsp. najistotniejszymi czynnikami rokowniczymi są: rozmiary krwiałka z zajęciem struktur głębokich i/lub przebiegiem do układu komorowego oraz dużym efektem masy w CT, znaczny stopień zaburzenia przytomności lub szybkie ich narastanie i zaawansowany wiek chorych [7]. Pomimo niezbyt dużego materiału, jaki poddaliśmy analizie – w porównaniu z materiałami innych opracowań – wnioski odnośnie rokowania w SKŚ są podobne.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

- najczęstszą przyczyną SKŚ jest nie leczone lub źle leczone nadciśnienie tętnicze,
- ciężki stan chorych przy przyjęciu, duże rozmiary krwaka i wiek powyżej 50 roku życia roszą źle, pomimo możliwie wcześnie podjętego leczenia operacyjnego,
- uwzględniając powyższe dane, należy bardzo indywidualnie podejmować decyzję o zabiegu operacyjnym, kierując się przede wszystkim rozmiarami krwaka i stanem chorego.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kwieciński H. Leczenie ostrych udarów krwotocznych. *Neur Neurochir Pol* 2005; supl. 3: 503-505.
- [2] Zawirski M. Samoistne krwaki wewnątrzmożgowe. W: Wybrane zagadnienia diagnostyki i leczenia malformacji naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego. Red. R Czepko. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007; 59-66.
- [3] Ząbek M. Samoistne krwaki śródmożgowe. W: Zarys neurochirurgii. Red. M Ząbek, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999; 401-412.
- [4] Steiner Th i wsp. Krwotok śródmożgowy w przebiegu leczenia doustnymi antykoagulantami. *Neurologia po Dyplomie* 2006; 1: 2: 15-23.

[5] Zderkiewicz E. Spontaniczne krwaki śródmożgowe. *Neur Neurochir Pol* 1997; 31: 5: 999-1011.

[6] Bilbao G i wsp. A prospective study of a series of 356 patients with supratentorial spontaneous intracerebral haematomas treated in Neurosurgical Department. *Acta Neurochir* 2005; 147: 823-829.

[7] Garibi J i wsp. Prognostic factors in series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *British Journal of Neurosurgery* 2002; 16: 355-361.

[8] Mendelew AD i wsp. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387-397.

[9] Shahid Siddique M i wsp. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *British Medical Bulletin* 2000; 56: 2: 444-456.

[10] Bidziński J i wsp. Leczenie zachowawcze krwaków śródmożgowych i dynamika ich wchłaniania. *Neur Neurochir Pol* 1989; 23: 27.

[11] Schirmer M. Neurochirurgia. Red. P. Słoniewski. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 1998; 243-261.

[12] Zderkiewicz E i wsp. Krwaki śródmożgowe w materiale Kliniki Neurochirurgii AM w Lublinie 1996; 30: 4: 617-624.

[13] Nowak S i wsp. Krwaki śródmożgowe urazowe i samoistne. *Neur Neurochir Pol* 1992; supl. 1: 267-271.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jacek Stypuła
Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: grajastyp@neostrada.pl

INDYWIDUALIZACJA PROCESU REHABILITACJI U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM PO ARTROPLASTYCE BIODRA - STUDIUM DWÓCH PRZYPADKÓW

INDIVIDUALIZATION OF THE REHABILITATION AFTER HIP ARTHROPLASTY
IN THE ELDERLY PATIENTS – TWO CASE STUDIES

Magdalena Wilk

Zakład Rehabilitacji w Schorzeniach Narządu Ruchu, Instytut Fizjoterapii

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Bogusław Frańczuk

Krakowskie Centrum Rehabilitacji

Dyrektor KCR: mgr Teresa Zalewińska-Cieślik

STRESZCZENIE

Główną przyczyną dolegliwości bólowych i hipokinezy u osób starszych są występujące zmiany patologiczne w układzie narządu ruchu. Dominuje tutaj choroba zwyrodnieniowa stawów, która jest chorobą cywilizacyjną. Z kolei artroplastyka z użyciem endoprotezy, będąca leczeniem z wyboru u osób starszych, niesie spore ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych, jak również związanych z akinezą. Bardzo ważne jest więc, aby odpowiednio zindywidualizowany program usprawniania został wdrożony już przed zabiegiem operacyjnym, a po artroplastyce odpowiednio zintensyfikowany pozwolił nie tylko na zapobieżenie powikłaniom, ale również na odzyskanie samodzielności pacjenta w lokomocji i w wykonywaniu czynności życia codziennego.

W pracy przedstawiono program postępowania rehabilitacyjnego wdrożony w Krakowskim Centrum Rehabilitacji u dwóch pacjentów w wieku 91 i 95 lat, którym z powodu zmian zwyrodnieniowych założono endoprotezy całkowite stawów biodrowych. W obu przedstawionych przypadkach uzyskano bardzo dobre wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: artroplastyka biodra, rehabilitacja osób starszych.

SUMMARY

The main reason of pain and hipokinesia among old people are pathological changes that appear in the system of organ of motor system. The degeneration of joints is dominative disease. It is also a civilization disease. Next, arthroplasty with the use of endoprosthesis as a treatment of choice among old people, brings substantial risk of appearance of perioperative complication as well as those connected with akinesia. An important thing is then a proper program of improvement entered before operative procedure and after surgery it should be properly intensified which would let not only prevent complication but also regain self-dependence of patient in locomotion and performance of activities of everyday activities.

In this research is presented the program of rehabilitation conduct initiated in the Cracow Centre of Rehabilitation on two patients aged 91 and 95. Because of degeneration changes those patients were installed complete endoprosthesis of hip-joints. In both cases very good results of treatment were obtained.

Key words: hip arthroplasty, rehabilitation in the elderly patients.

WSTĘP

Wydłużające się średni i maksymalny wiek mieszkańców Europy i zwiększający się udział w populacji osób starszych coraz częściej zmuszają do opracowywania zindywidualizowanych programów leczenia schorzeń wieku

starczego. W badaniach przeprowadzonych w Polsce w latach 2002-2004 na grupie 94 stulatków stwierdzono, że charakteryzują się oni stosunkowo dużą sprawnością ruchową, a mężczyźni mający nieliczny udział stanowią w porównaniu z kobietami grupę bardziej wyselekcjonowaną o większej sprawności ruchowej [1]. Znaczącym

problemem w okresie późnej starości są zaburzenia w wykonywaniu czynności życia codziennego i chodu. Zazwyczaj są one wynikiem różnych schorzeń, a także zmian inwolucyjnych związanych z procesem starzenia się [2]. Jednym z najczęściej występujących schorzeń, nierzadko prowadzącym do inwalidztwa, są zmiany zwyrodnieniowo-zniekształcające stawów, określane mianem choroby cywilizacyjnej. Są one główną przyczyną dolegliwości bólowych i hipokinezy, która ma szczególnie negatywny wpływ na organizm w tym wieku [3]. Leczeniem z wyboru jest artroplastyka z użyciem endoprotezy całkowitej stawu, jednak jak każdy duży zabieg operacyjny u osób starszych niesie spore ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych, jak również związanych z akinezą [4]. Stąd bardzo istotne znaczenie ma odpowiednie przygotowanie pacjenta oraz wczesna mobilizacja pooperacyjna, pionizacja i rehabilitacja [5]. Kompleksowy program usprawniania wdraża się przed zabiegiem operacyjnym. Po artroplastyce odpowiednio zintensyfikowany program zapobiega powikłaniom i zmierza do umożliwienia pacjentowi odzyskania samodzielności w lokomocji i w wykonywaniu czynności życia codziennego [6, 7]. W indywidualnym programie usprawniania muszą być uwzględnione wszystkie somatyczne i psychiczne ograniczenia, a jako cel najczęściej określa się zachowanie maksymalnej sprawności i samodzielności chorego oraz zapobieganie zbędnej instytucjonalizacji. Odpowiednio prowadzona rehabilitacja i opieka domowa opóźnia lub pozwala uniknąć inwalidztwa i nieporadności wymagających często umieszczenia pacjenta w instytucjonalnych ośrodkach opiekuńczych. Należy podkreślić, że sprawność ruchowa nieodłącznie wiąże się z możliwością wykonywania czynności życia codziennego, a tym samym z lepszą jakością życia osób starszych.

Opis przypadku pierwszego

W 2003 roku na oddziale chirurgii urazowej, ortopedii i rehabilitacji Krakowskiego Centrum Rehabilitacji była leczona pacjentka (E. R. hist. choroby nr 4564) lat 95, obywatelka brytyjska. W wywiadzie zgłaszała skargi na dolegliwości bólowe obu stawów biodrowych od 5 lat (zwłaszcza silne po stronie lewej) i występujące w ostatnim półroczu znaczne ograniczenie sprawności lokomocyjnej. Badanie radiologiczne wykazało znacznego stopnia zmiany zwyrodnieniowo-deformacyjne obu stawów biodrowych, a zwłaszcza lewego. Dotychczas była leczona zachowawczo. Zabieg operacyjny założenia endoprotezy w Anglii był kilkakrotnie odwołany prawdopodobnie z powodu wieku pacjentki. W wywiadzie pacjentka podała, że dotychczas nie chorowała. Przy przyjęciu stwierdzono w obrazie radiologicznym klatki piersiowej pola płucne nieco rozedmowe, niewykazujące zaciemnień; serce leżące o silnie akcentowanej lewej komorze, aorta

sklerotyczna z blaszkami zwapnień, nieco poszerzona w łuku. Badanie zakresu ruchów w obu stawach biodrowych ograniczone bólowo, ruchy bierne: w stawie biodrowym lewym zgięcie 70°, wyprost 0°, odwodzenie 5°, przywodzenie 5°, rotacja wewnętrzna 0°, rotacja zewnętrzna 10°; w stawie biodrowym prawym zakresy ruchów w granicach normy dla wieku. Pacjentka poruszała się samodzielnie z dużym wysiłkiem na bardzo krótkim dystansie z pomocą kul łokciowych. W ocenie dolegliwości bólowych według skali wizualno-analogowej VAS otrzymała 10 pkt – w trakcie chodu i 6 pkt w pozycjach statycznych. W 9 dobie pobytu (ze względu na trudności w zabezpieczeniu krwi do zabiegu) wykonano zabieg artroplastyki biodra lewego przy użyciu całkowitej protezy cementowej. Czas oczekiwania na operację wykorzystano na prowadzenie rehabilitacji pacjentki przed zabiegiem (ćwiczenia czynne, wspomagane, izometryczne, oddechowe) oraz naukę kontrolowanego obciążania kończyny dolnej prawej. Zabieg i przebieg pooperacyjny bez powikłań, poza przejściową infekcją dróg moczowych, a rana operacyjna zagojona przez rychłozrost. Od 2 doby rehabilitacja pooperacyjna prowadzona na oddziale ortopedii i kontynuowana przez 2 tygodnie na oddziale rehabilitacji według przedstawionego indywidualizowanego programu postępowania. Łączny czas hospitalizacji wyniósł 4 tygodnie.

Opis przypadku drugiego

W 2004 roku na oddział chirurgii urazowej, ortopedii i rehabilitacji Krakowskiego Centrum Rehabilitacji został przyjęty pacjent, obywatel brytyjski w wieku 91 lat (A. S. hist. choroby nr 4851) do planowego zabiegu artroplastyki biodra prawego z powodu zmian zwyrodnieniowych. Chory skarżył się na wieloletnie dolegliwości bólowe, które nasiliły się w ciągu 6 ostatnich miesięcy i powodowały znaczne ograniczenie lokomocji tak, że w ostatnim roku nie mógł już grać w golf. Na podstawie wywiadu ustalono, że u chorego występuje przerost prostaty, zdiagnozowany (i nieleczony) w 2000 roku nowotwór płuca lewego i od tego czasu utrzymujące się trudności w oddychaniu. Pacjent podał, że palił od 11. do 62. roku życia tytoń, a także pił małe ilości whisky. W okresie od 2000-2004 wystąpiła pięciokrotnie odma opłucnowa prawostronna po wypadku komunikacyjnym. Ponadto w wywiadzie stwierdzono, że podczas pracy w Indiach w latach 1928-1947 chorował na malarię, a w roku 1933 na dur plamisty. W 85. roku życia miał operację przepukliny pachwinowej, obustronnie. Z tych powodów pacjent był dwukrotnie dyskwalifikowany w Anglii od zabiegu endoprotezoplastyki. Pacjent w bardzo dobrym kontakcie intelektualnym, znając podwyższone ryzyko operacji, nalegał na jej przeprowadzenie. W naszym Ośrodku podjęto się przeprowadzenia leczenia operacyjnego,

mimo znacznego obciążenia internistycznego. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej przy przyjęciu stwierdzono: pola płucne nieco rozedmowe, duży guz 6 x 7 cm w płucu lewym rzutujący się na łuk aorty, we wnętrzu lewej widoczne niewielkie zacienienia mogące odpowiadać powiększonym węzłom chłonnym, drobne zagęszczenia nad prawą kopułą przepony mogące być znacznikami meta, serce leżące o powiększonej lewej i prawej komorze, aorta z blaszkami zwapnień. W badaniu stwierdzono skrócenie prawej kończyny dolnej o 1,5 cm (długość względna), ograniczenie ruchów w stawie biodrowym prawym: zginanie 90°, prostowanie 0°, odwodzenie 0°, przywodzenie 5°, rotacja wewnętrzna 5°, rotacja zewnętrzna 5°; w stawie biodrowym lewym zakresy ruchów w granicach normy dla wieku. Pacjent poruszał się samodzielnie na krótkim dystansie, korzystając z kul łokciowych, ale z dużym wysiłkiem i utykaniem na kończynę dolną prawą spowodowanym głównie dolegliwościami bólowymi znacznego stopnia. W ocenie dolegliwości bólowych według skali wizualno-analogowej VAS pacjent otrzymał 8 pkt – w trakcie chodu i 5 pkt w pozycjach statycznych. Ponadto u pacjenta stwierdzono obrzęki w obrębie kończyn dolnych, z tego też powodu od kilku lat nosił pończochy przeciwzakrzepowe.

Po przyjęciu na oddział w okresie przedoperacyjnym rozpoczęto usprawnianie (ćwiczenia czynne, wspomagane, izometryczne, oddechowe) oraz pozycje i ćwiczenia przeciwobrzękowe, a także naukę chodu o kulach i naukę kontrolowanego obciążania kończyny dolnej prawej.

Zabieg operacyjny założenia endoprotezy całkowitej cementowej przeprowadzono w 4 dobie po przyjęciu do szpitala, przebieg pooperacyjny bez większych powikłań, poza przejściowym uporczywym obniżeniem poziomu sodu i potasu we krwi oraz krótkotrwałą infekcją dróg moczowych. Rana pooperacyjna zagojona przez rychłozrost. Łączny czas hospitalizacji wyniósł 4 tygodnie.

3 doba	ćwiczenia oddechowe ćwiczenia izometryczne kończyny operowanej CPM (w sumie 120 min) ćwiczenia bierne kończyny operowanej ćwiczenia czynne kończyny zdrowej i kończyn górnych pionizacja chodzenie przy łóżku z balkonikiem z 30% obciążaniem operowanej kończyny
4-6 doby	ćwiczenia oddechowe ćwiczenia izometryczne kończyny operowanej CPM (w sumie 120 min) ćwiczenia bierne kończyny operowanej ćwiczenia czynne kończyny zdrowej i kończyn górnych chodzenie z balkonikiem z 50-80% obciążaniem operowanej kończyny
7 doba	ćwiczenia oddechowe ćwiczenia izometryczne kończyny operowanej CPM (w sumie 120 min) ćwiczenia bierne kończyny operowanej ćwiczenia czynne kończyny zdrowej i kończyn górnych chodzenie o kulach łokciowych z obciążaniem operowanej kończyny
8-12 doby	ćwiczenia oddechowe CPM (w sumie 180 minut) ćwiczenia czynne kończyn dolnych ćwiczenia czynne kończyn górnych chodzenie o kulach łokciowych z obciążaniem operowanej kończyny
13 doba	ćwiczenia oddechowe CPM (w sumie 180 minut) ćwiczenia czynne kończyn dolnych ćwiczenia czynne kończyn górnych chodzenie o kulach łokciowych z obciążaniem operowanej kończyny
14-16 doby	ćwiczenia oddechowe CPM (w sumie 180 minut) ćwiczenia czynne kończyn dolnych ćwiczenia czynne kończyn górnych chodzenie o jednej kuli łokciowej z obciążaniem operowanej kończyny nauka chodzenia po schodach (3,6, 8 stopni)
17 doba i kolejne	ćwiczenia oddechowe CPM (w sumie 180 minut) ćwiczenia czynne kończyn dolnych ćwiczenia czynne kończyn górnych próby chodzenia bez kul łokciowych

Program rehabilitacji

Pacjentów od drugiej doby po operacji poddano rehabilitacji, której szczegółowy program postępowania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Program usprawniania

Czas	
1 doba	ćwiczenia oddechowe
2 doba	ćwiczenia oddechowe ćwiczenia izometryczne kończyny operowanej CPM (w sumie 120 min) ćwiczenia bierne kończyny operowanej ćwiczenia czynne kończyny zdrowej i kończyn górnych

W programie zastosowano ciągły ruch bierny (CPM) za pomocą aparatów elektryczno-szynowych typu Artromot-K2 produkcji niemieckiej Ortmot Medizintechnik GmbH. Ćwiczenia na szynach stosowano dwa razy dziennie, średni czas to 1,5 godziny. Natomiast pozostałe ćwiczenia prowadzono cztery do pięciu razy dziennie, średnio przez 45 minut. Pomimo podania wartości średnich czasów ćwiczeń ich czas zawsze był dostosowywany i indywidualizowany do aktualnego stanu i samopoczucia pacjenta zarówno przed, jak i w trakcie ćwiczeń oraz każdorazowo przerywany przy pierwszych oznakach zmęczenia. Od trzeciej doby rozpoczynano pionizację i naukę chodzenia najpierw o balkoniku, następnie o kulach łokciowych, zwięk-

szając stopniowo dystans i siłę obciążania operowanej kończyny. Ok. 14-16 doby od operacji pacjentów uczono wchodzenia i schodzenia ze schodów, zwiększając stosownie liczbę stopni. Od 14 doby wprowadzano chodzenie o jednej kuli łokciowej. Przed wypisem ze szpitala oceniono zakresy ruchów w operowanym stawie biodrowym i stwierdzono, że zastosowane leczenie pozwoliło w obu przypadkach na osiągnięcie dobrej sprawności ruchowej, przede wszystkim lokomocyjnej, stosownej do wieku zdrowych osób w wieku starszym, dystans chodu uległ zwiększeniu, a pacjenci poruszali się samodzielnie o jednej kuli łokciowej bez dolegliwości bólowych, z pełnym obciążaniem operowanej kończyny. Wraz z wypisem ze szpitala pacjenci otrzymali zalecenia dotyczące dalszych ćwiczeń domowo-ambulatoryjnych.

OMÓWIENIE

W obu przypadkach podjęto się leczenia operacyjnego starszych pacjentów, mimo ich dużego obciążenia internistycznego. Stosując przyjęty sposób postępowania rehabilitacyjnego i dostosowując go do wieku i możliwości każdego z pacjentów, uzyskano w ciągu 4-tygodniowego leczenia bardzo dobre wyniki. Należy jednak podkreślić, że mimo podeszłego wieku obu przedstawianych osób, choroby nowotworowej u jednej z nich, ich wiek biologiczny, a przede wszystkim dobra komunikatywność, sprawność intelektualna i co najważniejsze chęć współpracy z fizjoterapeutą sprawiły, że po prawidłowo przeprowadzonych operacjach uzyskali tak dobre wyniki leczenia, które, jak sami podkreślali, zapewniły im lepszą jakość dalszego życia, uwolniły od bólu i umożliwiły samodzielność

lokomocyjną przez następne lata (badania kontrolne przeprowadzono w 2006 r.). Tym samym wykazano, że zaproponowany sposób postępowania rehabilitacyjnego stosowany w Krakowskim Centrum Rehabilitacji, nieco zmodyfikowany dla osób w wieku podeszłym, może przynosić bardzo dobre rezultaty i godny jest stosowania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kupisz-Urbańska M, Broczek K, Mossakowska M. Ocena sprawności ruchowej polskich stulatków – wybrane zagadnienia. *Gerontologia Polska* 2006; 14: 1: 36-40.
- [2] Żak M. Rehabilitacja osób po 80 roku życia z zaburzeniami czynności życia codziennego. *Gerontologia Polska* 2005; 13: 3: 200-205.
- [3] Januszko L. Rehabilitacja w geriatrici. W: *Rehabilitacja Medyczna*. T. 2. Red. A Kwolek. Wydawnictwo Urban & Partner, Wrocław 2003; 541-549.
- [4] Brander VA, Malhortra S, Jet J i wsp. Outcome of hip and knee arthroplasty in person aged 80 years and older. *Clin Orthop* 1997; 345: 67-78.
- [5] Palmer RM. Perioperative care of the elderly patient. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73: suppl 1: 106-110.
- [6] Pąchalska M, Talar J, Frańczuk B i wsp. „Towards a Better Life”: a program of comprehensive rehabilitation for elderly patients following revision hip arthroplasty. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2001; 3: 2: 75-83.
- [7] Suetta Ch. Muscle function in the elderly after hip-replacement surgery. *Danish Medical Bulletin* 2004; 51: 4: 430.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Wilk
Krakowskie Centrum Rehabilitacji
30-224 Kraków, Al. Modrzewiowa 22
e-mail: magwilk@poczta.fm

PIERWOTNA ŻÓŁCIOWA MARSKOŚĆ WĄTROBY - NAJCZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄCA CHOROBA AUTOIMMUNIZACYJNA WĄTROBY

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS THE MOST FREQUENTLY
OCCURRING AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

Ewa Dutkiewicz^{1, 2}, Wiesław Kryczka^{2, 3}, Agata Horecka-Lewitowicz⁴

¹ Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz

² Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zakaźny

³ Zakład Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Pielęgniarstwa Internistycznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Marianna Janion

⁴ Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: dr hab. Monika Szpringer

STRESZCZENIE

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW; PBC – Primary Biliary Cirrhosis) jest specyficznie narządowo postępującą autoimmunizacyjną chorobą wątroby definiowaną przez krążące autoprzeciwciała przeciwmityochondrialne (AMA-M2), destrukcję małych międzyzrazikowych i płatowych przewodów żółciowych z odczynem zapalnym, progresję w kierunku marskości i niewydolności wątroby. W IV stadium zaawansowania PŻMW obserwowano wzrost zachorowań na raka pierwotnego wątroby – hepatomy (HCC). Aktualne teorie dotyczące etiopatogenezy PŻMW zakładają, że choroba ta rozwija się wskutek niewłaściwie ukierunkowanej reakcji immunologicznej stymulowanej czynnikiem środowiskowym bądź infekcyjnym u osób predysponowanych genetycznie. Najczęściej występuje u kobiet w średnim wieku, które chorują ok. 13-krotnie częściej niż mężczyźni.

Artykuł zawiera informacje na temat patogenezy, diagnostyki i kliniki PŻMW.

Słowa kluczowe: Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW), przeciwciała przeciwmityochondrialne AMA, patogeneza, przebieg kliniczny.

SUMMARY

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an organ-specific autoimmune liver disease characterized by the presence of antimyochondrial antibodies (AMA-M2) and the destruction of small intrahepatic bile ducts with portal inflammation, induces liver cirrhosis and failure. PBC in the advanced stage, corresponding to PBC stage IV, was shown in the past to be associated with an increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC). PBC is a progressive chronic disease, develops in subjects genetically predisposed, as a consequence of wrongly oriented immune reaction stimulated by an environmental or infectious factor. Occurs most frequently in middle-aged women who fall ill about 13-fold more often than men.

In this article we provide information on the pathogenesis, diagnosis and clinical courses of PBC.

Key words: Primary Biliary Cirrhosis (PBC), Anti Mitochondrial Antibody (AMA), pathogenesis, clinical course of PBC, complications.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW; PBC – Primary Biliary Cirrhosis) jest postępującą chorobą przewlekłą, polegającą na niszczeniu międzyzrazikowych i płatowych przewodów żółciowych,

zmierzającą w kierunku marskości i niewydolności wątroby [1, 2]. Najczęściej występuje u kobiet w średnim wieku, które chorują około 13-krotnie częściej niż mężczyźni [3].

Rozwój medycyny diagnostycznej przyczynił się niewątpliwie do wzrostu wykrywalności chorób z autoagresji, m.in. pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Zaawansowane stadium koresponduje ze wzrostem zachorowań na raka pierwotnego wątroby [4, 5], zatem istotne jest wczesne rozpoznawanie i leczenie tej choroby.

PŻMW występuje u wszystkich ras i klas ludności. Chorobowość średnia określana jest na 25-40 przypadków na 100 000 osób, zapadalność 2,7-3,5 przypadków nowo zarejestrowanych na 100 000 ludności. Znacznie większą chorobowość 90/100 000 obserwujemy u kobiet w wieku 35-60 lat. Wbrew wcześniejszym doniesieniom PBC występuje również u dzieci [6].

W 1851 roku Addison i Gull po raz pierwszy opisali związek świądu skóry z chorobą wątroby, a następnie w 1876 Hanot określił obserwowane zmiany jako marskość przerostową z żółtaczką. W 1949 roku MacMahon zastosował termin żółtakowatego zapalenia dróg żółciowych *xanthomatous biliary cirrhosis*. Termin pierwotna żółciowa marskość wątroby został wprowadzony przez Ahrensa i wsp. w roku 1950 [7]. W 1965 roku Rubin i wsp. opisali niszczenie wewnątrz-wątrobowych przewodów żółciowych, towarzyszące temu schorzeniu i zaproponowali nazwę *nonsuppurative destructive cholangitis* (nieropiejące niszczące zapalenie dróg żółciowych) [8].

Charakterystyczne dla PŻMW przeciwciała przeciwmitchondrialne (AMA – Anti Mitochondrial Antibody) po raz pierwszy wykrył w 1965 roku Walker przy pomocy pośredniej immunofluorescencji [9]. Przeciwciała te nie są specyficzne tylko dla tej choroby. Występują także w polekowych uszkodzeniach wątroby toczniu trzewnym, kardiomiopatii, gruźlicy i innych schorzeniach.

Dla PŻMW najbardziej charakterystyczne są przeciwciała przeciwmitchondrialne, anty M2, M4, M8 i M9 [10] [11]. Przeciwciała anty M2 występują u 98% chorych, są najlepiej poznane i wysoce specyficzne. Antygen M2 to podjednostki E1, E2 i E3 kompleksu dehydrogenaz 2-oksy-kwasów, głównie dehydrogenazy pirogronianowej (E1), dehydrogenazy kwasu liponowego (E3) i acetylotransferazy (E2), umiejscowione w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, oraz białko X [12] (tab. 1).

W ostatnich latach interesujące spostrzeżenie wysunięto dzięki zastosowanej metodzie Western Blot. Wykazano, że podjednostki E2 i E1 dehydrogenaz 2-oksy-kwasów w kompleksach zapoczątkowują apoptozę komórek poprzez TRAIL (TNF-related apoptosis inducing necrotic) [13].

Inne przeciwciała przeciwmitchondrialne reagują z antygenami zlokalizowanymi na zewnętrznej błonie mitochondrialnej [14]. Należą do nich przeciwciała anty M4 oraz anty M8, które występują łącznie z przeciwciałami anty M2 i mogą mieć związek z ostrzejszym przebiegiem PŻMW. Razem z antygenami M2 mogą także występować przeciwmitchondrialne przeciwciała anty M9, skierowane przeciwko fosforylacji glikogenowej. Oznaczenie przeciwciał przeciwmitchondrialnych anty M9 może być pomocne w rozpoznaniu wczesnego stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Jeżeli w PŻMW występują tylko przeciwciała anty M9, rzadko dochodzi do postępu zmian histologicznych, a przebieg choroby jest łagodniejszy [15].

W przebiegu PŻMW stwierdza się także przeciwciała skierowane przeciwko antygenom błony jądrowej, tj. białku kompleksu porowego otoczki jądrowej gp210, gp 62 czy białku blaszki wewnętrznej otoczki jądrowej będącej receptorem dla laminy B (anty-LBR, Lamin B Receptor) [16].

Patogeneza PŻMW

Aktualne teorie dotyczące etiopatogenezy PŻMW zakładają, że choroba ta rozwija się wskutek niewłaściwie ukierunkowanej reakcji immunologicznej stymulowanej czynnikiem środowiskowym bądź infekcyjnym u osób predysponowanych genetycznie [17].

Dowodem na autoimmunologiczną patogenezę przewlekłej żółciowej marskości wątroby są przeciwciała antymitchondrialne, które swoiście reagują ze składową E2 kompleksów enzymatycznych [18]. Antygenami dla AMA są kompleksy enzymatyczne dehydrogenazy pirogronianowej (PDC – Pyruvate Dehydrogenase Complex), dehydrogenazy rozgałęzionych 2-oksy kwasów i dehydrogenazy kwasu 2-oksyglutarowego, które znajdują się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej [19]. W zdrowej wątrobie AMA wiążą się głównie z nabłonkiem dróg żółciowych, o wiele rzadziej z hepatocytami, chociaż w hepatocytach

Tabela 1. Przeciwciała przeciwmitchondrialne w PŻMW [13]

Stwierdzane przeciwciała	Antygeny	Korelacja kliniczna
Anty-M2	kompleksu dehydrogenaz 2-oksy-kwasów,	Specyficzny dla PŻMW
Anty-M9	Fosforylaza glikogenowa	Niespecyficzny
Anty-M4	Oksydaza tiolowa	Koreluje z ciężkością przebiegu PŻMW
Anty-M8	nieznany	nieznana

liczba mitochondriów jest wyższa niż w komórkach nabłonka dróg żółciowych [20]. W PŻMW wykazano również, ekspresję antygeny BB1 i B7 oraz międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 (ICAM-1= InterCellular Adhesion Molecule) na nabłonkach małych przewodników żółciowych. Ważnym argumentem przemawiającym za immunologicznym tłem choroby jest występowanie u chorych zaburzeń transformacji limfocytów i zahamowanie migracji leukocytów. W naciekach zapalnych w obszarze uszkodzonych przewodników żółciowych wykazano obecność limfocytów Tc z koreceptorami CD8 dla białek kodowanych przez geny MHC I i limfocytów Th z koreceptorami CD4 dla białek kodowanych przez geny MHC II. Aby aktywować limfocyty Tc lub Th w celu namnożenia i różnicowania w kierunku komórki efektorowej, komórki prezentujące antygen wysyłają równocześnie dwa rodzaje sygnałów. Pierwszym sygnałem jest antygen na powierzchni białka kodowanego przez geny MHC, rozpoznawany przez receptor na powierzchni limfocyty T. Drugi sygnał przesyłają białka kostymulatorowe, głównie B7 (CD80 i CD86), rozpoznawane przez koreceptor CD 28 na powierzchni limfocytów T. Jeżeli limfocyt T otrzyma tylko pierwszy sygnał, ulega apoptozie albo traci zdolność do proliferacji i różnicowania się nawet w przypadku pojawienia się później sygnału drugiego [21]. Ekspresja antygenów BB1 i B7 oraz ICAM-1 stwarza duże prawdopodobieństwo uszkodzenia dróg żółciowych przez cytotoksyczne limfocyty T [22]. Rezultatem odpowiedzi immunologicznej jest niszczenie przewodów żółciowych, apoptoza komórek i postępujące włóknienie tkanki wątrobowej. W destrukcji przewodów żółciowych przypisuje się pewną rolę kompleksom immunologicznym, które odłożone w tkankach uwalniają wazoaktywne aminy z płytek krwi, enzymy lizosomalne z granulocytów obojętnochłonnych i indukują cytotoksyczność limfocytów T [23].

U osób rasy kaukaskiej stwierdzono związek między wystąpieniem PŻMW a haplotypem DR B1* 0801 HLA, w Japonii z haplotypem DR B1*0803, we Włoszech zaś z obecnością haplotypu DR B1*11. Mimo związku PŻMW w różnymi haplotypami, polimorfizmu HLA nie uważa się za główny czynnik wpływający na podatność i kliniczny obraz PŻMW [24].

Już w latach 90. XX wieku zaobserwowano, że zakażenia niektórymi szczepami *Escherichia coli* mogą powodować zaburzenia autoimmunologiczne spotykane u pacjentów z PŻMW. Dowodem na udział *E.coli* w patogenezie PŻMW jest wykrycie tzw. form R *Escherichia coli* w drogach żółciowych tych pacjentów i obecność w ich hepatocytach lipidu A pochodzącego z *E.coli* [25]. W 2003 roku Selmi i wsp. zasugerowali, że *Novosphingobium aromati-*

civorans może mieć udział w ujawnieniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby u ludzi. Wykazali, że ludzka dehydrogenaza PDC-E2 (będąca najsilniejszym antygenem dla przeciwciał mitochondrialnych M2, charakterystycznych dla PŻMW) ma identyczny układ aminokwasów z sekwencją aminokwasów białka występującego w *Novosphingobium aromaticivorans* [26]. Ostatnio doniesiono o wyizolowaniu z grudek limfatycznych pacjentów z PŻMW genu betaretrowirusa komplementarnego do genomu MMTV (Mouse Mammary Tumor Virus) wykrytego u myszy [27].

Rozpoznanie PŻMW

Do rozpoznania PBC niezbędne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch z trzech kryteriów:

1. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, GGTP, bilirubiny i IgM.
2. Stwierdzenie przeciwciał AMA, w tym przeciw kompleksowi dehydrogenaz 2-oksy kwasów (M2), przeciwko mięśniom gładkim (SMA), przeciwtarczycowych i przeciwjądrowych.
3. Typowy obraz histologiczny wycinka pobranego podczas biopsji wątroby.

W ustaleniu rozpoznania pomocne jest:

- Współistnienie schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, sklerodermia, zapalenie tarczycy, choroba Raynauda, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty i pęcherzyca.
- Rodzinne występowanie (wykrywanie krążących przeciwciał u krewnych).

W diagnostyce PŻMW najważniejsze znaczenie mają przeciwciała AMA, szczególnie anty M2, M4, M8 i M9 [28].

U chorych z PŻMW stwierdza się podwyższone aktywności fosfatazy alkalicznej i gammaglutamylotranspeptydazy tzw. wskaźników biochemicznych cholestazy w surowicy krwi. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do wzrostu stężenia bilirubiny, co stanowi zły objaw prognostyczny. Wzrostem stężenia enkefalin, wskutek obniżenia aktywności enzymów degradujących w wątrobie [29], próbuje się tłumaczyć powstawanie świądu u pacjentów z cholestatycznymi schorzeniami wątroby.

Pewne znaczenie diagnostyczne przypisuje się zmienionej immunoglobulinie M, która wykazuje zwiększoną zdolność do precypitacji i wiązania składnika C3 dopełniacza niż prawidłowa IgM. W przeciwieństwie do IgM osób zdrowych, która jest pentamerem, IgM u osób z PŻMW jest monomerycznym [30].

Do rozpoznania choroby nie jest konieczna ocena histopatologiczna biopsji wątroby, ale ma istotne znaczenie w ocenie stanu zaawansowania schorzenia.

W obowiązującej międzynarodowej klasyfikacji histologicznej wyróżnia się cztery stopnie nasilenia zmian destrukcyjnych [31].

- stadium I (portal hepatitis) – nacieki z komórek jednojądrowych wokół przewodników żółciowych powodujące niszczenie nabłonka;
- stadium II (periportal hepatitis) – zmiany okołowrotne z proliferacją przewodników żółciowych oraz początki włóknienia;
- stadium III (septal/necrosis/fibrosis) – reakcja przewodnikowa; nacieki zapalne w przestrzeniach okołowrotnych; żółciowa martwica kęsowa; zanik przewodników żółciowych; włóknienie;
- stadium IV (cirrhosis) – dokonana marskość wątroby cechy fragmentacji miększu.

Przebieg kliniczny PŻMW

Klasyfikację kliniczną (V stadiów) pierwotnej żółciowej marskości wątroby zaproponowali Schaffner i Popper w 1983 roku. Wyróżnili:

- stadium I (bezoobjawowe) – możliwy jest niewielki świąd skóry, nieznaczne powiększenie wątroby, podwyższona aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) i fosfatazy zasadowej (ALP) oraz przeciwciała przeciwmitochondrialne w surowicy krwi. Chorzy odczuwają przewlekłe zmęczenie;
- stadium II oligosymptomatyczne – dokuczliwym i dominującym objawem u wielu chorych jest świąd skóry z towarzyszącym powiększeniem wątroby, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych i obecnością przeciwciał AMA w surowicy krwi. Ponadto stwierdzone jest wysokie stężenie IgM i cholesterolu;
- stadium III objawowe bezzółtaczkowe (*Symptomatic anicteric stage*) – nasilenie świądu skóry, ze zmianami w postaci przeczosów, ksantomatów, suchość jamy ustnej i spojówek, pojawienie się rumienia na dłoniach, znamion pajęczkowych, jak również hepatomegalia (u 70%) i splenomegalia (u 20%). Obserwowano początki nadciśnienia wrotnego, osteoporozy. W surowicy stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, wzrost stężenia bilirubiny, IgM i hipercholesterolemię;
- stadium IV żółtaczkowe (*Icteric stage*) – nasilają się zmiany spotykane we wcześniejszych okresach, głównie żółtaczka, bilirubina zwykle powyżej 5 mg/dl, obniżenie stężenia albumin, wskaźnika protrombiny, inne zaburzenia hemostazy i osteoporoza (z konsekwencjami w postaci patologicznych złamań);
- stadium V końcowe (*Final stage*) – wszystkie objawy zrekomensowanej marskości wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego i encefalopatii.

Nierzadko u pacjentów z PŻMW stwierdzamy symptomy innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak: Zespół Sjögrena, autoimmunologiczne choroby tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, ograniczoną twardzinę, niedokrwistość złośliwą, celiakię, toczeń rumieniowaty układowy, bielactwo, zespół Raynauda, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie tarczycy.

Powikłania PŻMW [32]

- Kamica pęcherzykowa
- Wewnątrzwydzielnicza niedoczynność trzustki
- Zaburzenia okulistyczne – niedobór wit. A
- Nowotwory [33]: HCC częściej u mężczyzn niż u kobiet
- Zaburzenia hemostazy – niedobór wit. K
- Niedokrwistość, małopłytkowość
- Zaburzenia układu kostnego – osteopatia, złamania spontaniczne, osteoporoza, osteomalacja
- Nadciśnienie wrotne – żylaki przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa
- Kwasica metaboliczna nerkopochodna
- Polineuropatia żółtaczkowa

Leczenie PŻMW

Nie ma skutecznej metody leczenia przyczynowego PŻMW. Leczenie PŻMW jest objawowe i zależy od stonienia zaawansowania choroby.

Pierwszym istotnym problemem terapeutycznym jest uporczywy świąd skóry, nierzadko będący przyczyną zaburzeń nerwicznych. U niektórych chorych skuteczna bywa cholestyramina (max. dawka 8-30 g/dobę), która uśmierza świąd i obniża stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi. Niestety cholestyramina nie łagodzi trwale świądu i wówczas możemy dołączyć małe dawki fenobarbitalu (120-160 mg/dobę). W leczeniu PŻMW nieskutecznie były próby stosowania sterydów, azathiopryny, cyclosporyny, methotrexatu, kolchicyny, penicillaminy i innych.

Lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PŻMW jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA), stosowany w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Poprawia on wskaźniki laboratoryjne cholestazy, ustępują objawy kliniczne i poprawiają się obrazy histologiczne biopsji wątroby [34]. UDCA jest zwykle dobrze tolerowany, co pozwala na wieloletnie leczenie. Hamuje absorpcję w jelicie toksycznych hydrofobowych kwasów żółciowych, stabilizuje błony komórkowe hepatocytów, eliminuje część hepatotoksycznych endogennych kwasów żółciowych, działa żółciopędnie i zapobiega krystalizacji cholesterolu w żółci, a także zmniejsza ekspresję antygenów układu zgodności tkankowej HLA klasy I i II. W badaniach klinicznych były próby leczenia PŻMW przy pomocy UDCA i metotreksatu,

jak również UDCA, prednizolonu i kolchicyny oraz UDCA z metotreksatem i kolchicyną.

Osteoporozę i osteopenię współistniejącą z PŻMW leczy się w zależności od stopnia zaawansowania choroby według powszechnie przyjętych procedur medycznych.

W schyłkowym okresie PŻMW leczeniem z wyboru jest przeszczep wątroby. Rok po transplantacji przeżywa ok. 80% chorych, a 5 lat ponad 60%. Transplantację wątroby wymuszają: pogarszająca się jakość życia, narastająca cholestaza i pogarszająca się zdolność syntetyzująca wątroby. Wskazania do transplantacji wątroby opracowane w Klinice Mayo opierają się na monitorowaniu stężenia bilirubiny, albumin, długości czasu protrombinowego, obecności lub braku obwodowych obręzków oraz wieku chorego [35].

Najważniejszym wskaźnikiem prognostyczno-rozkowniczym u chorych z PŻMW jest stężenie bilirubiny w surowicy krwi [36] [37]. Narastanie jej stężenia jest sygnałem do przygotowania chorego do kwalifikacji do przeszczepu wątroby.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Balan V, La Russo NF. Pierwotna marskość żółciowa oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W: Tajemnice hepatologii. Ed. PR McNally. Medical Press, Gdańsk 1999; 42-54.
- [2] Vergani D, Bogdanos DP, Baum H. Unusual suspects in primary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 38-41.
- [3] Habiør A. Cholestatyczne choroby wątroby. Ed. Polański J. *Hepatologia kompendium* 2004; 28-30.
- [4] Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 1: 1-4.
- [5] Deutsch M, Papatheodoris GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(1): 5-9.
- [6] Dahlan Y, Smith L, Simmonds D. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis (case report). *Gastroenterology* 2003; 125: 1476-1479.
- [7] Ahrens EH, Rayne MA. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950; 29: 299-306.
- [8] Rubin EF, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 1965; 46: 387.
- [9] Walker JG, Doniach D. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965; 1: 827-832.
- [10] Mutimer DJ, Fussey SPM, et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigenes in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 403-407.
- [11] Poupon RE, Chretien Y. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1994; 17: 599-605.
- [12] Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. Blackwell Science 1997; 10: 239-252.
- [13] Berg CP, Stein GM, Keppeler H et al. Apoptosis-associated antigens recognized by autoantibodies in patients with the autoimmune liver disease primary biliary cirrhosis. *Apoptosis* 2007.
- [14] Klein R, Kloppel G et al. Antimitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiate between a benign and a progressive course of the disease. *Hepatology* 1991; 12: 21-27.
- [15] Penner EH. Demonstration of immune complexes containing the ribonucleoprotein antigen Ro in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 724-727.
- [16] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.
- [17] Bergasa NV, Mason A, Floreani A, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis: report of a focus Study Group. *Hepatology* 2004; 1013-1020.
- [18] Klein R, Kloppel G et al. Antimitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiate between a benign and a progressive course of the disease. *Hepatology* 1991; 12: 21-27.
- [19] Angelo P, Lindor K. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Ed. Clinics in liver disease 1999; 529-570.
- [20] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.
- [21] Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Molecular Biology of the Cells. Garland Science 2002; 1244-1248.
- [22] Nishio A, Keefe E, Isibashi H, Gershwin E. Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Mon* 2000; 6: 181-193.
- [23] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.
- [24] Nora VB, Mason A, Floreani A, Heathcote J. Primary Biliary Cirrhosis: Report of a Focus Study Group. *Hepatology* 2004; 10: 1013-1020.
- [25] Johnson L, Wiostko N. Primary biliary cirrhosis in the mouse: induction by human mycoplasma – like organism. *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 701-712.
- [26] Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-1257.
- [27] Vergani D, Bogdanos DP, Baum H. Unusual suspects in primary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 38-41.

- [28] Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878.
- [29] Janas R. Rola enkefalin i enkefalinaz w patogenezie powikłań cholestazy u dzieci. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa. Rozprawa habilitacyjna 2002.
- [30] Lindgren, SV, Johnson V. Complement activation in primary biliaris cirrhosis an in vitro model. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 432-435.
- [31] Batts KP, Ludwig J. Histopathology of autoimmune chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis. Raven Press, New York 1991.
- [32] Kuntz E, Kuntz HD. Primary biliary cirrhosis 2nd Ed. *Hepatology Principles and Practice* Springer 2006; 643-675.
- [33] Wolke AM, Schaffner F, Kapelan B et al. Malignancy In primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Amer J Med.* 1984; 76: 1075-1078.
- [34] Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878.
- [35] Dickson ER, Ray Kim MD. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
- [36] Shapiro JM, Smith H et al. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 137-140.
- [37] Krzeski PZW, Kraszewska E. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 865-869.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Dutkiewicz
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: ewa.dutkiewicz@wp.pl

CZY BADANIE POZIOMU HOMOCYSTEINY I WITAMINY B12 MA SZANSĘ ZOSTAĆ KLUCZEM DO ROZPOZNANIA I LECZENIA CHOROBY ALZHEIMERA?

IS RESEARCH IN HOMOCYSTEINE AND CYANOCOBALAMINE LEVELS LIKELY TO BECOME THE KEY TO DIAGNOSING AND TREATING ALZHEIMER DISEASE?

Małgorzata Fudala¹, Waldemar Broła¹, Wojciech Przybylski^{1, 2}, Jan Czernicki³

¹ Oddział Neurologii Specjalistycznego Szpitala w Końskich

Ordynator Oddziału: dr n. med. Waldemar Broła

² Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: dr hab. Monika Szpringer

³ Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Czernicki

STRESZCZENIE

Najczęstszą przyczyną zespołów otępiennych jest choroba Alzheimera (ch.A) oraz naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. Te procesy często ze sobą współistnieją i wzajemnie na siebie oddziałują. Zmiany patologiczne w mózgu w ch.A polegają na odkładaniu beta-amyloidu i białka tau. Obumieranie neuronów odbywa się drogą apoptozy lub poprzez uwalnianie kaskady wolnych rodników, działanie tlenu azotu i aminokwasów pobudzających. Wykazano, że podobne procesy biorą udział w aterogennym działaniu hiperhomocysteinemii. Za prawidłowe stężenie homocysteiny, która jest produktem przemiany metioniny, uważa się 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Poziom homocysteiny jest zależny od płci, wieku, stanów fizjologicznych (ciąża, menopauza). Może wzrastać w wyniku niewydolności nerek, hipotyreozy, nowotworów, cukrzycy, przyjmowanych leków, nieprawidłowego trybu życia. Liczne badania wykazały, że podwyższony poziom homocysteiny jest niezależnym od płci, wieku i predyspozycji genetycznych czynnikiem ryzyka ch.A. Brak jest jednak danych, że obniżanie poziomu homocysteiny zmniejsza ryzyko otępienia. Oznaczanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 oraz kwasu foliowego pozwala wyodrębnić grupy ryzyka zaburzeń otępiennych. Potrzebne są dalsze prace oceniające wpływ suplementacji witamin na progresję zaburzeń funkcji poznawczych.

Słowa kluczowe: homocysteina, cyjanokobalamina, kwas foliowy, czynniki ryzyka, choroba Alzheimera.

SUMMARY

The most frequent cause of dementia syndromes is Alzheimer disease (A.D.) and vascular brain damage. These processes often coexist and influence each other. Pathological changes in the brain consist in accumulation of two proteins: beta-amyloid and tau protein. Neurons are usually atrophied as a consequence of apoptosis or a release of free radicals cascade, activity of nitrogen monoxide and inciting amino acids. It was proved that similar processes take part in aterogenic effect of homocysteine. The adequate concentration of homocysteine, which is a product of methionine transformation, is thought to be 5-15 $\mu\text{mol/l}$. The level of homocysteine depends on sex, age, physiological conditions (pregnancy, menopause). It may increase due to kidneys failure, hypothyroidism, tumors, diabetes mellitus, taking medicines, inappropriate lifestyle. Research in levels of homocysteine, cyanocobalamine and folic acid in dementia syndromes made it possible to determine increased level of homocysteine as independent of sex, age and A.d. genetic risk factors. However, there is no evidence that decreasing homocysteine level reduces the risk of dementia. Research in homocysteine and vitamins levels helps to separate dementia syndromes risk groups. Further research is needed to assess the influence of vitamin complementation on the progression of perception failures.

Key words: homocysteine, cyanocobalamine, folic acid, risk factors, Alzheimer disease.

WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania chorobą Alzheimera i innymi typami otępień. Ma to związek ze starzeniem się społeczeństw, ale również rozwojem diagnostyki. W większości badań rozpowszechnienie choroby Alzheimera określa się na 1,9-5,8% populacji ogólnej osób 65-letnich i starszych [1]. Częstość występowania choroby podwaja się co 4,5 roku po 65 roku życia [2, 3].

Ch.A jest spowodowana odkładaniem się w mózgu dwu białek o zmienionej konformacji: beta-amyloidu zewnątrzkomórkowo i białka tau wewnątrzneuronalnie, pod postacią odpowiednio: amyloidowych blaszek starczych i alzheimerowskiego zwyrodnienia neurofibrylarnego. Objawy rozwijającej się choroby można rozpoznać, gdy zanik neuronów i ich połączeń przestaje być kompensowany przez możliwości plastyczne mózgu. Oznacza to utratę 60-80% neuronów w obszarach mózgu istotnych dla procesów pamięciowych. Pewne rozpoznanie ch.A jest możliwe, gdy klinicznie stwierdza się otępienie, a w badaniu neuropatologicznym obecność znamiennej liczby złożeń amyloidu i neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrylarnego. Każde inne rozpoznanie jest tylko prawdopodobne.

Obumieranie neuronów odbywa się głównie drogą apoptozy lub też spowodowane jest przez uwalnianie kaskady wolnych rodników, działanie tlenu azotu i aminokwasów pobudzających [4]. Pojawienie się typowych zmian alzheimerowskich poprzedza okres mikroangiopatii alzheimerowskiej spowodowanej zaburzeniami transmitterowymi, spadkiem stężenia acetylocholino, noradrenaliny i serotoniny [5]. Powstawanie amyloidu jest zjawiskiem typowym dla prawie każdego starzejącego się mózgu. W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że czynnikami różnicującymi między tzw. „fizjologią” a ch.A jest wiek pojawiania się zmian, ich liczba i umiejscowienie [6].

Kierunki badań nad czynnikami ryzyka otępienia

Wszystkie wysiłki powinny zmierzać do jak najwcześniejszego rozpoznania procesu otępiennego. Wyłonienie chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI – mild cognitive impairment) ma głęboki sens [7, 8]. Dokładne, wielokierunkowe badania tej grupy chorych pozwalają na dokładniejsze sprecyzowanie zależności między typami otępień a grupami czynników ryzyka.

Bardzo interesujące są wyniki badań dotyczących relacji między rozpowszechnieniem ch.A i otępienia naczyniopochodnego. Przed kilkoma latami przyjmowano dość wyraźne rozgraniczenie tych dwóch zespołów otępiennych, chociaż uwzględniano tzw. postacie mieszane, które wykazywały klinicznie i w badaniach dodatkowych współwystępowanie zmian charaktery-

stycznych dla choroby neurozwyrodnieniowej i zmian naczyniowych (zmiany zawałowe mózgu). Wiadomo, że zmiany naczyniowe należą do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia otępienia alzheimerowskiego [9, 10].

Nie ulega wątpliwości, że ch.A jest najczęstszą przyczyną zaburzeń pamięci i zachowania u osób starszych [8]. Otępienie naczyniopochodne jest drugą co do częstości przyczyną.

Jednym z najbardziej znanych badań epidemiologicznych dotyczących otępienia było badanie w USA – Framingham Study. Badanie rozpoczęto w 1948 roku i dotyczyło 5209 mieszkańców miasta Framingham w stanie Massachusetts [11]. Badania te miały na celu identyfikację czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Dzięki temu projektowi udało się określić większość modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia, jak: podwyższone ciśnienie krwi, wysoki poziom cholesterolu, palenie papierosów, nadwaga, cukrzyca, brak aktywności fizycznej. Zebrano dane od 1092 uczestników Framingham Study o średniej wieku 76 lat, u których nie zdiagnozowano otępienia. Pomiary poziomu homocysteiny we krwi były dokonywane w latach 1979-1982 i w latach 1986-1990. Oprócz informacji na temat płci i wieku badacze uwzględnili dane dotyczące czynników rozwoju chorób układu krążenia, poziomu kwasu foliowego i witaminy B6 i B12 we krwi oraz na temat czynników genetycznych rozwoju ch.A [11]. W okresie 1986-2000 zostały zdiagnozowane różne rodzaje demencji u 111 osób, w tym ch.A u 83. Analiza danych wykazała, że poziom homocysteiny w surowicy był związany z dwukrotnie większym ryzykiem rozwoju ch.A. Ponadto każdy wzrost poziomu o 5 $\mu\text{mol/l}$ zwiększał ryzyko o 40%. Okazało się również, że osoby ze stale podwyższonym poziomem homocysteiny utrzymującym się od początku badań były narażone najbardziej na rozwój ch.A i innych rodzajów demencji. Ryzyko rozwoju ch.A na podstawie poziomu homocysteiny można było przewidywać już na 8 lat przed pojawieniem się objawów. Związek pomiędzy podniesionym poziomem homocysteiny a rozwojem ch.A był wyraźny i niezależny od płci, wieku, czynników genetycznych. Są to jedne z najbardziej czytelných dowodów na związek pomiędzy poziomem homocysteiny a ryzykiem rozwoju ch.A oraz innych rodzajów otępienia. W badaniach tych nie udało się wykazać związku pomiędzy poziomem witaminy B6, B12 i kwasu foliowego a ryzykiem rozwoju demencji. Nie wskazano również dowodów na to, że obniżanie poziomu homocysteiny zmniejsza ryzyko otępienia [11].

Coraz więcej danych wskazuje, że uszkodzenie naczyń może wpływać pośrednio na szybkość odkładania się złożeń beta amyloidu w mózgu lub na stopień jego usuwania z tkanek mózgu do krwioobiegu

[9, 12]. Wydaje się, że niedokrwienie może stymulować amyloidogenezę, a rozszczelnienie bariery krwi – mózg powoduje zwiększenie liczby złogów amyloidu beta w mózgu [9, 12]. Taki sam efekt może być wywołany przez podwyższony poziom cholesterolu i homocysteiny – dwu znanych czynników aterogennych [13, 14].

Zainteresowanie metabolizmem homocysteiny i jej wpływem na szereg często występujących problemów zdrowotnych sięga lat 60. XX wieku. Jednak dopiero od początku lat 90. stał się on przedmiotem stale rosnącej liczby badań na całym świecie oraz tematem wiodącym wielu międzynarodowych konferencji. Przedmiotem głównego nurtu badań jest wpływ podwyższonego poziomu homocysteiny na układ sercowo-naczyniowy, wady cewy nerwowej, zaburzenia psychiczne i zaburzenia funkcji poznawczych. Istotny jest również problem zależności przemian homocysteiny od poziomu kwasu foliowego, witaminy B12 i B6.

Metabolizm i znaczenie biologiczne homocysteiny

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym na szlaku przemian metionina – cysteina, przy czym metionina występująca w organizmie człowieka jest całkowicie pochodzenia zewnętrznego, tj. ze spożywanych pokarmów.

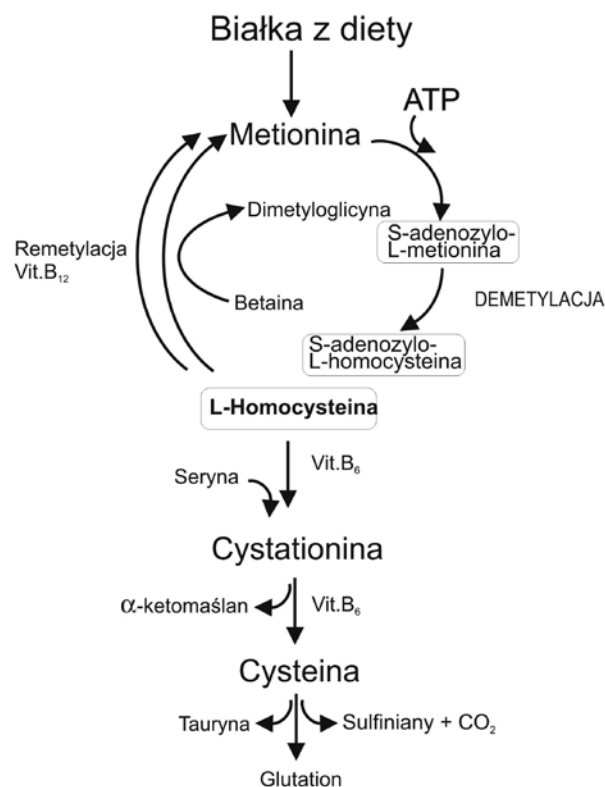
Istota jej roli polega na tym, że chociaż nie jest wbudowywana w strukturę białek, stanowi ogniwo łączące pomiędzy głównymi aminokwasami białek ustroju: egzogenną metioniną a endogenną cysteiną.

Proces enzymatycznego metabolizowania metioniny do cysteiny odbywa się przez demetylację, a następnie transsulfurację. Powstająca z metioniny homocysteina kondensuje z seryną w reakcji katalizowanej przez beta-syntazę cystationinową, dla której koenzymem jest aktywna postać witaminy B6 – fosforan pirydoksalu. Cystationina jest hydrolizowana do cysteiny, która jest utleniana do siarczanu, wydalanego następnie z moczem (rycina 1).

Drugim szlakiem metabolicznym homocysteiny jest ponowna metylacja do nietoksycznej metioniny. Donorem grupy metylowej jest kwas foliowy, a kofaktorem syntazy metioninowej – witamina B12 (kobalamina).

Homocysteina uwolniona do osocza krąży głównie w formie utlenionej. W większości związana jest z białkami (80%), a pozostałe 20% występuje głównie w postaci dwusiarczku homocysteiny z cysteiną lub homocystyny [15-18].

Jedynie ok. 1% homocysteiny występuje w wolnej, zredukowanej formie [15]. Większość badań klinicznych opiera się na pomiarze w osoczu stężenia całkowitej homocysteiny, na którą składają się połączenia homocysteiny z białkiem, dwusiarczki homocysteiny oraz tiolakton homocysteiny.



Ryc. 1. Metabolizm homocysteiny.

Stężenie homocysteiny jest zależne od płci, wieku i stanów fizjologicznych. Wartość prawidłowa stężenia homocysteiny w osoczu na czczo wynosi 5-15 $\mu\text{mol/l}$ [15]. Kang i wsp. sklasyfikowali hiperhomocysteinemię na umiarkowaną (15-30 $\mu\text{mol/l}$), średnio zaawansowaną (31-100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (> 100 $\mu\text{mol/l}$) [19].

Podwyższone stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób zakrzepowo-zatorowych (zakrzepicy żyłnej, niedokrwienia mięśnia sercowego oraz udaru mózgu). Hiperhomocysteinemia może być także przyczyną nowotworów (szczególnie raka jelita grubego) i wielu komplikacji położniczych, takich jak: zawał łożyska, jego odklejenie, poronienie, opóźnienie rozwoju lub obumarcie płodu.

U kobiet ciężarnych hiperhomocysteinemia dodatkowo stanowi czynnik ryzyka powstawania nadciśnienia oraz wad cewy nerwowej u płodu. Podwyższony poziom homocysteiny występuje u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, chorobami wątroby, niedoczynnością tarczycy, różnymi typami nowotworów, niedokrwistością złośliwą, ale również u osób wykazujących niedobory żywieniowe, szczególnie kwasu foliowego.

Hiperhomocysteinemia

Przyczyną hiperhomocysteinemii może być niedobór kwasu foliowego oraz witamin: B6 i B12. Wymienione witaminy są niezbędne do usuwania homocysteiny przez jej przekształcanie do metioniny lub cysteiny. Przyczyną

hiperhomocysteinemii może być również polimorfizm genetyczny enzymów związanych z przekształceniami homocysteiny. Znane są wrodzone zaburzenia metabolizmu homocysteiny związane z polimorfizmem genów kodujących reduktazę metylenotetrahydrofolianową, syntazę metioninową oraz β -syntazę cystationinową. Najczęstszym defektem genetycznym jest jednak mutacja punktowa polegająca na zamianie cytozyny (C) na tyminę (T) w pozycji 677 genu kodującego reduktazę metylenotetrahydrofolianową. Skutkiem tej zmiany jest zmniejszenie wydajności tworzenia metylotetrahydrofolianu, który jest źródłem grupy metylowej do metylacji homocysteiny. Hiperhomocysteinemia może towarzyszyć również wielu chorobom i być następstwem przyjmowania niektórych leków (tabela 1).

Tabela 1. Przyczyny hiperhomocysteinemii

Genetycznie uwarunkowana	niedobór lub brak enzymów uczestniczących w metabolizmie metioniny
Hiperhomocysteinemia wtórna	niewydolność nerek niedoczynność tarczycy nowotwory (piersi, jajnika, trzustki) przewlekłe choroby zapalne (SLE, łuszczyca, choroba reumatyczna, stwardnienie rozsiane) cukrzyca choroby jelit (zanikowy nieżyt żołądka, <i>colitis ulcerosa</i> , choroba Crohna)
Jatrogenna	leki (Metotreksat, p/padaczkowe – Phenytoina, p/cukrzycowe – biguanidy) związana ze stosowaniem używek i stylem życia (palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu i kawy, dieta ubogobiałkowa, stres)
Nabyte niedobory koenzymów przemian homocysteiny	kwasu foliowego Wit. B12 Wit. B6

Podwyższony poziom homocysteiny przyspiesza przede wszystkim zmiany mikroangiopatyczne w małych naczyniach.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie rolą homocysteiny w patogenezie zaburzeń neuropsychiatrycznych poza mechanizmem naczyniowym, chociaż pewne jego elementy, jak np. zaburzenia aktywności tlenu azotu czy mechanizmów oksydacyjnych, biorą udział w patogenezie choroby Alzheimera. Ch.A jest często związana z miażdżycą naczyń, uszkodzeniem mikrowaskularnym i wysokim ciśnieniem tętniczym [20]. Mechanizmy oksydacyjne wydają się odgrywać główną rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych poprzez mechanizm stresu oksydacyjnego i ekscytotoksyczności.

Jest wiele dowodów na rolę tlenu azotu w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych (ch.A, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane) [21-23]. Jednym z mechanizmów powstawania hiperhomocysteinemii

jest zaburzona metylacja – donorem grupy metylowej jest S-adenozyl-L-metionina (SAM).

Hiperhomocysteinemia dotycząca układu nerwowego, będąca wynikiem niedoborów witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, może rozwijać się wcześniej niż w innych tkankach [24]. Poziom SAM i homocysteiny był badany u pacjentów z otępieniem o typie ch.A [25-26]. Badania prowadzone na małych grupach pacjentów (10-22 osoby) wskazały na obniżony poziom SAM. Znaczący spadek SAM (ok. 65-85%) obserwowano w badaniach pośmiertnych chorych z ch.A w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Wykazano również, że substytucja SAM poprawia funkcje poznawcze u pacjentów w ch.A [27].

Synteza i metabolizm katecholamin wymaga grup metylowych zależnych od niskiego poziomu SAM. U pacjentów w początkowym stadium ch.A opisywano znamienne niski poziom metioniny i tryptofanu (prekursorów serotoniny), mimo że poziom homocysteiny nie był znamienne podwyższony [28].

Wiele badań potwierdza ekscytotoksyczny efekt metabolitów homocysteiny na różne podtypy receptora NMDA [29-33].

Badania na szczurach wskazują, że homocysteina może niszczyć neurony poprzez zapoczątkowanie apoptozy i nadwrażliwości na ekscytotoksyczność. Powoduje to zmniejszenie objętości hipokampa zarówno w hodowlach tkankowych, jak i in vivo [34]. Mechanizmy te mogą przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Niski poziom witaminy B12 jest stwierdzany przez wielu badaczy u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i depresją. W 1988 Lindenbaum i wsp. [35] opublikował badanie pacjentów z obniżonym poziomem witaminy B12 w różnych chorobach neuropsychiatrycznych, ale bez niedokrwistości. Niski poziom witaminy B12 w surowicy i/lub w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z otępieniem był wynikiem wielu badań [36-42].

Wiele jest również doniesień dotyczących niskiego poziomu kwasu foliowego [42-44]. Badanie prospektywne Wanga [45] obejmowało 370 osób bez otępienia w wieku ok. 70 lat. Badanie kontrolne po 3 latach wykazało, że niski poziom kwasu foliowego i witaminy B12 korelował ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia. Poziom kwasu foliowego 10 pmol/L i poniżej oraz witaminy B12 150 pmol/L i poniżej podwaja ryzyko rozwoju choroby Alzheimera.

Brytyjskie badanie OPTIMA (Oxford Project To Investigate Memory i Ageing) wykazało wysoki poziom homocysteiny, niski witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z ch.A, niezależnie od płci, wieku, statusu społecznego, palenia papierosów. Badania kontrolne po 3 latach wykazały szybszą progresję choroby w grupie z wyższym wyjściowym poziomem homocysteiny [42].

Również w Klinice Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie od 5 lat prowadzone są badania poziomu homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z różnymi typami otępień [46, 47].

PODSUMOWANIE

Badanie markerów biologicznych we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce ch. A ma na celu znalezienie takiego wskaźnika, który pozwoliłby na rozpoznanie choroby we wczesnej fazie i dawał szansę na skuteczne leczenie [48]. Wyodrębnienie chorych z zaburzeniami metabolizmu homocysteiny i witaminy B12 daje możliwość obserwacji otępienia we wczesnej fazie oraz pozwala modyfikować przebieg tego procesu (suplementacja witamin).

Wskaźnik biologiczny, żeby był wiarygodny, musi być ściśle związany z zachodzącymi w ch. A procesami neurodegeneracji. Jednoznacznie nie rozstrzygnięto jednak czy homocysteina jest bezpośrednio związana z mechanizmem neurodegeneracji, czy jest przyczyną otępienia poprzez mechanizm naczyniowy.

Dotychczasowe badania wskazują, że zaburzenia przemiany homocysteiny mogą być „wspólnym szlakiem” szeregu procesów patologicznych prowadzących do pozornie różnych schorzeń.

Wciąż brak jest przekonujących dowodów na to, że oznaczanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 jest kluczem do rozpoznania i leczenia choroby Alzheimer. Ten kierunek badań można uznać za perspektywiczny, przede wszystkim dlatego, że daje nadzieję na rozpoznawanie choroby i powstrzymanie jej progresji już we wczesnej fazie.

PIŚMIENNICTWO

[1] Kiejna A. Epidemiologia choroby Alzheimer. W: Choroba Alzheimer. Red. J. Leszek, Volumed, Wrocław 1998; 5-8.
 [2] Jorm AF. The epidemiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. Chapman&Hall, London 1990.
 [3] Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-479.
 [4] Mattson MP, Cheng B, Davis D et al. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12: 376-389.
 [5] Barcikowska M, Desperat M. Hipotetyczny udział układu cholinergicznego w amyloidogenezie. *Neurol Neurochir Pol* 1999; supl. 2: 65-73.

[6] Barcikowska M. Zmiany starcze w ośrodkowym układzie nerwowym. W: *Neuropatologia Kliniczna*, Red. J. Dymecki, J. Kulczycki, Wyd. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1997.
 [7] Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
 [8] Ritchie K. Epidemiology of the Dementias and Alzheimer's Disease. In: *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. N. Qizilbach, L.S. Schneider, H. Chui et al. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company, 2002; 238-259.
 [9] Pluta R, Barcikowska M, Januszewski S et al. Evidence of blood brain barrier permeability/leakage from circulating human Alzheimer's beta-amyloid (1-42)-peptide. *Neuroreport* 1996; 7: 1261-1265.
 [10] Pluta R, Osęka M, Januszewski S et al. Circulating β -amyloid (1-42) peptide increases cerebral blood flow in anaesthetized rats. *Alzh Res* 1996; 2: 233-236.
 [10] Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-355.
 [12] Hofman A, Rocca WA, Brayne C et al. The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
 [13] Czyżewski K, Pfeffer A, Wasiak B i wsp. Naczyniowe czynniki ryzyka wybranych zespołów otępiennych – analiza materiału Poradni Alzheimerowskiej. *Neur Neurochir Pol* 2001; 35: 405-413.
 [14] Religa D, Styczyńska M, Pepłońska B et al. Homocysteine, apolipoproteine E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 64-70.
 [15] Bolander-Gouaille Ch. Focus on homocysteine and the Vitamins Involved in its metabolism, Springer, 2002.
 [16] Cichocka A, Cybulska B. Homocysteina – mniej poznany czynnik chorób sercowo-naczyniowych. *Med Metab* 1999; 3: 42-52.
 [17] Domagała B, Sanak M, Czachór R, Szczelik A. Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 98: 153-162.
 [18] Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.
 [19] Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 278-298.
 [20] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging study. *Jama* 1995; 274: 1846-51.
 [21] Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-66.

- [22] Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutrition* 2000; 71: 621S-629S.
- [23] Qureshi GA, Halawa A, Baig S, Siden A. Multiple sclerosis and neurotransmission. *Biogenic Amines* 1996; 12: 353-76.
- [24] Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Tromb Hemost* 2000; 26: 219-25.
- [25] Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg and Psych* 1990; 53: 1096-98.
- [26] Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996; 67: 1328-31.
- [27] Reynolds EH, Godfrey P, Bottiglieri T et al. S-adenosylmethionine and Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39 (suppl 1) 397A.
- [28] Fekkes D, van der Cammen TJ, van Loon CP et al. Abnormal amino acid metabolism in patients with early stage Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 287-94.
- [29] Olney JW. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 505-25.
- [30] Kubova H, Folbergrova J, Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995; 36: 750-756.
- [31] Kim WK, Pae YS. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture. *Neurosci Lett* 1996; 216: 2: 117-120.
- [32] Flott-Rahmel B et al. Homocysteine and homocysteine sulphic acid exhibit excitotoxicity in organotypic cultures from rat brain. *Eur J Pediatrics* 1998; 157: 112-117.
- [33] Kingston AE, Lowndes J, Evans N et al. Sulphur containing amino acids are agonists for group I metabotropic receptors expressed in clonal RTG cell lines. *Neuropharmacology* 1998; 37: 277-87.
- [34] Kruman II, Culmsee C, Chan SL et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000; 20: 6920-6.
- [35] Schulz RJ. Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 718-23.
- [36] Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Dore GA, Brennan SL, Johnston C, Nagy Z. Homocysteine and cognitive performance: modification by the ApoE genotype. *Neurosci Lett* 2008; 430(1): 64-9.
- [37] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New J Med* 1988; 318: 1720-8.
- [38] Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 75-81.
- [39] Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1590-606.
- [40] Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A, Evans JG. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1384-91.
- [41] Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-55.
- [42] Köseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 859-63.
- [43] Clarke R. Homocysteine, B vitamins, and the risk of dementia. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 329-30.
- [44] Snowden DA, Tully CL, Smith CD et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer's disease: findings from the NUN Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 993-8.
- [45] Wang HX, Wahlin A, Basun H et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188-94.
- [46] Graban A. Hiperhomocysteinemia u osób z zespołem otępiennym. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 879-887.
- [47] Graban A, Bednarska-Makaruk M, Janas J i wsp. Hyperhomocysteinemia in patients with different types of dementia. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: A23.
- [48] Frank RA, Galasko D, Hampel H et al. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 521-536.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Fudala
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
Szpital Specjalistyczny
26-200 Końskie, Gimnazjalna 41
e-mail: fudala@ki.onet.pl

ROLA BIAŁEK POLYCOMB I TRITHORAX W ROZWOJU NOWOTWORÓW

THE ROLE OF POLYCOMB AND TRITHORAX PROTEINS IN CANCER PROGRESSION

Joanna Wawarczyk, Jan Pałyga

Zakład Biochemii i Genetyki, Instytut Biologii

Wydział Matematyczno-Przyrodniczy Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jan Pałyga

STRESZCZENIE

Kluczową rolę w epigenetycznej kontroli różnicowania komórek i rozwoju organizmu odgrywają przeciwstawnie działające systemy regulatorowe: (i) represyjne kompleksy zawierające produkty genów Polycomb (PcG) oraz (ii) aktywatorowe kompleksy białkowe Trithorax (TrxG). Geny PcG zaangażowane są w wyciszenie i inaktywację specyficznych rejonów chromatyny. Białka Polycomb mogą remodelować strukturę chromatyny poprzez zablokowanie loci genów, natomiast geny Trithorax przeciwdziałają represji, powodując rozluźnienie chromatyny i w konsekwencji zwiększają dostęp czynników aktywatorowych. Produkty genów Polycomb i Trithorax kontrolują ekspresję genów homeotycznych (rozwojowych) u muszki owocowej *Drosophila melanogaster* i kręgowców, a także mogą, w pewnych okolicznościach, sprzyjać powstawaniu nowotworów, m.in. raka gruczołu krokowego, raka piersi, nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i białaczek. Rozwój nowotworów może zachodzić wtedy, gdy kompleksy Polycomb (np. EZH2) podtrzymują milczenie nowotworowych genów supresorowych lub gdy kompleksy Trithorax (np. MLL, SWI/SNF bądź NuRD) podtrzymują aktywny lokalny stan chromatyny, np. w rejonie loci protoonkogenów i innych genów powiązanych z nowotworami. Białka Polycomb i Trithorax, utrzymujące pluripotentjalny stan nowotworowych komórek macierzystych, mogą w przypadku zaburzonego działania przyczyniać się do wielokierunkowego różnicowania i onkogenego rozrostu wskutek zdolności komórek potomnych do niekontrolowanej proliferacji.

Słowa kluczowe: epigenetyka, nowotwór, białka Polycomb, białka Trithorax.

SUMMARY

Opposingly acting regulatory systems are essential for the epigenetic regulation of differentiation and development: (i) repressive complexes containing products of Polycomb (PcG) genes and activator protein complexes Trithorax (TrxG). PcG genes are involved in silencing and inactivating specific domains of chromatin. PcG proteins could remodel chromatin structure rendering gene loci to be reversibly or permanently blocked, while TrxG genes counteract this repression causing chromatin relaxation and making it available for activator factors. The products of Polycomb and Trithorax genes are involved in a control of homeotic genes in *Drosophila melanogaster* and vertebrates, and collaborate with genetic mutations in the initiation and progression of prostate and breast cancer as well as leukaemia, medulloblastoma and other human neoplasms. A cancer development could be initiated when the Polycomb protein complexes (eg. EZH2) maintain silencing of tumour-suppressor genes or the Trithorax protein complexes (eg. MLL, SWI/SNF or NuRD) maintain an active local chromatin state across protooncogene and/or other tumour-related loci. When disrupted the PcG and TrxG proteins maintaining pluripotent state of cancer stem cells could promote their multilineage differentiation and oncogenic hyperplasia due to their ability for uncontrolled proliferation.

Key words: epigenetics, cancer, Polycomb proteins, Trithorax proteins.

Podział genomu na zgrupowania aktywnych i milczących genów i utrzymanie tego stanu przez kolejne podziały komórkowe stanowi podstawę procesu różnicowania komórkowego. Białka Polycomb (PcG, Polycomb group) i Trithorax (TrxG, Trithorax group), odkryte pierwotnie u *Drosophila*, a potem u kręgowców [1], należą do kluczowych regulatorowych czynników epigenetycznych odpowiedzialnych za utrzymanie stałego wzoru transkrypcji genów kontrolujących

rozwój, takich jak geny białek homeotycznych i czynników transkrypcji, białek szlaków sygnalizacyjnych oraz białek niezbędnych do utrzymania i proliferacji tkankowych komórek macierzystych [2]. Zadaniem białek PcG i TrxG jest utrzymanie stanu aktywności lub represji genów, np. Hox, ustalonego wcześniej przez wiążące się z DNA czynniki transkrypcji [1, 3]. Te regulatory epigenetyczne działają antagonistycznie, gdyż białka TrxG aktywują, a białka PcG hamują

proces transkrypcji poprzez specyficzną modyfikację ogonów histonowych rozpoznawaną następnie przez specyficzne białka efektorowe. Białka kodowane przez PcG działają jako czynniki wpływające na wyciszenie transkrypcyjnej chromatyny, natomiast produkty TrxG pozwalają utrzymać wysoki poziom ekspresji genów aktywnych w danym rejonie chromatyny [3, 4].

Białka Hox z domenami aktywacyjnymi i represyjnymi, ujawniającymi się po interakcji z odpowiednimi koregulatorami, działają poprzez specyficznym rozpoznawanie sekwencji nukleotydowej w promotorach genów docelowych [5] i ustalają oś przednio-tylną i segmentację ciała na wczesnym etapie rozwoju embrionalnego. *Drosophila* zawiera pojedyncze zgrupowanie genów Hox, natomiast u człowieka oraz myszy obecne są cztery zgrupowania genów homeotycznych (HOX A-D u ludzi, Hox a-d u myszy). Ponieważ mutacje w genach Hox myszy prowadzą do powstawania charakterystycznych nieprawidłowości, należy sądzić, że mają one znaczenie kliniczne także u ludzi [6].

Białka PcG i TrxG, oprócz regulacji genów Hox, zaangażowane są w kontrolę innych procesów, takich jak regulacja cyklu komórkowego, polimeryzacja aktyny, proces starzenia komórek, inaktywacja chromosomu X, piętno genomowe i rozwój nowotworów (tabela 1) [3, 4]. Współdziałając z interferencyjnym RNA, białka PcG wpływają na formowanie heterochromatyny i w ten sposób pośredniczą w transkrypcyjnym wyciszaniu genów [2, 3].

Tabela 1. Udział białek PcG i TrxG w rozwoju nowotworów u ludzi [2, 7]

Białka:	Nowotwory:
EZH2	Nieziarniczy chłoniak komórek B Chłoniak Hodgkina Czerniak Rak pęcherza moczowego Rak piersi Rak jelita grubego Rak wątroby Rak gruczołu krokowego
SUZ12	Rak piersi Rak jelita grubego Rak wątroby
BMI-1	Nieziarniczy chłoniak komórek B Białaczki Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego z grupy glejaków Nowotwory obwodowego układu nerwowego Rak płuc
MLL	Ostra białaczka limfoblastyczna Ostra białaczka szpikowa Białaczka mieszana

Niektóre składniki kompleksów Trithorax i Polycomb posiadają aktywność metylotransferaz specyficznych dla reszt lizyny histonu H3, inne zaś wykazują zdolność rozpoznawania zmodyfikowanych

(zmetylowanych) ogonów histonowych. Na przykład metylotransferaza EZH2, składnik kompleksu PRC2, jest odpowiedzialna za metylację lizyny w pozycji 27 histonu H3 [8], podczas gdy kompleks PRC1 zawiera białka z chromodomeną, np. CBX (chromobox), wykazujące zdolność rozpoznawania H3K27me3 [9].

Poziom metylacji H3K27 podczas różnicowania komórek jest wypadkową aktywności metylacyjnej EZH2 oraz enzymu UTX, którego domena JmjC katalizuje demetylację di- oraz tri-metylowanych reszt H3K27 [10] w promotorowych rejonach genów homeotycznych [11]. Demetylaza UTX oraz JMJD3 [12] mają zdolność zmniejszania stopnia metylacji histonu H3 w promotorowych rejonach genów. Demetylacja H3K27me3 sprzyja aktywacyjnym zmianom epigenetycznym, takim jak trimetylacja lizyny 4 histonu H3 (H3K4me3) [10] i acetylacja histonów [13]. Białka UTX i JMJD3 łączą się z kompleksem MLL (mixed lineage leukemia), przejawiającym aktywność metylotransferazy metylującej H3K4. To oznacza, że usuwanie epigenetycznego znacznika nieaktywnych genów, tj. H3K27me3, bezpośrednio łączy się z formowaniem aktywnej transkrypcyjnej chromatyny [14].

Białka Polycomb zidentyfikowano po raz pierwszy u *Drosophila melanogaster* [1] jako składnik wielobiałkowych kompleksów wiążących się ze specyficznymi sekwencjami DNA o nazwie PRE/TRE (Polycomb/Tritorax response elements). Na poziomie molekularnym białka PcG są składnikami dwóch funkcjonalnie i biochemicznie odmiennych kompleksów represyjnych Polycomb (PRC, Polycomb repressive complex), o wielkości 2-5 MDa, zwanych PRC1 oraz PRC2 (tabela 2) [1, 3, 15].

Tabela 2. Białka kompleksów Polycomb [4]

PcG	<i>Drosophila melanogaster</i>	Człowiek	Mysz
Kompleks PRC1	dRING Pc Ph Psc Scm	RING1A HPC1-3 HPH1-3 BMI-1 SCML-1	RING1A M33, MPC2 MPH12 BMI-1 SCMH-1
Kompleks PRC2	E(z) Esc Su(z)12 Nurf 55	EZH2 EED SUZ12 RbAp46/48	EZH1, EZH2 EED SUZ12
Kompleks PhoRC	Sfmbt Pho	- -	- -

Genom ssaków koduje różnorodne ortologi białek PcG, odkrytych pierwotnie u *Drosophila melanogaster* [1], które mimo częściowej redundancji funkcjonalnej wykazują unikalne właściwości biochemiczne. Podobnie jak u *Drosophila* rdzeniowe komponenty PRC ssaków można zgrupować w odmienne podkompleksy różniące się funkcją [4]. Represyjny kompleks PRC1

zawiera białka Pc (Polycomb), Ph (Polyhomeotic), Psc (Posterior sex combs) oraz dRing, które u człowieka mają inne nazwy, często poprzedzone literą h (human): HPC 1-3, HPH 1-3, BMI-1 (B-lymphoma Mo-MLV insertion region 1), RING 1A (really interesting new gene 1A). Drugi represyjny kompleks, Polycomb 2 (PRC2), składa się z czterech zasadniczych białek: E(z) (Enhancer of zeste), Esc (Extra sex combs), Su(z)12 (Suppressor of zeste 12) i Nurf-55 (nucleosome remodeling factor 55 kDa). U człowieka kompleks PRC2 składa się z białek EZH2 (Enhancer of Zeste homologue 2), EED (embryonic ectoderm development), SUZ12, RbAp46/48 (retinoblastoma-associated protein 46/48a) (tabela 2).

Białka SUZ12 i EED wpływają na stabilność całego kompleksu PRC2 oraz aktywność metylotransferazy EZH2 z katalityczną domeną SET przeprowadzającą represyjną metylację H3K27me₃, dzięki czemu kompleks PRC potrafi hamować proces transkrypcji. Kompleks PRC1 zawiera białko RING z aktywnością ligazy ubikwitynowej E3, której celem jest lizyna 119 histonu H2A [16]. Modyfikacja H2AK119ub związana jest z wyciszeniem lokalnych genów. Kompleks PRC2 *in vitro*, oprócz aktywności metylotransferazowej w stosunku do H3K27, wykazuje także dodatkową aktywność metylotransferazową wobec lizyny 26-łącznikowego histonu H1 [17]. Zmetylowany H1K26 poprzez oddziaływanie z białkiem heterochromatynowym HP1 [18] może wpływać na tworzenie struktur wyższego rzędu chromatyny. Ostatnio zidentyfikowano obecność trzeciego kompleksu zaangażowanego w wyciszenie genów homeotycznych, mianowicie PhoRC (pleiohomeotic (PHO) repressive complex) [2], który zawiera białko z domeną MBT (malignant brain tumor) o nazwie SFMBT (Scm (Sex combs on midleg)-related gene containing four MBT domains) [19], wiążące się specyficznie z mono- oraz dimetylowanymi resztami H3K9 i H4K20 [4].

Różnorodność kompleksów PRC jest wynikiem obecności dodatkowych białek, np. TAF (TBP (TATA box-binding)-associated factor) czy enzymów z rodziny HDAC (histone deacetylase). Kompleksy te podlegają regulacji podczas rozwoju i często są heterogeniczne, gdyż niektóre białka mogą występować w postaci licznych izoform. Na przykład EZH2 może oddziaływać z jedną spośród przynajmniej czterech izoform Eed. Największa izoforma, Eed1, zaangażowana jest w tworzenie kompleksu PRC2, podczas gdy dwie mniejsze izoformy Eed3 i Eed4 związane są z kompleksem PRC3. Obecność Eed2 stwierdzono w nieodróżnionych embrionalnych komórkach macierzystych (ES, embryonal stem cell), jak również w komórkach nowotworowych jako część kompleksu PRC4. Akumulacja PRC4 [17] związana jest z nadekspresją EZH2 podczas ostatniego stadium rozwoju raka prostaty [20].

Specyficzność metylacyjna EZH2 wobec H3K27 czy H1K26 zależy od tego, która izoforma Eed oddziałuje z tym enzymem. Metylacja H3K27, jak odbywa się za pośrednictwem PRC3, podczas gdy metylacja zarówno H3K27 i H1K26 jest możliwa w obecności PRC2. Tak więc, skład kompleksów PRC i specyficzność wobec substratu histonowego oraz interakcja z chromatyną mogą być odmienne w różnych typach komórek i różnych fazach cyklu komórkowego [3].

Białka Polycomb wpływają na pluripotentność komórek macierzystych poprzez utrzymywanie stanu represji genów niezbędnych do różnicowania w rozmaite typy tkanek [2]. Oprócz represji nowotworowych genów supresorowych, białka PcG mogą wpływać na rozwój nowotworu poprzez ustanowienie nieprawidłowego stanu transkrypcyjnego genów kontrolujących podziały i wzrost komórki, przypominającego komórki macierzyste. Hipoteza „nowotworowych komórek macierzystych” [2, 8] zakłada, że komórki o cechach komórek macierzystych stanowią główną przyczynę rozwoju i nawrotu nowotworów. Koncepcja ta racjonalnie uzasadnia zdolność komórek nowotworowych do proliferacji, przypominającej samoodnawianie komórek macierzystych. Rakowe komórki macierzyste mogą pełnić istotną funkcję w rozwoju nowotworu, ponieważ ich długi okres życia pozwala na akumulację mutacji i innych zmian genetycznych i/lub zmian epigenetycznych niezbędnych do powstania i wieloetapowej ewolucji nowotworów złośliwych. Obecnie nie jest jasne, czy nowotworowe komórki macierzyste pochodzą z somatycznych (tkankowych) komórek macierzystych lub ich komórek potomnych skierowanych na patologiczny tor różnicowania, czy też pojawiają się wskutek odróżnicowania terminalnie zróżnicowanych komórek, które powtórnie nabywają pewne cechy komórek macierzystych, takie jak zdolność do samoodnawiania i wielokierunkowego różnicowania [2, 8]. Stąd potencjał transformacyjny białek PcG może być częściowo związany z ich zdolnością do utrzymywania stanu macierzystości komórki. Prawidłowe somatyczne komórki macierzyste tworzą prawidłowe tkanki, a nowotworowe komórki macierzyste wytwarzają nieprawidłowe tkanki nowotworowe [21].

Funkcjonalna charakterystyka białka Bmi-1 myszy [2], które jest ortologiem białka Psc *Drosophila melanogaster*, ujawnia związek pomiędzy rodziną genów Polycomb a rozwojem nowotworu. Bmi-1 jest protoonkogenem [21, 22], którego nadekspresja [3, 23] oraz współdziałanie z protoonkogenem c-Myc [24] przyczynia się do rozwoju chłoniaków z komórek B oraz T [2]. Delecja białka Bmi-1 u myszy prowadzi do powstawania defektów szkieletu osiowego, zaburzenia hematopoezy i funkcji neurologicznych, jak również stopniowego zahamowania wzrostu postnatalnego. Myszy pozbawione białka Bmi-1 dożywają wieku dojrzałego,

ostatecznie jednak giną w wyniku powstałych zmian neurologicznych i hematopoetycznych [21]. Bmi-1 ma wpływ na proliferację limfocytów oraz ogólny wzrost myszy poprzez bezpośrednie lub pośrednie hamowanie ekspresji locus INK4a/ARF (CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), kodującego dwa strukturalnie odmienne białka supresorowe nowotworów, p16^{INK4a} i p19^{ARF} [2, 21, 22]. Białko INK4a (inhibitor of cyclin-dependent kinase 4A) jest inhibitorem kinaz CDK4 i CDK6 zależnych od cykliny D, które aktywują szlak pRb [25], natomiast ARF (alternating reading framer) stabilizuje p53, zapobiegając degradacji p53, poprzez wiązanie się z jego negatywnym regulatorem MDM2 [2], przejawiającym aktywność ligazy ubikwitynowej E3 [26], w następstwie czego dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy [24, 26]. Nieobecność Bmi-1 prowadzi do ekspresji p16^{INK4a} i hipofosforylacji pRb, zatrzymania cyklu komórkowego oraz starzenia komórki lub apoptozy. Natomiast w obecności Bmi-1, który jest negatywnym regulatorem locus INK4a/ARF [27], zmniejsza się ekspresję p16^{INK4a} prowadzącą do hiperfosforylacji pRb i przebiegu cyklu komórkowego [28]. Te dwa białka odgrywają istotną rolę w rozwoju raka, gdyż locus INK4a/ARF często ulega różnym zmianom, takim jak, mutacje, delecje oraz zmiany epigenetyczne w różnych nowotworach [2]. Onkogeny potencjał Bmi-1 i innych białek Polycomb przejawia się m.in. represją locus INK4a/ARF (CDKN2A) [2] i proliferacją komórek.

Aktywacja ekspresji genu telomerazy człowieka (hTERT, human telomerase reverse transcriptase) przez białko Bmi-1 wpływa na replikacyjną długość życia oraz nieśmiertelność komórek epitelialnych gruczołu młecznego [29], co sugeruje, że aktywacja telomerazy wskutek nadekspresji Bmi-1 może mieć znaczenie w rozwoju raka piersi. Okazało się [21], że białko Bmi-1 reguluje samoodnawianie zarówno krwiotwórczych jak również białaczkowych komórek macierzystych. Stwierdzono, że krwiotwórcze komórki macierzyste są obecne w prawidłowej ilości w embrionalnej wątrobie znokautowanej myszy o genotypie Bmi-1⁺, lecz ich liczba spada w szpiku kostnym w okresie postnatalnym. Zatem, krwiotwórcze komórki macierzyste osobników Bmi-1⁺ mają ograniczoną zdolność samoodnawiania. Myszy Bmi-1⁺ giną, ponieważ ich somatyczne krwiotwórcze komórki macierzyste o niedostatecznej zdolności samoodnawiania nie zapewniają przetrwania aż do okresu dojrzałości.

Proliferacja białaczkowych komórek macierzystych w mysim modelu AML (acute myeloid leukemia) jest również regulowana za pośrednictwem Bmi-1 [2]. Po transplantacji do napromieniowanych myszy, normalne komórki białaczkowe ekspresjonujące Bmi-1 są zdolne do indukowania białaczki, natomiast białaczkowe komórki Bmi-1⁺ mają zredukowaną zdolność do

prolifracji i nie są zdolne do indukowania białaczki. A zatem, ekspresja białka Bmi-1 jest konieczna dla procesu samoodnawiania zarówno krwiotwórczych, jak i białaczkowych komórek macierzystych [21].

Oprócz Bmi-1, kompleks PRC1 zawiera homologiczne białko Mel-18. Białka te wykazują 65% podobieństwo sekwencji aminokwasowych i zawierają domenę palca RING w części N-terminalnej, jak również sekwencje bogate w prolinę oraz domenę helisa-skręt-helisa i domenę NLS (nuclear localization signal) w C-terminalnym ogonie [22, 30]. Myszy o genotypach Bmi-1⁺ oraz Mel-18⁺ wykazują podobne cechy fenotypowe, takie jak ciężki niedobór odporności, zahamowanie wzrostu i deformacje szkieletu, natomiast podwójnie nulizygotyczne mutanty Bmi-1/Mel-18 giną już w łonie matki [30]. Przy wykorzystaniu techniki TAP (tandem affinity purification) wyizolowano odpowiednie kompleksy białek Bmi-1 i Mel-18 z ludzkich komórek nowotworowych. Z zastosowaniem techniki Western blotting wykazano [30], że nadekspresja tych białek w fibroblastach Rat1 powoduje stymulację wzrostu (powstaje większa liczba kolonii, w porównaniu do komórek bez ekspresji wektora), natomiast zniesienie ekspresji Bmi-1 i Mel-18 za pośrednictwem antysenseowego shRNA (short hairpin RNA) skutkuje istotnym zahamowaniem ich wzrostu i zdolności przeżycia *in vitro*. Białko Mel-18 zmniejsza transkrypcję Bmi-1, skraca replikacyjną długość życia komórek i przyspiesza ich starzenie [22]. Nadekspresję białka Bmi-1 zaobserwowano w komórkach guzów nabłonniaka rdzeniowego (medulloblastoma), rakach płuc i piersi, natomiast amplifikację genu Bmi-1 zidentyfikowano w podgrupie chłoniaków z komórek B człowieka [3, 30]. Ponadto ekspresja Bmi-1 stanowi silny czynnik prognozujący możliwość przerzutów nowotworów i niepomyślne rokowanie u ludzi [31].

Bmi-1 jest białkiem Polycomb silnie skorelowanym z rozwojem choroby nowotworowej, niemniej jednak inne białka PcG są również związane z procesem onkogenezy [2]. Na przykład stwierdzono, że SUZ12 – białko kompleksu PRC2 – ulega nadekspresji w liniach komórek nowotworowych jelita grubego i piersi [2, 32]. Ponadto transkrypcja genu EZH2, którego produkt jest składnikiem kompleksu PRC2, jest wzmożona w nowotworach człowieka, w tym w raku prostaty [33]. Nadekspresja EZH2, dzięki zwiększonej transkrypcji bądź amplifikacji genu [34], występuje m.in. w nowotworach piersi, gruczołu krokowego oraz różnych odmianach chłoniaków [2, 3]. Proliferacja komórek zależna jest od domeny SET białka enzymatycznego EZH2, stąd obniżenie poziomu EZH2 za pomocą techniki RNAi prowadzi do zahamowania wzrostu komórkowego oraz zatrzymania podziału komórki w fazie G2/M [34]. Kombinacja wzmożonej ekspresji EZH2 z niskim poziomem E-kadheryny

jest dobrym markerem rozwoju nowotworu gruczołu krokowego [34].

Przy zastosowaniu techniki mikromacierzy DNA przeanalizowano [33] ekstrakty tkankowe (n=1023) w celu określenia stopnia ekspresji EZH2 *in situ*. Wśród tych próbek 400 pochodziło od 23 osób, które zmarły w wyniku opornego na hormony nowotworu gruczołu krokowego. Obserwowano wzrost poziomu ekspresji EZH2, w kierunku od niezłośliwych do złośliwych form raka prostaty (wskaźniki w granicach 1,5 do 2,6). Najsilniejszą ekspresję (o wskaźniku 3,1) stwierdzono w przerzutach nowotworu. Te obserwacje sugerują, że istnieje korelacja pomiędzy rozwojem nowotworu gruczołu krokowego i wzrostem poziomu ekspresji EZH2. Ponadto poziom EZH2 może wskazywać na agresywny charakter raka prostaty [33] i innych nowotworów [35].

Poziom ekspresji Bmi-1 i EZH2 analizowano także w rozmaitych chłoniakach niezłośliwych pochodzących z komórek B (B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma), takich jak chłoniaki limfocytowe, grudkowe, Burkitta i inne [36]. Nowotworowe komórki B-NHL o średnim i wysokim stopniu złośliwości wykazywały silną koekspresję Bmi-1 i EZH2, skorelowaną z ekspresją markera proliferacji. Nowotworowe komórki B-NHL o niskim stopniu złośliwości miały fenotyp Bmi-1^{low}/EZH2⁺ lub Bmi-1^{low}/EZH2⁻. Te obserwacje pokazują, że średni i wysoki stopień złośliwości B-NHL jest związany ze wzrostem poziomu ekspresji Bmi-1 i EZH2. O ile w prawidłowych komórkach ekspresja Bmi-1 jest wyłączona, dzielące się komórki nowotworowe prawdopodobnie nie są zdolne do zmniejszenia transkrypcji Bmi-1. Nieprawidłowa ekspresja PcG jest istotnym czynnikiem w rozwoju chłoniaków u ludzi [36].

Białka z grupy Polycomb pełnią w chromatynie funkcję represorów transkrypcyjnych, a rola aktywatorów przypada kompleksom białek z grupy Trithorax [37]. Białka TrxG, podobnie jak białka PcG, posiadają zdolność utrzymywania stanu ekspresyjnego genów wyznaczonego przez specyficzne czynniki transkrypcji działające przez krótki okres podczas wczesnego rozwoju. Geny TrxG mogą przeciwstawiać się represyjnej aktywności genów PcG. Mutacje TrxG prowadzą do ektopowej represji genów Hox [37]. Prototypowy gen z tej grupy, Trx, zidentyfikowano dzięki naturalnej mutacji u muszki owocowej powodującej utratę funkcji genów homeotycznych, która przejawiała się transformacją przezmianek w częściowo wykształcone skrzydła, transformacją pierwszej pary nóg w nogi drugiej pary i pojawieniem się jasnego zabarwienia na piątym segmencie odwłokowym [38, 39]. Analizy molekularne i biochemiczne wykazały, że białka TrxG, podobnie jak białka PcG, są zdolne do tworzenia złożonych kompleksów białkowych. W ostatnich latach

zidentyfikowano u *Drosophila* sześć kompleksów zawierających białka z grupy TrxG: BRM, ASH1, ASH2, TAC1, NURF i ACF [37]. Główne składniki tych kompleksów, z wyjątkiem ACF (ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor), który zawiera tylko dwa komponenty, białko Acf1 i ATPazę ISWI (imitation of Swi) [40], przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Białka kompleksu Trithorax [4]

TrxG	<i>Drosophila melanogaster</i>	Człowiek
SWI/SNF	Brm Osa Moir Snr1	BRM BAF250 BAF170 BAF47
NURF	Iswi Nurf-38 Nurf-301 Nurf-55	SNF2L - BPTF RbAp46/48
TAC1	Trx dCBP Sbfl	
Ash1	Ash1 dCBP	
MLL1-3		MLL1-3 ASH2L WDR5 CFP1

Dobrze znany kompleks SWI/SNF (switch/sucrose non-fermenting), zwany kompleksem BRM u *Drosophila*, o wielkości ok. 2 MDa, zawiera białka BRM (Brahma), MOR (Moir), Osa i SNR1 (Snf5-related 1) (tabela 3). BRM jest homologiem drożdżowego białka SWI2/SNF2, które jest ATPazą wykorzystującą energię hydrolizy ATP do przebudowy chromatyny poprzez zmianę rozmieszczenia nukleosomów lub zmianę ich struktury. Kompleks NURF (nucleosome remodeling factor), składający się z ATPazy ISWI i białek Nurf, jest kompleksem remodelującym, zmieniającym lokalną strukturę chromatynę i jej aktywność transkrypcyjną poprzez przemieszczanie położenia nukleosomów.

Odkrycie, że mutacje ash1 wzmagają fenotyp mutantów brm, sugeruje, że białko ASH1 (absent, small or homeotic 1) może być składnikiem kompleksu BRM [37]. W rzeczywistości ASH1, białko z domeną SET, stanowi składnik kompleksu o wielkości 2 MDa z aktywnością histonowej metylotransferazy metylującej H3K4 [15] oraz H3K36 [41]. Dodatkowo ASH1 zarówno genetycznie, jak i fizycznie oddziałuje z histonową acetylotransferazą CBP (CREB binding protein), która jest odpowiedzialna za tworzenia aktywnych miejsc w chromatynie [37]. Ponadto ASH1 zidentyfikowano jako czynnik modyfikujący aktywność protoonkogenu c-Myc [42].

TRX, inne białko zawierające domenę SET, zdolne do metylacji H3K4 [15], jest składnikiem czwartego

kompleksu o wielkości 1 MDa, zwanego TAC1 (Trithorax acetyltransferase complex 1), który zawiera białka TRX, dCBP i Sbf1 (SET binding factor 1) [37, 43]. Ponieważ CBP jest składnikiem kompleksu ASH1 i TAC1, można przypuszczać, że oba kompleksy mają zdolność do acetylacji histonów przez CBP oraz metylacji H3K4 przez TRX lub ASH1. Ponieważ TRX dodaje co najwyżej dwie grupy metylowe do H3K4 *in vitro*, ASH1 może okazać się niezbędny do dodawania trzeciej grupy metylowej do H3K4me2 z utworzeniem H3K4me3 [15].

Piąty kompleks, MLL (mixed-lineage leukemia) o wielkości ok. 1 MDa, który zawiera między innymi białka MLL1-3 oraz ASH2L [4, 44], spokrewniony jest z drożdżowym kompleksem COMPASS, zawierającym białko SET1 wiążące się z polimerazą RNA II podczas procesu elongacji transkrypcji. ASH2L jest niezbędny do przemiany dimetylowanej lizyny K4 histonu H3 w postać trimetylowaną [15]. MLL jest protoonkogenem kręgowców spokrewnionym z TRX *Drosophila melanogaster*. Białko MLL, które jest histonową metylotransferazą katalizującą metylację lizyny K4 histonu H3, podtrzymuje ekspresję genów Hox [44]. Multidomenowe białko MLL z wysoce konserwatywną domeną SET zlokalizowaną w C-terminalnej części cząsteczki ulega ekspresji w komórkach hematopoetycznych [7]. Osobniki myszy, którym usunięto domenę SET na drodze homologicznej rekombinacji w komórkach ES, przejawiały defekty rozwoju szkieletu oraz zmieniony wzór transkrypcji poszczególnych genów Hox podczas rozwoju [45]. Immunoprecypitacja chromatyny wykazała, że te zmiany w ekspresji genów są związane z dramatyczną redukcją monometylacji H3K4 oraz zmienionym wzorem metylacji DNA w loci genów Hox, które składają się na nieprawidłowy stan chromatyny.

MLL jest genem zlokalizowanym na chromosomie 11q23, który często podlega translokacji w ostrych typach białaczek u ludzi, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, acute lymphoblastic leukemia), ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) czy też białaczka mieszana (MLL, mixed lineage leukemia) [7]. Translokacje MLL występują często w białaczkach niemowląt (ponad 70%), rzadziej u starszych dzieci, a bardzo rzadko u osób dorosłych (10%) dotkniętych białaczką AML lub białaczką będącą skutkiem terapii innych nowotworów złośliwych inhibitorami topoizomerazy II. Białka fuzyjne powstają wskutek translokacji MLL do rozmaitych genów, najczęściej do genów kodujących białka jądrowe, które wiążą się z DNA, takich jak AF4, AF9, AF10 i ENL, które są zlokalizowane, odpowiednio, na chromosomach 4, 9, 10 i 19 [7]. Białka fuzyjne zachowują N-terminalną część MLL z charakterystycznymi motywami ATH (AT-hook), dzięki którym mogą wiązać się z DNA oraz z domenami represyjnymi rekrutującymi białka

HPC2 i BMI-1 z grupy PcG, transkrypcyjny korepresor CtBP (carboxy-terminus binding protein) i deacetylazy histonowe HDAC1 i HDAC2. C-terminalna część białka fuzyjnego zawiera fragment sekwencji aminokwasowej odpowiedniego partnera translokacji i dlatego takie białko pozbawione jest domeny MLL aktywującej transkrypcję, rekrutującej koaktywator CBP z aktywnością acetylazy histonowej oraz domeny SET, katalizującej aktywacyjną metylację H3K4, które stanowią integralną część prawidłowo funkcjonującego białka MLL. Fuzyjni partnerzy białka MLL wprowadzają C-terminalne domeny aktywujące transkrypcję (np. AF9 i ENL) albo są czynnikami transkrypcji (np. AFX i FKHL1), które rekrutują koaktywator CBP, lub jak np. AF10 mają zdolność przebudowy chromatyny poprzez oddziaływanie z aktywującą transkrypcję metylotransferazą histonową DOT1L (DOT1 (disruptor of telomeric silencing 1)-like), która metyluje lizynę 79 histonu H3 (H3K79). Fuzyjne białka MLL przejawiają nieprawidłowe działanie i aktywują program ekspresji genów prowadzący do leukemogenezy, reaktywują zdolność samoodnawiania w różnicujących się komórkach szpiku oraz sprzyjają ich transformacji w białaczkowe komórki macierzyste [7].

Badania nad białkami Polycomb i Trithorax ułatwiają poznanie mechanizmów molekularnych operujących we wczesnych okresach rozwoju nowotworu i w perspektywie pozwolą na opracowanie prognostycznych biomarkerów nowotworowych [46] oraz nowych strategii leczenia farmakologicznego lekami wpływającymi na procesy epigenetyczne, takimi jak np. decitabina [47] i vorinostat [48, 49].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ringrose L, Paro R. Epigenetic regulation of cellular memory by the Polycomb and Trithorax group proteins. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 413-443.
- [2] Sparmann A, van Lohuizen M. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 846-856.
- [3] Rajasekhar VK, Begemann M. Concise review: roles of Polycomb group proteins in development and disease: a stem cell perspective. *Stem Cells* 2007; 25: 2498-2510.
- [4] Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M i wsp. Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* 2007; 128: 735-745.
- [5] Featherstone M. HOX proteins and their co-factors in transcriptional regulation. In: *Adv Dev Biol Biochem*, Elsevier 2003, vol 13: 1-42.
- [6] Passarge E. Genetyka - Ilustrowany przewodnik. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2004.

- [7] Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 823-833.
- [8] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-692.
- [9] Bernstein E, Duncan EM, Masui O i wsp. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2560-2569.
- [10] Lee MG, Villa R, Trojer P i wsp. Demethylation of H3K27 regulates polycomb recruitment and H2A ubiquitination. *Science* 2007; 318: 447-450.
- [11] Agger K, Cloos PA, Christensen J i wsp. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 2007; 449: 731-734.
- [12] Xiang Y, Zhu Z, Han G i wsp. JMJD3 is a histone H3K27 demethylase. *Cell Res* 2007; 17: 850-857.
- [13] Shukla V, Vaissiere T, Herceg Z. Histone acetylation and chromatin signature in stem cell identity and cancer. *Mutat Res* 2008; 637: 1-15.
- [14] Rivenbark AG, Strahl BD. Unlocking cell fate. *Science* 2007; 318: 403-404.
- [15] Schwartz YB, Pirrotta V. Polycomb silencing mechanisms and the management of genomic programmes. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 9-22.
- [16] Cao R, Tsukada Y, Zhang Y. Role of Bmi-1 and Ring1A in H2A ubiquitylation and Hox gene silencing. *Mol Cell* 2005; 20: 845-854.
- [17] Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A i wsp. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 1859-1864.
- [18] Daujat S, Zeissler U, Waldmann T i wsp. HP1 binds specifically to Lys26-methylated histone H1.4, whereas simultaneous Ser27 phosphorylation blocks HP1 binding. *J Biol Chem* 2005; 280: 38090-380905.
- [19] Klymenko T, Papp B, Fischle W i wsp. A Polycomb group protein complex with sequence-specific DNA-binding and selective methyl-lysine-binding activities. *Genes Dev* 2006; 20: 1110-1122.
- [20] van Leenders GJ, Dukers D, Hessels D i wsp. Polycomb-group oncogenes EZH2, BMI1, and RING1 are overexpressed in prostate cancer with adverse pathologic and clinical features. *Eur Urol* 2007; 52: 455-463.
- [21] Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 895-902.
- [22] Guo WJ, Datta S, Band V i wsp. Mel-18, a polycomb group protein, regulates cell proliferation and senescence via transcriptional repression of Bmi-1 and c-Myc oncoproteins. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 536-546.
- [23] van Galen JC, Muris JJ, Oudejans JJ i wsp. Expression of the polycomb-group gene BMI1 is related to an unfavourable prognosis in primary nodal DLBCL. *J Clin Pathol* 2007; 60: 167-172.
- [24] Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S i wsp. The oncogene and Polycomb-group gene Bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature* 1999; 397: 164-168.
- [25] Bruggeman SW, van Lohuizen M. Controlling stem cell proliferation: CKIs at work. *Cell Cycle* 2006; 5: 1281-1285.
- [26] Sherr CJ. Divorcing ARF and p53: an unsettled case. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 663-673.
- [27] Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell* 2004; 118: 409-4018.
- [28] Silva J, Garcia V, Garcia JM i wsp. Circulating Bmi-1 mRNA as a possible prognostic factor for advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R55.
- [29] Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ i wsp. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2002; 62: 4736-4745.
- [30] Wiederschain D, Chen L, Johnson B i wsp. Contribution of polycomb homologues Bmi-1 and Mel-18 to medulloblastoma pathogenesis. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 4968-4979.
- [31] Glinsky GV, Berezovska O, Glinskii AB. Microarray analysis identifies a death-from-cancer signature predicting therapy failure in patients with multiple types of cancer. *J Clin Invest* 2005; 115: 1503-1521.
- [32] Widschwendter M, Fiegl H, Egle D i wsp. Epigenetic stem cell signature in cancer. *Nat Genet* 2007; 39: 157-158.
- [33] Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M i wsp. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 2002; 419: 624-629.
- [34] Moss TJ, Wallrath LL. Connections between epigenetic gene silencing and human disease. *Mutat Res* 2007; 618: 163-174.
- [35] Breuer RH, Snijders PJ, Smit EF i wsp. Increased expression of the EZH2 polycomb group gene in BMI-1-positive neoplastic cells during bronchial carcinogenesis. *Neoplasia* 2004; 6: 736-743.
- [36] van Kemenade FJ, Raaphorst FM, Blokzijl T i wsp. Coexpression of BMI-1 and EZH2 polycomb-group proteins is associated with cycling cells and degree of malignancy in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 97: 3896-3901.
- [37] Grimaud C, Negre N, Cavalli G. From genetics to epigenetics: the tale of Polycomb group and trithorax group genes. *Chromosome Res* 2006; 14: 363-375.

- [38] Ingham PW. *Trithorax* and the regulation of homeotic gene expression in *Drosophila*: a historical perspective. *Int J Dev Biol* 1998; 42: 423-429.
- [39] Kingston RE, Tamkun JW. Transcriptional regulation by Trithorax group proteins. In: Epigenetics, Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D, Caparros M-L, eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York 2007; 231-248.
- [40] Fyodorov DV, Blower MD, Karpen GH i wsp. Acf1 confers unique activities to ACF/CHRAC and promotes the formation rather than disruption of chromatin in vivo. *Genes Dev* 2004; 18: 170-183.
- [41] Tanaka Y, Katagiri Z, Kawahashi K i wsp. Trithorax-group protein ASH1 methylates histone H3 lysine 36. *Gene* 2007; 397: 161-168.
- [42] Goodliffe JM, Cole MD, Wieschaus E. Coordinated regulation of Myc trans-activation targets by Polycomb and the Trithorax group protein Ash1. *BMC Mol Biol* 2007; 8: 40.
- [43] Petruk S, Sedkov Y, Smith S i wsp. Trithorax and dCBP acting in a complex to maintain expression of a homeotic gene. *Science* 2001; 294: 1331-1334.
- [44] Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J i wsp. Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5639-5649.
- [45] Terranova R, Agherbi H, Boned A i wsp. Histone and DNA methylation defects at Hox genes in mice expressing a SET domain-truncated form of Mll. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6629-6634.
- [46] Yu J, Rhodes DR, Tomlins SA i wsp. A polycomb repression signature in metastatic prostate cancer predicts cancer outcome. *Cancer Res* 2007; 67: 10657-10663.
- [47] Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1634-1637.
- [48] Grant S, Easley C, Kirkpatrick P. Vorinostat. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 21-22.
- [49] Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene* 2007; 26: 5541-5552.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Jan Pałyga
Zakład Biochemii i Genetyki
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy UJK w Kielcach
25-406 Kielce, ul. Świętokrzyska 15
e-mail: jan.palyga@pu.kielce.pl

SPRAWOZDANIE Z EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY COLORECTAL CANCER CONGRESS 2008 - BERLIN, 24-26.02.2008

Stanisław Głuszek^{1, 2}, Rafał Rylski¹

¹ Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach
Ordynator Oddziału: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

² Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Europejski Wielodyscyplinarny Kongres Raka Jelita Grubego dotyczył bardzo ważnych problemów profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych. Sesje obejmowały zagadnienia raka pierwotnego oraz choroby systemowej w aspekcie genetyki, patologii, chemioterapii, radioterapii, chirurgii oraz diagnostyki

Podczas sesji „**Indywidualizacja leczenia raka kolorektalnego**” omówiono znaczenie wybranych biomarkerów w terapii celowanej (targeted therapy).

J. Krieken (Holandia) szczególną uwagę poświęcił znaczeniu genów KRAS i ich mutacji oraz znaczenia rokowniczego podtypów tych genów (KRAS i KRAS wt (wild type)). Współcześnie określając wrażliwość na chemioterapię, należy określić status mutacji raka, czyli status mutacji w obrębie komórek raka. Należy podkreślić, że wtedy kiedy stosuje się już celowaną terapię w zaawansowanym i rozsianym raku, wyniki przeżyć 30-miesięcznych kształtują się w granicach 10%. W zależności od statusu mutacji dokonuje się prób leczenia przeciwciałami monoklonalnymi w połączeniu z chemioterapią (Irinotekane, Fluorouracyl, Leukoworyna i inne).

Ważnym dla chirurgów spotkaniem była sesja „**Nieszczelność zespoleń**”. A. Karliczek (Groningen, Holandia) omówiła patogenezę i czynniki ryzyka nieszczelności zespoleń, zwracając uwagę na ukrwienie zespolonych jelit. Referentka przeanalizowała możliwości defektu ukrwienia, na który mają wpływ choroby ogólne, jak miażdżyca, otyłość, cukrzyca. Bardzo wielu czynników ryzyka nie można dokładnie określić, jak np.: ciśnienia w jelicie, napięcia ścian jelita. Ostatecznie z wielu badań wynika, że uwolnienie lewego zgięcia i przygotowanie jelit (czyszczenie przedope-

racyjne) nie mają wpływu na częstość występowania nieszczelności.

Następnie M. der Dulk (Holandia) i P. Matthiasen (Szwecja) omawiali diagnostykę nieszczelności, uwzględniając objawy przedmiotowe oraz badania radiologiczne (CT z kontrastem). Opracowano skalę, która uwzględnia odpowiednią punktację dla poszczególnych objawów, dobrze odzwierciedlając stopień nieszczelności, zaawansowanie objawów miejscowych i stanu ogólnego. Na podstawie wielu prac stwierdzono, że nieszczelności zespoleń po resekcji odbytnicy (zespolecie do 7 cm od brzegu odbytu) kształtują się w granicy 28%, a przy zastosowaniu protekcyjnej stomii pętlowej ok. 10%. P.O. Nystrom (Karolinska Institutet) omawiał czynnościowe następstwa nieszczelności po niskiej przedniej resekcji, zwracając szczególną uwagę na nasilenie zespołu przedniej resekcji; u ok. ¼ chorych występuje w bardzo dużym stopniu, ale i w tej sytuacji chorzy przedkładają takie dolegliwości nad założenie stomii.

Trudnym problemem są późne nieszczelności, które mogą wystąpić od 8 do 24 doby po zabiegu. Ten problem jest niedoceniany i wymaga nadal badań, zwrócenia uwagi klinicystów. Na zakończenie sesji przedstawiono 4 przypadki powikłań, interaktywnie uzyskując konsensus (trudny, bo trudne sytuacje kliniczne) postępowania w przypadku nieszczelności i ropni w okolicy zespolenia oraz całkowitej dezintegracji zespolenia po raku odbytu (4-5 doba). Omówiono sposób postępowania w sytuacji małej nieszczelności: endoskopowe założenie drenu przez otwór nieszczelności i zdrenowanie ropnia, przy dużych nieszczelnościach, zapaleniu otrzewnej i dezintegracji zespolenia – operację Hartmana i permanentną stomię.

Na kolejnych sesjach omawiano **najnowsze możliwości obrazowania raka odbytnicy**, uwzględniając: 1) radialny margines, 2) stopień T, N, 3) obecność nacieku, inwazji naczyniowej, 4) głębokość nacieku poza ściany jelita, 5) nacieczenie otrzewnej. Szczególne znaczenie w dokładności, specyficzności i swoistości metod przy obrazowaniu ww. cech ma MRI, USPiO/MRI (Ultra Small Paramagnetic Iron Oxidized), kontrast jest podawany 24 godz. przed MRI.

Dużo uwagi poświęcono CT kolonografii, zwracając uwagę na jej bezinwazyjność, zastosowanie u osób, które nie wyrażają zgody na endoskopię, albo u tych chorych, u których nie można było wykonać pełnej endoskopii. W ciągu ostatnich 10 lat wzrosła dokładność wykonywanej CT kolonografii; jest ona na liście opcji skринingowych, rekomendowana przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii i Amerykańskie Towarzystwo Raka. Metaanalizy ukazują dobrą skuteczność (czułość powyżej 95%), a w przypadkach klinicznych objawowych polipów ponad 85%.

Zespół z Austrii (M. Pollheimer i wsp.) omówił subklasyfikację pT₂ i pT₃ raka kolorektalnego, prezentując swój materiał z badań klinicznych i patologicznych. Wydzielenie w obrębie pT₃ podgrup: a, b, c, d, w zależności od głębokości nacieku (a ≤ 1 mm, b > 1-5 mm, c > 5-15 mm, d > 15 mm) poza brzeg błony mięśniowej, było związane z wyższą progresją w miarę wzrostu progresji choroby w przypadku T₃, a w przypadku T₂ (a i b) nie stwierdzono różnic.

Rottenberg uważa, że większość badań jest zgodna co do znaczenia niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). W obrębie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) wyróżnia się: MSI-h – high – wysoką, MSI-l – low – niską, MSS (microsatellite stable) – bardzo niską lub nieobecną. Nowotwory o statusie MSI-h wykazują mniejszą skłonność do nawrotów po leczeniu chirurgicznym niż nowotwory o statusie MSI-l i MSS. Znaczenie statusu MSI w terapii adiuwantowej jest kontrowersyjne. Na ten temat są sprzeczne doniesienia. W innych badaniach chorzy o statusie MSI-l i MSS mają więcej korzyści z adiuwantowej terapii niż chorzy o statusie MSI-h. Długie ramię chromosomu 18q jest miejscem ważnych genów związanych z powstaniem raka: DCC, Smad 4 (DPC4), Smad 2. Utrata heterozygotyczności (LOH) 18q jest charakterystyczna dla ok. 50% przypadków nowotworów jelita grubego. U chorych w III stopniu zaawansowania, którzy otrzymują chemioterapię, LOH, czyli utrata heterozygotyczności, jest związana ze spadkiem 5-letnich przeżyć (DFS – Disease Free Survival) – 44% vs 64%. Chorzy z zaawansowaniem II stopnia z mutacją MSH-H i TGFβ RII, lepiej rokują po adiuwantowej chemioterapii (74% 5-letnich przeżyć) niż pacjenci MSH-h/TGFβRII, KRAS wt (46% przeżyć 5-letnich). Kolejnym biomarkerem jest syntaza tymidylowa.

Dużą część rozważań podczas Kongresu poświęcono **biomarkerom raka kolorektalnego**. MSI (microsatellite instability), KRAS, APC mutacje. Immunohistochemiczna detekcja uszkodzeń genowych była wykrywana przez przeciwciała hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS2. W przypadku raka śluzowego (*mucinous adenocarcinoma*) wykazano, że wyższy jest status MST w guzach prawej strony jelita grubego, częściowo APC i KRAS mutacji, aniżeli w raku *conventional adenocarcinoma*.

Nadal trwa szereg badań na świecie, czego wyrazem są prace dotyczące znaczenia biomarkerów w prognozowaniu raka jelita grubego już przed zabiegiem operacyjnym, a także przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii (A. Ensari, Turcja).

A. Habr-Gama (Sao Paulo, Brazylia) omawiała kontrowersyjny problem neodjuwantowej chemoradioterapii w T₂-T₃ raku odbytu z/bez chirurgii. W przypadku T₂ po leczeniu chemoradioterapią można bezpiecznie zastosować chirurgię – niską przednią resekcję, nawet w przypadku 2-3 cm od brzegu odbytu lub odcięcie brzuszno-kroczone. W przypadku T₃ po radiochemioterapii, jeżeli nastąpiła remisja kliniczna i patologiczna (wycięcie miejscowe), można zrezygnować z zabiegu resekcji odbytnicy, w ok. 30% przypadków, w których potwierdzono kliniczną i patologiczną remisję z materiału wyciętego miejscowo. Wyniki leczenia w takich przypadkach (bez chirurga i z chirurgią) są podobne. W związku z tym w wyselekcjonowanej grupie brak jest właściwie wskazań do poszerzonego zabiegu, a zwłaszcza wycięcia brzuszno-kroczonego.

Profilaktyczna i prewencyjna chirurgia w zespole Lyncha (HNPCC – hereditary nonpolyposi colorectal cancer). Ryzyko powstania raka w czasie życia chorych z HNPCC wynosi 60-80%. U podstaw tego zjawiska leży predyspozycja genetyczna związana z błędem naprawy genów. U kobiet mutacja genu (hMSH6) podwaja ryzyko raka endometrium i raka okrężnicy. HNPCC rzadko rozwija raka przed 25 r.ż. Nadzór należy zatem rozpocząć od 25 r.ż. w postaci kolonoskopii co 3 lata. Można uzyskać redukcję zachorowań i śmiertelności, takie postępowanie jest efektywne oraz bezpieczne.

Pojęcie „**profilaktyczna chirurgia**” dotyczy resekcji jelita grubego w przypadku polipowatości, aby uniknąć raka w HNPCC (raka kolorektalnego, endometrioza, raka jajnika i żołądka).

Pojęcie „**prewencyjna chirurgia**” dotyczy przypadków z potwierdzonymi błędami genetycznymi, które determinują wysokie ryzyko zachorowania. W takich przypadkach usuwamy narząd zdrowy, bez wcześniejszej patologii w jego obrębie, natomiast stwierdzona genetyczna anomalia, np. protoonkogen RET w tarczycy, jest współcześnie wystarczającym wskazaniem do chirurgii prewencyjnej.

K. Bujko (Warszawa) przedstawił wstępną analizę badania prospektywnego w przedoperacyjnej radioterapii i lokalnego wycięcia promieniotwórczych raków odbytnicy. Celem pracy było przedstawienie wstępnych wyników badania 46 chorych z pozaotrzewnowym rakiem odbytnicy ($< 3-4$ cm, cT1 or cT2-3; N0), u których zastosowano leczenie oszczędzające, tj. miejscowe usunięcie guza, po uprzednim przygotowaniu chorego radioterapią lub radiochemioterapią: 33 pacjentów otrzymało radioterapię krótkotrwałą, a 13 chemioradioterapię. Ostra popromienna reakcja toksyczna wystąpiła u 39% (13/33) chorych po krótkim kursie radioterapii oraz u 69% (9/13) w grupie po radiochemioterapii. U 16 chorych przeprowadzono przezodbytnicze endoskopowe usunięcie zmiany, u 25 przy użyciu rozszerzacza, u 2 metodą Kraske (z dostępu tylnego), a 3 chorych nie operowano. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 4 (9%) chorych.

W średnio 14-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono wznowę lokalną u 3 chorych (7%) na 43 operowanych. Późne powikłania wystąpiły również u 3 pacjentów.

Wysoki odsetek zaoszczędzenia narządu, akceptowalna miejscowa kontrola, wczesna i późna toksyczność zachęcają do kontynuacji badań.

J. Gui, L. Wang (Chiny) omawiali ważne problemy nieszczelności zespolenia u chorych z rakiem odbytnicy w odcinku dolnym i środkowym po niskiej przedniej resekcji odbytnicy z przedoperacyjną radioterapią i całkowitym wycięciem mezorectum.

Nieszczelność zespolenia jest najpoważniejszym powikłaniem po operacjach chirurgii kolorektalnej, a szczególnie częsta jest po niskim zespoleniu. Celem pracy była ocena czynników ryzyka pojawienia się nieszczelności oraz ustalenia postępowania mogącego mieć znaczenie w protekcji zespolenia i redukcji odsetka nieszczelności. Analizie poddano dane kliniczne dotyczące 653 chorych z rakiem odbytnicy, u których wykonano niską przednią resekcję w okresie od kwietnia 2002 do lipca 2007 roku. We wstępnych badaniach stwierdzono, że przedoperacyjna radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania nieszczelności 13,3% (25/195) w stosunku do 4,5% (20/448), bez radioterapii przedoperacyjnej. Po przeanalizowaniu

wszystkich chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii ustalono, że jedynym czynnikiem wysokiego ryzyka wystąpienia nieszczelności u tych chorych jest odległość zespolenia od brzoza odbytnicy ≤ 4 cm (25/164 vs 0/31). Natomiast nie stwierdzono wpływu takich czynników, jak płeć, BMI, przewlekły nikotynizm, przedoperacyjna chemioterapia, przedoperacyjny poziom albumin i hemoglobiny, rozmiar guza, utrata krwi, długość operacji, stopień w skali TNM oraz wyłonienie zapobiegawczej stomii. Autorzy pracy u chorych po radioterapii przedoperacyjnej rutynowo zakładają dren do miednicy oraz opcjonalnie zabezpieczającą stomię oraz przyjmują za bezpieczną odległość zespolenia od brzoza odbytu na minimum 4 cm. Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań w celu ustalenia optymalnego postępowania.

J. Polkowski (Lublin) przedstawił zastosowanie TTCP (transabdominal transverse pooplasty pouch) u chorych z rakiem odbytnicy, po niskiej przedniej resekcji i po przedoperacyjnej radioterapii. Celem pracy jest analiza wczesnych efektów wytworzenia przezbrzusznego poprzecznego zbiornika jelitowego po niskiej przedniej resekcji i całkowitym usunięciu mezorectum dla raka odbytnicy. Analizowano grupę chorych operowanych między kwietniem 2005 a wrześniem 2007. Spośród 72 procedur 22 chorym wykonano TTCP (21 z T3/ 1 z T2). U 3 pacjentów stwierdzono nieszczelność podczas testu szczelności, którą podczas operacji zaopatrzono staplerem lub szwami.

U 2 chorych wykonano relaparotomię: w pierwszym przypadku – z powodu nieszczelności zespolenia wyłoniono kolostomię, w drugim – z powodu zrostów; zanotowano 1 zgon z powodu zatorowości płucnej. Autorzy uznali TTCP za bezpieczną metodę postępowania zmniejszającą urazy zwieraczy. Ocena funkcjonalności TTCP jest obecnie analizowana.

Kongres „European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress”, który odbył się w dniach 24-26.02.2008 roku w Berlinie, wniósł wiele nowych elementów poznawczych i stanowi bodziec do dalszych własnych badań w zakresie raka jelita grubego.

Adres do korespondencji:

prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej WSZ w Kielcach

25-736 Kielce, ul. Grunwaldzka 45

e-mail: sgluszek@wp.pl

SPRAWOZDANIE Z II SESJI NAUKOWEJ WYDZIAŁU NAUK O ZDROWIU PT. „RAK TRZUSTKI. LECZENIE GIST” – KIELCE, 26 PAŹDZIERNIKA 2007

Małgorzata Starczyńska¹, Stanisław Głuszek^{1, 2}

¹ Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

² Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach

Ordynator Oddziału: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Aktualne dane dotyczące raka trzustki oraz leczenia GIST były tematem sesji naukowej zorganizowanej 26 października 2007 roku w Kielcach przez Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej przy współpracy z Towarzystwem Chirurgów Polskich. Część pierwsza sesji dotyczyła leczenia, diagnostyki raka trzustki. W części drugiej przedstawiono problematykę związaną z GIST.

Prof. Paweł Lampe przedstawił historię, etiologię i leczenie raka trzustki. Znaczące daty w historii nowotworu trzustki to: rok 1855 – pierwsza operacja przeprowadzona przez C. Bernarda; rok 1882 – pierwsza resekcja ogona trzustki przeprowadzona przez F. Trendelenburga; rok 1909 – wycięcie guza brodawki Vatera przez Wiliama S. Halstaeda i Aleksandro Coolivilla oraz pierwsza pankreatoduodenektomia wykonana przez W. Kauscha; rok 1935 – A. O. Whipple, dwuetapowa resekcja głowy trzustki; rok 1937 – dwuetapowa resekcja głowy trzustki przeprowadzona przez A. Brunschwiga.

Częstość występowania raka trzustki w państwach rozwiniętych stale wzrasta. Występowanie jest częstsze w krajach nordyckich niż śródziemnomorskich. Nowotwór występuje głównie w 5 i 6 dekadzie życia, częściej u płci męskiej. Ryzyko zachorowania zwiększają czynniki egzogenne środowiska: palenie tytoniu, cukrzyca, nadmierne spożycie tłuszczów. Epidemiologia raka trzustki wskazuje, że jest to choroba spowodowana mutacją genetyczną. Wśród objawów choroby wymienia się: niespecyficzne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, żółtaczkę mechaniczną, gorączkę i dreszcze, utratę masy ciała, anoreksję, nudności, wymioty, świąd skóry, powiększony, niebolesny pęcherzyk żółciowy (objaw Courvoisiera).

W zaawansowanym stadium choroby mogą występować: palpacyjnie badany guz w jamie brzusznej, wodobrzusze, cukrzyca, splenomegalia i żylaki przełyku (odcinkowe nadciśnienie wrotne), wysoka niedrożność przewodu pokarmowego (zwężenie dwunastnicy), powiększone węzły chłonne nadobojczykowe (węzeł Virchowa), guzek przerzutowy w pępku (guzek siostry Mary Joseph), badane per rectum masy guzowate w zachyłku odbytniczo-pęcherzowym lub odbytniczo-pochwowym (próg Blumera), wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (objaw Trousseau). W rozpoznaniu różnicowym u chorych z podejrzeniem raka trzustki należy uwzględnić: przewlekłe zapalenie trzustki, kamice żółciową przewodową, łagodne zwężenia dróg żółciowych, nowotwory dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, żółtaczkę miąższową, wirusowe zapalenie wątroby, torbiel trzustki.

Nowotwory trzustki dzielone są na pierwotne, wywodzące się z komórek trzustki, oraz wtórne, będące przerzutami nowotworów innych narządów, które drogą krwiopochodną lub chłonną przenoszą się do trzustki. Histopatologiczna klasyfikacja pierwotnych nowotworów trzustki dzieli je na nowotwory części egzokrynnej oraz endokrynnej trzustki. W obrębie tego podziału sklasyfikowane są nowotwory łagodne, o granicznej złośliwości (borderline malignancy), złośliwe (niska i wysoka złośliwość), nienabłonkowe. Leczenie operacyjne raka trzustki sprowadza się do: radykalnych zabiegów resekcyjnych, resekcji paliatywnych, zespołów omijających oraz drenaży. Udrożnienia zapewniają choremu funkcjonowanie przewodu pokarmowego, likwidują objawy żółtaczki. Wykonywane są poprzez zakładanie stentów rozszerzających światło zwężonego odcinka przewodu trzustkowego, dróg żółciowych lub

przezskórny drenaż dróg żółciowych. Zabiegi resekcji mogą w swoim zakresie obejmować: lewostronną subtotalną resekcję trzustki (Child), lewostronną resekcję trzustki, standardową pankreatoduodenektomię (Kausch-Whipple, PPPP), subtotalną pankreatoduodenektomię.

Rak trzustki jest nadal nowotworem stanowiącym trudny problem kliniczny. Resekcji z intencją wyleczenia można poddać 10-15%, a przeżycia 5-letnie po resekcji z powodu raka trzustki kształtują się w granicach 10%. Zdecydowanie lepiej przedstawiają się przeżycia po resekcji trzustki z powodu raka brodawki Vatera i wynoszą 30-50%.

Profesor Stanisław Głuszek przedstawił doświadczenia własne w leczeniu nowotworów stromalnych przewodu pokarmowego – GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors). GIST rozpoznawane są od 1999 roku, określane jako KIT-pozytywne guzy mezenchymalne (mięsaki). W okresie wcześniejszym klasyfikowano je jako guzy tkanek miękkich (leyomyoma, leyomyona cellulare, leyomyoblastoma). W przypadku występowania w utkaniu guza tkanki nerwowej klasyfikuje się go jako GANT (Gastrointestinal Autonomic Nervous Tumors).

W diagnostyce GIST istotnym kryterium klasyfikacji jest wykrycie metodą immunohistochemiczną w tkance nowotworu protoonkogenu c-KIT. Następstwem mutacji c-KIT jest ekspresja błonowego białka receptorowego CD 117, które wykrywane jest w hematopoetycznych komórkach pnia, melanocytach, komórkach tucznych i komórkach Cajala. W przypadku GIST CD 117 – (ujemny) przeprowadza się badania metodami biologii molekularnej, oznaczając receptor PGDRA. Przyjęto, że pierwotną komórką ulegającą transformacji nowotworowej jest pluripotencjalna prekursorowa komórka macierzysta. Mutacje KIT, prowadzące do ekspresji receptora kinazy tyrozynowej na powierzchni komórki nowotworowej, występują w eksonach 9, 11, 13, 17. Wśród chorych z mutacją w eksonie 11 pięcioletnie przeżycia wynoszą 80% w porównaniu do 49% w przypadku innych mutacji. W ok. 30% GIST występuje mutacja w genie receptora płytkowego czynnika wzrostu (PDGFRA). W 60-70% nowotworów markerem dodatnim jest także antygen CD34 związany z torem hemopoezy i tkanką naczyń.

Nowotwory stromalne stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Średnio występuje 20-40 zachorowań na milion mieszkańców. W 20-30% przypadków przebieg nowotworu jest złośliwy. W Polsce notuje się 700-1200 nowych zachorowań, z czego 140-400 to przypadki złośliwe. Średnia wieku występowania GIST przypada na 55-65 lat, przy czym rokowania są lepsze u rasy białej (66% – 5-letnie przeżycia) niż u rasy czarnej, oraz u kobiet (74%) niż u mężczyzn (49%). Umiejscowienie pierwot-

ne GIST dotyczy najczęściej ścian żołądka (60-70%), ścian jelita cienkiego (20-30%), przełyku i jelita grubego (10%). Ze wszystkich wymienionych gorszym rokowaniem obciążone jest umiejscowienie dotyczące jelita cienkiego. W sporadycznych przypadkach nowotwór występuje w sieci lub krezce, bez związku ze ścianami przewodu pokarmowego. U ok. 10% chorych na GIST współistnieją inne nowotwory złośliwe. Najczęściej są to: rak szyjki macicy, nerki, piersi, żołądka i jelita grubego. Często obserwuje się również łagodne nowotwory tkanek miękkich, tj. tłuszczaki i mięśniaki macicy. W ocenie stopnia złośliwości nowotworów typu GIST najważniejsze znaczenie mają: wielkość guza, liczba mitoz, atopia jądrowa, komórkowość guza i obecność martwicy. Bardzo niski stopień agresywności dotyczy guza o wielkości poniżej 2 cm, o liczbie mitotycznej nieprzekraczającej 5/50 HPF (5 mitoz na 50 pól widzenia mikroskopu). Wysoki stopień agresywności obejmuje: guzy o średnicy przekraczającej 5 cm i liczbie mitotycznej powyżej 5/50 HPF, każdy guz, którego liczba mitotyczna jest wyższa niż 10/50 HPF oraz guzy przekraczające 10 cm bez względu na liczbę mitotyczną.

Objawy kliniczne GIST zależą przede wszystkim od wielkości guza. Chorzy z guzami przełyku mają objawy dysfagii, kaszel, utratę masy ciała. Guzy żołądka i jelita powodują bóle brzucha, gniecenie, objawy podniedrożności, wyczuwalny guz jamy brzusznej. Podstawową metodą, dającą szansę wyleczenia chorych, jest leczenie chirurgiczne. Pięcioletnie przeżycia chorych poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu wynoszą 35-65%. Guzy GIST w przeciwieństwie do raków wykazują wzrost rozprężający, nienaciekający, w związku z czym często wystarczającym zabiegiem jest częściowa resekcja żołądka, jelita cienkiego lub hemikolektomia. Nie ma podstaw do przeprowadzenia limfadenektomii, gdyż guzy GIST nie dają przerzutów do węzłów chłonnych. W praktyce klinicznej jako adiuwantowe leczenie oraz w nieoperacyjnym/rozsiałym GIST stosuje się: Glivec (imatinib mesylate) oraz Sunitib (jabłczan sunitynibu). Program leczenia przewiduje podanie doustne dawki 400 mg imatinibu raz na dobę. W przypadku progresji dawkę zwiększa się do 800 mg dziennie, podawaną rano i wieczorem po 400 mg. W przypadku dalszej progresji odstępuje się od leczenia imatinibem. Toksyczność leczenia jest niewielka, a najczęstsze objawy uboczne związane z przyjmowaniem leku to: obrzęki (zwłaszcza oczodołów) 67%, osłabienie 60%, biegunka 50%. Nawroty GIST po leczeniu operacyjnym dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. Przerzuty do wątroby i innych narządów stanowią 32%, przerzuty izolowane do wątroby 22%, nawrót miejscowy 15%, rozsiew śród-otrzewnowy 15%, rozsiew śródtrzewnowy i nawrót miejscowy 16%.

Zgodnie z zaleceniami kierownictwa Centrum Onkologii, Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie od 2002 roku prowadzony jest Rejestr Kliniczny chorych na GIST. Rejestr pozwala na prawidłowe prowadzenie leczenia, rozpowszechnianie informacji o GIST, zabezpieczenie organizacyjne spotkań badaczy, przygotowywanie okresowych analiz i raportów. Rejestr Świętokrzyski GIST prowadzony jest przez zespół klinicystów. Badania przeprowadzone w grupie 337 chorych (materiał Rejestru Klinicznego) wykazały, iż przeżycia 3-letnie wolne od nawrotu choroby wynosiły odpowiednio w zależności od ryzyka agresywności: 20% – wysokie ryzyko, 54% pośrednie, 96% niskie i bardzo niskie. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że do niekorzystnych czynników wpływających na DFS po resekcji GIST należą: liczba mitoz powyżej 5/50 HPF, wielkość guza pierwotnego powyżej 5 cm, płeć męska, umiejscowienie w innych częściach niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych lub pęknięcie guza.

Przedstawione doświadczenia własne w leczeniu GIST potwierdzają konieczność prowadzenia dalszych badań w zakresie genetyki i patologii mających wpływ na kierunki badań w leczeniu i rokowaniu nowotworów stromalnych przewodu pokarmowego.



Fot. 1. Od lewej: prof. Paweł Lampe, prof. Stanisław Głuszek.

Adres do korespondencji:

mgr Małgorzata Starczyńska
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: starm@pu.kielce.pl

REGULAMIN PUBLIKACJI PRAC W „STUDIACH MEDYCZNYCH”

- Kwartalnik „Studia Medyczne” (“Medical Studies”) przyjmuje do druku prace w języku polskim i angielskim, oryginalne, pogładowe, kazuistyczne, historyczne, listy do redakcji, recenzje książek, sprawozdania ze zjazdów naukowych, z medycyny oraz z dziedzin pokrewnych: psychologii, etyki, historii medycyny, organizacji ochrony zdrowia.
- Wszystkie prace oryginalne muszą spełniać wymogi Deklaracji Helsińskiej z 1989 r. W uzasadnionych przypadkach musi być załączona informacja o zgodzie Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania lub przesłanie odpowiedniej dokumentacji. W opisie przypadków kazuistycznych obowiązuje zakaz podawania danych personalnych, chyba że chory wyraża na to świadomie zgodę, np. na publikowanie zdjęć.

PRZYGOTOWANIE MANUSKRYPTU (MASZYNOPISU)

Maszynopis pracy winien być przygotowany w formacie A-4. Tekst pisany czcionką 12 pkt, z zachowaniem marginesów: górny i dolny – po 2 cm, lewy – 3 cm, prawy – 4 cm. Na kartce wydruku powinno być ok. 30 wierszy, w każdym wierszu ok. 60 znaków, licząc łącznie z odstępami między wyrazami, interlinia – przynajmniej 24 pkt.

Strona tytułowa

1. Tytuł pracy: (w języku polskim i angielskim).
2. Imię (imiona) i nazwisko autora(ów), tytuły naukowe.
3. Instytucja(e), z której pochodzi praca.
4. Kierownik instytucji (tytuł, stopień naukowy, imię i nazwisko kierownika).

Streszczenie (w języku polskim i angielskim) dla prac oryginalnych od 200 do 250 słów w układzie: cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski; dla prac kazuistycznych i pogładowych – od 100 do 150 słów).

Słowa kluczowe. 4-5 terminów indeksujących lub słów kluczowych (w języku polskim i angielskim) opisujących przedmiot pracy (jeśli to możliwe – zgodnie z Index Medicus Medical Subject Headings (MESH)).

Tekst pracy. W zależności od rodzaju, praca powinna być podzielona na:

- praca oryginalna – wstęp (wprowadzenie do zagadnienia, opis problemu i założenia), cel(e) pracy,

materiał i metody (opis projektu badania naukowego, miejsca), wyniki (o ile jest to możliwe, mogą być częściowo przedstawione w tabelarycznym układzie), omówienie (na tle aktualnego piśmiennictwa) i wnioski (nie powinny być powtórzeniem wyników pracy);

- praca kazuistyczna – wstęp, opis przypadku, omówienie i wnioski;
- praca pogładowa – wstęp, rozwinięcie omawianego tematu (problemu), wnioski.

Objętość pracy oryginalnej nie powinna przekraczać 14 stron maszynopisu znormalizowanego, pracy kazuistycznej 8 stron, a pracy pogładowej 18 stron łącznie z piśmiennictwem. W niektórych przypadkach prace mogą przekraczać limit objętości za zgodą Komitetu Redakcyjnego.

Skróty stosowane w tekście należy zawsze objaśniać przy pierwszym wystąpieniu terminu, nie należy stosować skrótów w tytule pracy. Określenia statystyczne, skróty i symbole powinny być jasno zdefiniowane.

Niezależnie od tematyki w tekście należy używać międzynarodowych nazw leków.

Wyniki badań laboratoryjnych oraz odpowiednie normy i odchylenia standardowe powinny być wyrażone w jednostkach przyjętych przez Międzynarodowy Układ Miar SI.

Tabele kombinowane, ryciny, zdjęcia, mapy, wzory itp. powinny być załączone w osobnej kopercie, również na płycie z zaznaczeniem miejsca ich umieszczenia w tekście. Rozmiar rycin 12-14 cm, tabele do formatu A4.

Podziękowania. Dotyczą osób lub instytucji, które przyczyniły się do powstania pracy, w tym źródła finansowe, dzięki którym powstała praca. Osoby wymienione w podziękowaniach muszą dać zgodę na ujawnienie swojego nazwiska. Uzyskanie zgody należy do autorów.

Piśmiennictwo powinno być umieszczone na końcu pracy – pisane taką samą czcionką jak tekst. Układ piśmiennictwa musi być zgodny ze standardem Vancouver, tj. wg kolejności cytowania w pracy. Należy uwzględnić nazwisko, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, tom i strony początkową i końcową. Jeżeli liczba autorów przekracza 3, to po 3 nazwiskach dodać: i wsp. W pracach oryginalnych i pogładowych należy uwzględnić do 40 pozycji, w kazuistycznych do 10. Każdą publikację umieszczać należy od nowego wiersza.

Przykłady prawidłowego piśmiennictwa:

– Artykuł:

Andrzejewski AM, Kolasiński Z, Bryk A i wsp. Własne 10-letnie doświadczenia w cholecystektomii laparoskopowej. *Wideochirurgia* 2006; 1: 82-9.

Vant RM, Vrijland WW, Lange JF et al. Mesh repair of incisional hernia: comparison of laparoscopic and open repair. *Eur J Surg* 2002; 168: 684-9.

– Książka:

Franklin MA. *Thoracoscopy*. MTP Press. Lancaster, UK 1986.

– Rozdział w książce:

Bron JD. Early events in the infection of the arthropod gut by pathogenic insect viruses. In: *Invertebrate Immunity*. Ed. K Maramorosch, RE Shope. Academic Press. New York, San Francisco, London 1976; 80-111.

Orkiszewska A. Badania u chorych chirurgicznych. W: *Chirurgia dla pielęgniarek*. Red. W Rowiński, A Dziaka, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999; 4: 48-72.

Adres do korespondencji. Na końcu pracy musi być zamieszczony adres autora oraz nr telefonu, faxu, e-mail.

Oświadczenie. Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że nie była publikowana i że nie została złożona do druku w innym czasopiśmie oraz, że autor wyraża zgodę na opublikowanie pracy w Internecie.

Odpowiedzialność prawną i merytoryczną za nieprawidłowości związane z przygotowaniem pracy ponoszą wszyscy autorzy w równym stopniu.

- Prace powinny być przesłane w 2 egzemplarzach maszynopisu i niezależnie od tego na opisanej płycie CD. Zalecane są formaty: Word pod Windows 98/2000/XP.

REDAKCYJNE OPRACOWANIE

- Wszystkie prace są recenzowane zgodnie ze współczesnymi wymogami oceny tego typu opracowań. Prace są oceniane przez recenzentów anonimowo, a autor otrzymuje z redakcji zawiadomienie o przyjęciu lub odrzuceniu pracy. Autor może podać nazwiska osób, które (jego zdaniem) nie powinny opiniować artykułu. Korekty tekstu dokonuje pierwszy autor lub jeden ze współautorów. Prace niezakwalifikowane do druku Redakcja zwraca jedynie na żądanie.
- Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac, w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych i innych oraz w Internecie.

Redakcja

PUBLICATION INSTRUCTION IN "MEDICAL STUDIES"

- The quarterly „Studia Medyczne” (“Medical Studies”) accepts for publication in Polish and English original papers, demonstrative and casuistic papers as well as historical accounts, letters to the Editor, reviews, short reports from scientific conferences devoted to medicine and related areas: psychology, ethics, history of medicine, organization of health care.
- All original papers must fulfil the requirements of the Helsinki Declaration from 1989. In justified cases information must be attached about the consent of the Bioethical Commission concerning the investigation, or relevant information should be sent. In the description of casuistic cases, it is forbidden to provide personal data, unless the patient consciously gives his or her consent, e.g. for the publication of photos.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT (TYPESCRIPT)

The typescript of the paper should be prepared in the format A-4. The text of the type of 12 points, with the maintenance of margins: upper and bottom – 2 cm, left – 3 cm, right – 4 cm. On the printout there should be approx. 30 lines, in every line approx. 60 signs with spaces at least 24 points.

Title page

1. Title of the paper: (in Polish and English).
2. Full name (names) of the author(s), academic titles.
3. Institution(s) from which the paper originates.
4. Head of the institution (title, degree, full name).

Abstract (in Polish and English) for original studies from 200 to 250 words in the arrangement: the aim of the study, material and methods, results and conclusions; for casuistic and demonstrative papers – from 100 to 150 words).

Key words. 4-5 index terms or key words (in Polish and English) describing the subject of the study (if possible – in compliance with Index Medicus Medical Subject Headings (MESH).

Text of the contribution. Depending on the kind, the contribution should be divided into:

- original paper – introduction (introduction to the problem, problem description and assumptions), aim(s) of the contribution, material and methods (description of the investigation and its venue),

results (as far as it is possible, they can be partly represented in tabular arrangement), discussion (against the background of current literature), and conclusions (they should not be a repetition of results of the study);

- case study – introduction, description of case, discussion and conclusions;
- review paper – introduction, development of the problem, conclusions.

Volume of the original work should not exceed 14 pages of standardized typescript, a case studies – 8 pages, and a review paper – 18 pages including the literature. In some cases contributions can exceed the volume limit upon the agreement of the Editorial Committee.

Abbreviations in the text must be always explained at the first appearance of the term; no abbreviations can be in the title of the contribution.

Statistical data, abbreviations and symbols should be clearly defined.

Aside from of the subject matter, international names of medicaments should be used.

Findings of laboratory investigations and suitable standards and standard deviations should be expressed in units accepted by the International System of Measures SI.

Tables combined, pictures, photos, maps, examples, etc. should be attached in a separate envelope, also on the diskette with the mark of the place of their location in the text. The size of pictures is 12-14 cm; tables – up to A4 size.

Acknowledgments refer to persons or institutions who/which contributed to the creation of the study, including financial sources thanks to which it came into being. Persons mentioned in Acknowledgments must give their consent to disclose their names. Authors are responsible to obtain the consent.

Literature should be listed at end of the paper – it must be typed by the same fonts as the text. The arrangement of the literature must be compatible with the Vancouver Standard, i.e. according to the sequence of quotation in the paper. The name, initials, the title of the work, abbreviation of the title of the periodical (according to Index Medicus), year, volume, and first and final page numbers. If the number of authors exceeds 3, after the third name add: et al. In original and demonstrative papers one ought to take into account up to 40 items; in casuistic papers up to 10. Every publication must be placed from a new line.

Examples of the correct literature:

– Article:

Andrzejewski AM, Kolasiński Z, Bryk A i wsp. Własne 10-letnie doświadczenia w cholecystektomii laparoskopowej. *Wideochirurgia* 2006; 1: 82-9.

Vant RM, Vrijland WW, Lange JF et al. Mesh repair of incisional hernia: comparison of laparoscopic and open repair. *Eur J Surg* 2002; 168: 684-9.

– Book:

Franklin HAS. *Thoracoscopy*. MTP Press. Lancaster, UK 1986.

– Book chapter:

Bron JD. Early events in the infection of the arthropod gut that pathogenic insect viruses. In: *Invertebrate Immunity*. Ed. K Maramorosch, RE Shope. Academic Press. New York, San Francisco, London 1976; 80-111.

Orkiszewska A. Badania u chorych chirurgicznych. W: *Chirurgia dla pielęgniarek*. Red. W Rowiński, A Dziaka, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999; 4: 48-72.

Address for correspondence. At the end of the paper the author's address and the number of telephone, fax, and e-mail address must be given.

Declaration. A declaration must be attached to the paper that it was not published and/or submitted for publication in another periodical, and that the author assents to publish the paper on the Internet.

Legal and substantial responsibility for any errors related to the preparation of the paper shall be shared by all authors equally.

- Contributions should be sent in 2 typescript copies and on a diskette. Word for Windows 98/2000/XP is recommended.

EDITORIAL ELABORATION

- All contributions are reviewed in accordance with current requirements for the assessment of this type of elaborations. Contributions are assessed by reviewers anonymously, and the author receives a notice from the Editorial Board about acceptance or rejection of the paper. The author may provide names of persons who (in his or her opinion) should not assess the article. Corrections of the text is made by the first author or one of co-authors. Papers not qualified for print are returned only on request.
- The Publisher acquires the general exclusive copyright to print the publication including dissemination of the publication on electronic media and on the Internet.

The Editorial Board